

## Estudos de HQSAR e QSAR 2D para um conjunto de derivados azólicos ativos contra *Trypanossoma Cruzi*.

Thamires Quadros Froes (IC)\*, Francielle M. Melo (PG), Marcelo S. Castilho (PQ)

\*thamiresquadros@hotmail.com

Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular (LaBiMM), Faculdade de Farmácia (UFBA) – Salvador, Ba;

Palavras Chave: Lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase, *Trypanossoma cruzi*, QSAR 2D, HQSAR.

### Introdução

A doença de Chagas, causada pela infecção com o protozoário *Trypanossoma cruzi*, afeta 8–11 milhões de indivíduos na América Latina.<sup>1</sup> Atualmente, o arsenal terapêutico disponível para doença de Chagas (Nifurtimox e Benznidazol) é eficaz apenas na fase aguda da doença.<sup>2</sup> Por outro lado, inibidores da síntese de ergosterol parecem ser ativos na fase crônica da doença.<sup>3</sup> Diante desse resultado, inibidores da enzima lanosterol 14  $\alpha$ -desmetilase estão sendo considerados como compostos protótipos para o desenvolvimento de novos agentes anti-chagásicos. A fim de contribuir com esse objetivos, este trabalho descreve o desenvolvimento de modelos de QSAR 2D para 42 derivados azólicos (Figura 1) ativos contra *T. cruzi*, cujo pEC<sub>50</sub> varia de 6,64 a 9,23 nM.

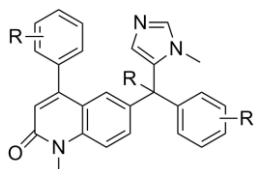


Figura 1: Estrutura geral dos derivados azólicos.

### Resultados e Discussão

Os derivados azólicos, divididos em grupo treino (32) e grupo teste (10) para fins de validação externa, foram desenhados na plataforma SYBYLX1.1 (Tripos Inc., USA) e otimizados pelo método semi-empírico (PM3). Na seqüência 280 descritores 2D, calculados com auxílio do programa DRAGON 5.5, foram utilizados para construir modelos de regressão linear múltipla (MLR), utilizando no máximo 4 variáveis,  $q^2 > 0,80$ . Apesar de bom ajuste, tais modelos apresentaram baixo poder preditivo. A fim de produzir modelos de QSAR mais robustos, 23 descritores presentes nos 10 melhores modelos foram agrupados, autoescalados e utilizados para a geração dos modelos de Regressão de Mínimos Quadrados Parciais (PLS). O melhor modelo apresenta boa consistência interna ( $r^2=0,84$ ,  $q^2=0,71$ ) e poder preditivo ( $r^2_{pred}=0,72$ ) (Figura 2A). A fim de se beneficiar do sinergismo de informações provenientes de modelos de QSAR 2D clássico e de holograma QSAR, essa técnica também foi empregada na construção de modelos

de QSAR. Após avaliar diversas combinações de distinção e tamanho de fragmentos, assim como de tamanho de holograma, verificou-se que o melhor modelo ( $r^2= 0,93$ ,  $q^2=0,73$ , e  $r^2_{pred}=0,72$  – Figura 2B) utiliza átomos/ ligação/ hidrogênio/quiralidade como distinção de fragmentos e tamanho de fragmento 61.

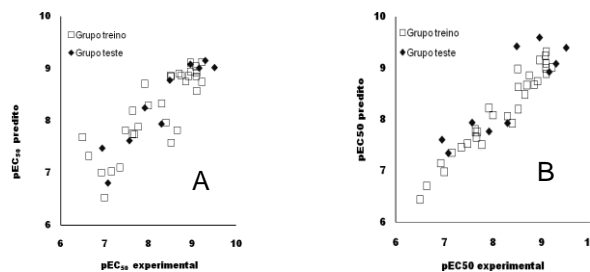


Figura 2: Valores preditos e experimentais de pEC<sub>50</sub> segundo o modelo de QSAR 2D (A) e HQSAR (B).

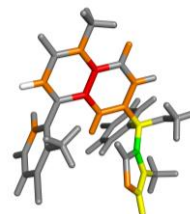


Figura 3: Mapa de contribuição para o composto mais potente do conjunto (pEC<sub>50</sub>=9,23).

### Conclusões

Os modelos de QSAR descritos apresentam boa capacidade preditiva e permitem, através de uma análise integrada dos mapas de contribuição (Figura 3) e do vetor de regressão inferir que o aumento do peso molecular contribui negativamente a potência.

### Agradecimentos

FAPESB; CNPq

<sup>1</sup>Chennamaneni, N.K.; Arif, J.; Buckner, F.S. e Gelb, M.H. *B.M.C. Letters*. **2009**, 6582-6584.

<sup>2</sup>Rassi Jr., A.; Rassi, a.; Marin, J. A., *Seminar*. **2010**, 1388-1402.

<sup>3</sup>Maya, J.D; Cassels, B.K.; *ScienceDirect*. 2006, 601-620.