

Estudos de Holograma QSAR para um conjunto de inibidores esqualeno sintase.

Vanessa S. Pereira (PG)*, Josiane M. Barbosa (IC), Marcelo S. Castilho (PQ)

* vspereira@gmail.com

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

Palavras Chave: Dislipidemia ; Esqualeno Sintase; HQSAR.

Introdução

As doenças cardíacas, decorrentes de elevados níveis de colesterol de alta densidade (HDL), configuram-se entre as maiores causas de morte.¹ A inibição de enzimas da via do colesterol, como a Esqualeno Sintase (ES), reduzem os nível de LDL sem causar os efeitos colaterais observados para inibidores de HMG-Coa redutase.² Sendo assim, inibidores de ES constituem-se importantes protótipos a fármacos. A fim investigar as relações entre a estrutura química e a atividade biológica de um conjunto de 51 derivados 1,4-benzoxazepina,² cuja potência (IC_{50}) contra ES varia de 0,015 e 41,9 μ M utilizou-se a técnica de holograma QSAR, na qual fragmentos moleculares são usados como descritores na construção de modelos QSAR³.

Tabela 1. Influência da distinção de fragmentos sobre os parâmetros estatísticos dos modelos de HQSAR, utilizando tamanho padrão de fragmento (4-7).

Distinção de Fragmento	q^2	r^2	Componentes	HL
A/B	0,71	0,86	5	151
A/B/C	0,72	0,84	3	151
A/B/C/Q	0,75	0,85	3	151
A/B/C/DA	0,66	0,80	3	353
A/B/C/CH/DA	0,68	0,84	5	59
A/B/C/H/Q/DA	0,67	0,89	6	71

A interpretação do modelo de HQSAR, realizada com auxílio dos mapas de contribuição (Figura 2), indica que mesmo para a molécula mais potente, existem fragmentos que contribuem negativamente para atividade.

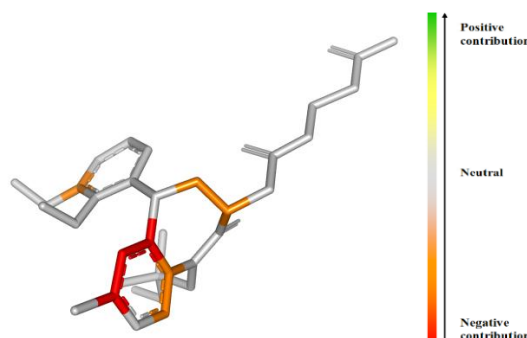


Figura 2. Mapa de contribuição para o composto mais potente (IC_{50} = 0,015 μ M) da série de 1,4-benzoxazepina.

Figura 1. Estrutura geral dos inibidores de esqualeno sintase empregados nesse trabalho.

Resultados e Discussão

No processo de otimização dos modelos de HQSAR os seguintes parâmetros foram avaliados: distinção de fragmentos, comprimento do holograma (HL) (Tabela 1). Ao se avaliar a influência do tamanho dos fragmentos sobre os parâmetros estatísticos observa-se que a redução do tamanho tem efeito positivo sobre a consistência interna do modelo (q^2 = 0,77 e r^2 = 0,88). A exclusão de até 20% dos inibidores (validação cruzada) não leva a reduções significativas desses parâmetros estatísticos, sugerindo que os modelos são robustos.

Conclusões

Embora os modelos de HQSAR apresentados forneçam informações relevantes sobre as propriedades estruturais relevantes para inibição de ES e mostrem boa consistência interna seu real poder preditivo deve ser avaliado por técnicas de validação externa.

Agradecimentos

FAPESB e CNPQ

- GOLDBERG. A. 2010, 4, 5, pp 350-356.
- MIKI, T; Kori, M; Mabuchi, H; Banno, H; Tozawa, R. Bioorganic & Medicinal Chemistry, **2002**, 10, 401-414
- Lewis D. R., Tripos Technical Notes, **1997**, Vol 1, No. 5.