

## Análise comparativa de campos moleculares (CoMFA) de derivados azólicos ativos contra *Trypanosoma cruzi* com base em similaridade química e acoplamento molecular

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

\*thamiresquadros@hotmail.com

Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular (LaBIMM), Faculdade de Farmácia (UFBA) - Salvador, BA.

Palavras-Chave: Lanosterol 14 - alfa desmetilase, *Trypanosoma cruzi*, QSAR 3D.

### Introdução

Embora quase 30% dos pacientes com doença de Chagas, 8 - 11 milhões de indivíduos na América Latina, evoluam para problemas cardíacos crônicos,<sup>1</sup> o arsenal terapêutico disponível é eficaz apenas na fase aguda dessa doença.<sup>2</sup> Uma alternativa para contornar esse problema parecem ser inibidores da síntese de ergosterol.<sup>3</sup> Por essa razão inibidores da enzima lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilase estão sendo considerados como compostos protótipos para o desenvolvimento de novos agentes anti-chagásicos. Visando contribuir para esse processo, ferramentas de quimioinformática foram utilizadas para elucidar os fatores estéreos e eletrônicos responsáveis pela atividade biológica dessa classe de inibidores de lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilase.<sup>1,4,5</sup>

### Resultados e Discussão

Os resultados do CoMFA são profundamente influenciados pelo alinhamento molecular utilizado. Por essa razão, 3 estratégias diferentes foram implementadas (Figura 1): A) Os 5 inibidores mais potentes de um conjunto de 41 derivados azólicos, cujos valores de EC<sub>50</sub> variam de 0,31 a 320 nM, foram utilizados para construção de um modelo farmacofórico baseado na similaridade química entre essas moléculas, utilizando parâmetros padrão do programa SURFLEX-SIM. Na sequência as demais moléculas foram sobrepostas a esse modelo de acordo com sua similaridade química (**ALIGN-1**); B) Considerando que a conformação bioativa não deve ser distante da conformação de mínimo energético, as moléculas minimizadas foram sobrepostas com base na máxima subestrutura comum (**ALIGN-2**); C) Por fim, o programa GOLD 4.1.2 foi utilizado para simular o acoplamento molecular de todas as moléculas do conjunto no sítio ativo da enzima lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilase (Código PDB: 2WX2), considerando o espaço de busca como uma esfera de 10Å a partir do grupo heme. As poses de maior pontuação (**ALIGN-3**), segundo a função de pontuação GOLDScore, foram selecionadas. A seguir, as moléculas, divididas em grupo treino (32) e grupo teste (9) para fins de validação externa, foram utilizadas para construção de modelos de QSAR 3D

(CoMFA) utilizando a plataforma SYBYLX 1.1. A capacidade preditiva dos modelos iniciais, construídos com parâmetros padrão (*cutoff* de 30KCal/mol para campos estéreos e eletrostáticos, carga de prova=  $Csp^3 + 1$  e espaçamento de 2Å) foram considerados insatisfatórios ( $r^2_{pred} < 0,2$ ).

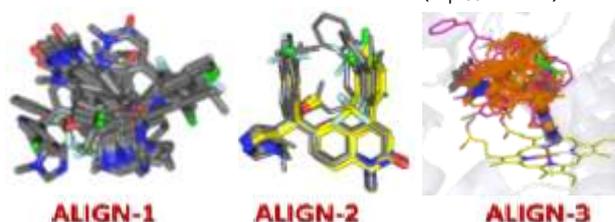


Figura 1: Alinhamentos moleculares utilizados na construção dos modelos de QSAR 3D (CoMFA).

Contudo, a variação do espaçamento da grade e o ajuste dos campos de acordo com o desvio padrão (*STDev coeff.*), permitiu obter modelos com boa consistência interna e elevada capacidade preditiva ( $r^2 = 0,99$ ,  $q^2 = 0,72$  e  $r^2_{pred} = 0,99$ ) com o ALIGN-3 (espaçamento 1,0 e *STDev coeff.* = 0,6), exceto para uma molécula do conjunto teste (em destaque no **ALIGN-3**-Figura 1).

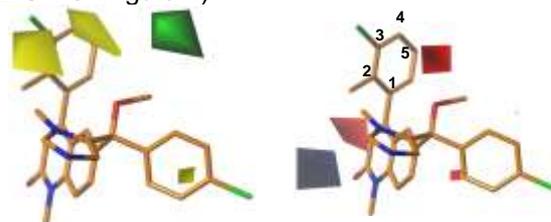


Figura 2: Mapas de contorno 85/15 estéreo e eletrônico segundo o modelo CoMFA obtido com **ALIGN-3** para uma das moléculas mais potentes do conjunto (EC<sub>50</sub> = 0,6 nM).

### Conclusões

A qualidade estatística do modelo CoMFA obtido permite utilizá-lo para guiar a síntese de moléculas mais potentes, como por exemplo através da inserção de grupos ricos em elétrons na posição 5 do anel, uma vez que não há espaço para substituintes nessa posição (Figura 2).

### Agradecimentos

FAPESB; CNPq

iChennamaneni, 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.

<sup>4</sup>Kraus, J. M. et al; *Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 3887-3898.

<sup>5</sup>Kraus, J. M. et AL; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 1639-1647