

## Estudos de QSAR bidimensional para um conjunto de inibidores esqualeno sintase humana (ESH).

Josiane M. Barbosa (IC),\* Vanessa S. Pereira (PG); Humberto F. Freitas (PG), Marcelo S. Castilho (PQ)

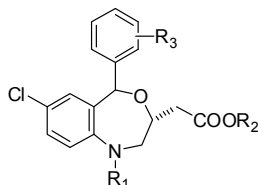
\* josi\_soopo@hotmail.com

Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia.

Palavras Chave: Dislipidemia; esqualeno sintase; QSAR 2D.

### Introdução

Doenças cardíacas coronarianas são a primeira causa de incapacidade e morte,<sup>1</sup> sendo que o controle dos níveis séricos de colesterol é imprescindível para profilaxia e terapia destas doenças.<sup>2</sup> O medicamento de escolha para redução dos níveis de colesterol, estatinas inibidoras da enzima HMG- CoA redutase, apresenta efeitos colaterais como miotocidade e hepatotoxicidade além de falha no tratamento.<sup>2</sup> Por essa razão novas alternativas terapêuticas tem sido investigadas. Entre elas se destacam os inibidores da enzima ESH, pois também reduzem os níveis de colesterol, porém com menor incidência de efeitos colaterais<sup>3</sup>. Visando contribuir para a elucidação das relações entre a estrutura química e a atividade biológica dessa classe de compostos, modelos de QSAR 2D foram desenvolvidos para um conjunto estruturalmente diverso de 48 inibidores de ESH (Figura 1), cuja potência inibitória (IC<sub>50</sub>) varia entre 0,115 e 66,06 µM.



**Figura 1.** Estrutura geral dos inibidores de equaleno sintase humana empregados nesse trabalho.

### Resultados e Discussão

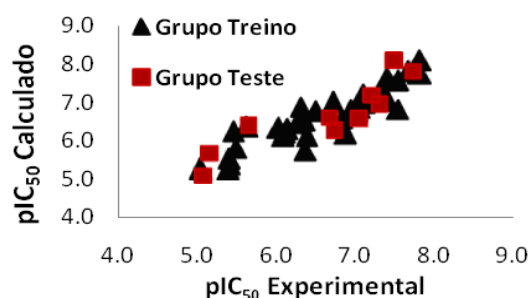
As moléculas do conjunto, divididas em conjunto treino (38) e teste (10) para fins de validação externa, foram construídas no programa SYBYL 8.0 (Tripos Inc., USA) e otimizadas por cálculos semi empíricos AM1. A seguir, 3 conjuntos de descritores (1- Fingerprints moleculares (64); 2-descritores topológicos relacionados a propriedades físico-químicas (634) e 3- todos os descritores 2D (765)), disponíveis no programa DRAGON 5.5, foram utilizados para a construção de modelos preliminares de QSAR por regressão linear múltipla (RLM), com auxílio do programa MOBYDIGS 1.0. Apesar dos modelos que utilizam apenas descritores topológicos apresentarem melhores parâmetros estatísticos (tabela 1), seu poder preditivo é inferior ao do modelo que utiliza descritores topológicos e fingerprints ( $r^2_{pred}$  0,3 e  $r^2_{pred}$  0,74, respectivamente). Visando obter modelos

mais robustos, os descritores presentes nos 50 melhores modelos gerados por RLM, com descritores do tipo 3, foram agrupados, autoescalados e usados para geração de modelos de regressão por mínimos quadrados parciais (PLS).

**Tabela 1.** Comparação dos modelos de RLM gerados com diferentes tipos de descritores.

Tipo de descritor	$r^2$	$q^2$
1	0,80	0,75
2	0,91	0,88
3	0,85	0,82

O melhor modelo gerado por PLS (Figura 2) apresenta boa consistência interna ( $r^2= 0,87$ ;  $q^2= 0,84$ ) e capacidade preditiva ( $r^2_{pred} = 0,79$ ).



**Figura 2.** Valores preditos e observados de pIC<sub>50</sub> para inibidores de equaleno sintase humana.

### Conclusões

Os modelos de QSAR descritores nesse trabalho apresentaram boa capacidade preditiva para compostos congenéricos. A interpretação do vetor de regressão indica que fatores estéreos, representados por índices de simetria são importantes para a atividade biológica dos inibidores de ESH estudados.

### Agradecimentos

FAPESB ; CNPQ

<sup>1</sup> Magalhães, M.E.C.; Brandão, A.A.; Freitas, E.V.; Pozzan,R; Brandão, A.P. SOCERJ, **2004**, 17,105.

<sup>2</sup> Miki, T.; Kori,M.; Fujishima, A.; Mabuchi, H.; Tozawa, R.; Nakamura, M.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 385.

<sup>3</sup> Hiyoshi, H.; Yanagimachi, M.; Ito, M.; Saeki,T. Yoshida, I.; Okada, T.; Ikuta, H.; Shinmyo, D.; Tanaka, K.; Kurusu, N.; Tanaka, H. *European Journal of Pharmacology.* **2004**, 31, 3451.