

Estudos de HQSAR e QSAR 2D para derivados imidazólicos ativos contra a forma amastigota de *Trypanosoma cruzi*.

Francielle M. Melo* (PG)¹, Michael H. Gelb (PQ),² Marcelo S. Castilho (PQ)¹

*fran.m.melo@gmail.com

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

2- University of Washington, Seattle, USA

Palavras Chave: Lanosterol 14- α - desmetilase, *Trypanosoma cruzi*, HQSAR, QSAR 2D.

Introdução

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), afeta grande parte da população da América Latina.¹ Atualmente, o arsenal terapêutico disponível para doença de Chagas, nifurtimox e benznidazol, possui baixa eficácia contra a fase crônica da doença e causa vários efeitos colaterais.² Diante desses fatos, torna-se importante a identificação de novos protótipos a fármacos ativos contra a fase crônica da doença e com menos reações adversas. Derivados azólicos demonstraram-se ativos contra a forma amastigota do parasita.^{3,4} Visando compreender as propriedades físico-químicas e estruturais importantes para atividade desses compostos, estudos de holograma QSAR (HQSAR) e QSAR 2D foram realizados para um conjunto de derivados imidazólicos diverso (Figura 1), cuja potência (pEC₅₀) contra *T. cruzi* varia de 5,0 a 9,35.

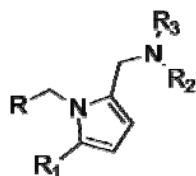


Figura 1. Esqueleto geral dos derivados imidazólicos utilizados nos estudos de QSAR.

Resultados e Discussão

215 Descritores 2D, calculados para 174 derivados imidazólicos, divididos em grupo treino (134) e grupo teste (40) para fins de validação externa, foram utilizados para desenvolver modelos de QSAR por regressão linear múltipla e regressão por mínimos quadrados parciais. Contudo os melhores parâmetros estatísticos alcançados ($r^2 = 0,61$, $q^2 = 0,57$ e $r^2_{pred} = -0,14$) indicam que esse tipo de descritor não é capaz de explicar as relações entre a estrutura química e a atividade biológica dessa série de inibidores. Alternativamente, desenvolveram-se modelos de QSAR baseados em fragmentos moleculares, como disponível na técnica de holograma QSAR.

Durante o desenvolvimento dos modelos avaliou-se a influência do comprimento do holograma, distinção e tamanho dos fragmentos sobre os

parâmetros estatísticos. O melhor modelo obtido apresentou boa consistência interna ($r^2 = 0,86$, $q^2 = 0,77$) e poder preditivo ($r^2_{pred} = 0,78$) (Figura 2).

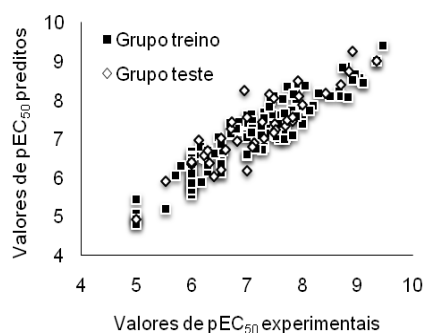


Figura 2. Valores experimentais e preditos de pEC₅₀ de acordo com o melhor modelo de HQSAR.

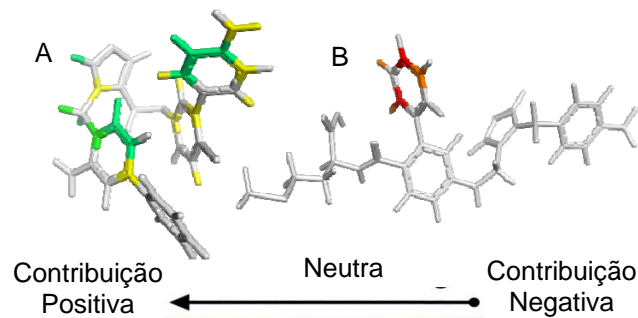


Figura 3. Mapa de contribuição para a molécula mais potente pEC₅₀= 9,35 (A) e menos potente, pEC₅₀= 5,0 (B) de acordo com o melhor de HQSAR.

Conclusões

O modelo de HQSAR descrito demonstrou capacidade preditiva suficiente para destacar fragmentos moleculares importantes (Figura 3) para a predição da atividade biológica desses derivados, podendo ser útil para guiar a síntese de compostos mais potentes.

Agradecimentos

CNPq

¹ Moran, M.; Guzman, J.; Ropars, A.L.; McDonald, A.; Jamerson, N.; Omune, B.; Ryan, S.; Wu, L. *PLoS Medicine*. **2009**, *43*,137.

² Maya, J. D.; Cassels, B. K.; Iturriaga-Vásquez, P.; Ferreira, J.; Faúndez, M.; Galanti, N.; Ferreira, A.; Morello, A. *Comparative Biochemistry and Physiology*. **2007**, *146*, 601.

³ Urbina, J. A.; Docampo, R.. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 495-501.

² Urbina, J. A. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **2002**, *104*, 331-318.