

## CPCA e PCA comparativo em série de derivados de compostos 2-amino-tiofênicos contra *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. neoformans*.

Luciana Scotti (PQ)<sup>1\*</sup>, Marcus Tullius Scotti (PQ)<sup>2</sup>, Edeltrudes de Oliveira Lima (PQ)<sup>3</sup>, Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior (PQ)<sup>4</sup>, Marcelo Sobral da Silva (PQ)<sup>1</sup> [luciana.scotti@gmail.com](mailto:luciana.scotti@gmail.com)

1 – Universidade Federal da Paraíba, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Campus I;

2 – Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Engenharia e Meio Ambiente, Campus IV;

3 – Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Laboratório Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas;

4 – Universidade Estadual da Paraíba, Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas Bioativas

Palavras Chave: VolSurf, quimiometria, antifúngica.

### Introdução

Devido o aumento da incidência de infecções fúngicas sistêmicas nas últimas décadas, o aumento da taxa de mortalidade causada por estas infecções oportunistas e que o tratamento medicamentoso disponível é comprometido devido ao aparecimento de formas resistentes; a elucidação das características moleculares de derivados 2-amino-tiofênicos relacionados à atividade antifúngica é de interesse fundamental.

Assim, este estudo pretendeu buscar informações para determinar o grupo farmacofórico responsável pela atividade antifúngica de compostos derivados de 2-amino-tiofênicos. Utilizamos ferramentas de quimiometria (Principal Component Analysis (PCA) e Consensus PCA (CPCA)). Os compostos tiveram sua atividade antifúngica determinada experimentalmente contra os agentes infecciosos: *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Cryptococcus neoformans* e expressa na Mínima Concentração Inibitória (MIC). Além da extração de informações sobre as características estruturais envolvidas na atividade das espécies contra estes agentes infecciosos, pudemos comparar as diferentes propriedades moleculares necessárias nas atividades anti-*C. albicans*, anti-*C. tropicalis* e anti-*C. neoformans*.

### Resultados e Discussão

Uma série de trinta e quatro (34) compostos derivados do 2-amino-tiofênico, foram desenhadas no programa HyperChem 8.0 e as geometrias otimizadas utilizando-se campo de força de mecânica molecular MM+ e o método semi-empírico AM1 (Austin Model 1)<sup>1</sup>. As estruturas otimizadas das espécies foram submetidas à análise conformacional, usando-se o método randômico. O confôrmero de energia mínima foi selecionado, convertido para formato .sdf e importado no programa VolSurf+<sup>2</sup>. Os compostos foram então submetidos às ferramentas quimiométricas: PCA e CPCA.

A análise de CPCA da série investigativa envolveu 128 descritores, divididos em 13 blocos. A variância

explicada pelo PC1 e PC2 foi aproximadamente 60%. Os blocos de descritores de maior peso foram H2O, DRY, SHAPE e LOGS.

A análise de PCA foi feita empregando esses blocos de descritores, totalizando 63 variáveis. Os dois primeiros PCs explicam aproximadamente 65% da variância total. No *plot loadings* encontramos como principais descritores: LgS8, L1lgS, L0lgS, W1, CD3-6, IW1. Estes descritores ressaltam a importância da solubilidade e de regiões tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas para a atividade antifúngica.

O *plot scores* apresentou boa separação entre compostos ativos e inativos. Alguns compostos se mostraram inativos contra *C. albicans* e *C. tropicalis*, porém ativos contra *C. neoformans*. Este fato nos levou observar o *plot* que expressa a influência das variáveis isoladas na atividade. Percebemos que compostos com maior perfil hidrofílico são mais ativos contra *C. neoformans*.

### Conclusões

As metodologias quimiométricas empregadas (CPCA, PCA) apresentaram dados satisfatórios. Os descritores ressaltam a importância da solubilidade e perfil molecular tanto hidrofóbico, quanto hidrofílico para a atividade, sendo que compostos mais hidrofílicos são mais ativos contra *C. neoformans*.

### Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio financeiro do CNPq.

<sup>1</sup> COHEN, N. C. *Guidebook on molecular modeling in drug design*, San Diego: Academic Press, 1996. p.361.

<sup>2</sup> CRUCIANI G., PASTOR M., GUBA W., VolSurf: a new tool for the pharmacokinetic optimization of lead compounds, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.11, supl.2, p.S29-S39, 2000.