

Identificação de fragmentos moleculares relevantes para inibição da biossíntese de estafiloxantina de *Staphylococcus aureus* por HQSAR

Jônathas G. Andrade (IC)^{1*}, Marcelo S. Castilho (PQ)¹

jonathas77_9@hotmail.com

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

Palavras Chave: Estafiloxantina, *Staphylococcus aureus*, QSAR.

Introdução

A estafiloxantina é um pigmento carotenóide responsável pela resistência de *S. aureus* ao estresse oxidativo¹ e age como um fator de virulência para esse microorganismo.^{2,3} Por essa razão, a enzima dehidroesqualeno sintase (CrtM), responsável pela síntese de estafiloxantina, pode ser considerada um alvo terapêutico promissor para o desenvolvimento de novos antibacterianos. Na tentativa de entender quais fragmentos moleculares contribuem para inibição dessa enzima, uma série de 32 fosfonosulfonatos (Figura 1), cujos valores de pIC_{50} contra *S. aureus* variam de 3,8 a 6,7³ foi utilizada para construção de modelos de Holograma QSAR.

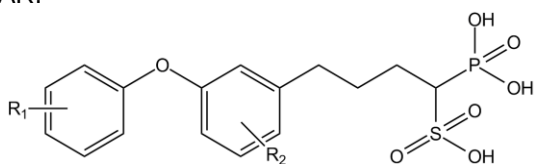


Figura 1. Estrutura geral dos fosfonosulfonatos empregados no desenvolvimento de modelos de HQSAR.

Resultados e Discussão

Após a otimização das estruturas por método semi-empírico (PM3), utilizando a plataforma SYBYLX 1.1, investigou-se a influência da distinção dos fragmentos (DF) sobre os parâmetros estatísticos dos modelos de holograma QSAR (Tabela 1).

Tabela 1. Influência da distinção de fragmentos sobre a qualidade estatística dos modelos de HQSAR.

DF	r^2	q^2	DF	r^2	q^2
A/B/C	0,93	0,57	A/C/H	0,82	0,58
A/B/C/H	0,78	0,55	A/C/Ch	0,85	0,64
A/B/C/Ch	0,82	0,54	A/C/DA	0,89	0,70
A/B/C/DA	0,76	0,47	A/C/H/DA	0,89	0,71
A/B/Ch	0,73	0,53	A/C/H/Ch/DA	0,88	0,60

Todos os modelos de HQSAR foram desenvolvidos através de regressão por mínimos quadrados parciais (PLS), utilizando validação cruzada (LOO_{CV}). Na sequência, avaliou-se a importância do tamanho dos fragmentos sobre a consistência interna do modelo. Entretanto a utilização de fragmentos diferentes do tamanho padrão (4-7 átomos) não produziu melhora nos modelos.

Embora o melhor modelo apresente alta qualidade estatística (Figura 2), a capacidade preditiva estimada por LOO_{CV} não corresponde aquela

encontrada por validação externa.⁴ Todavia, a exclusão de uma parcela maior dos inibidores (*leave-many-out*) pode fornecer estimativas mais confiáveis da estabilidade e capacidade extrapolativa do modelo.⁵ Essa análise sugere que a exclusão de até 20% das moléculas não afeta significativamente o modelo (Figura 2).

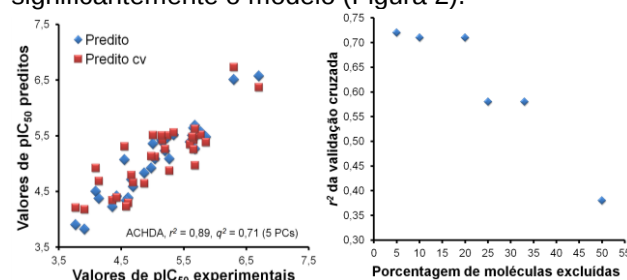


Figura 2. Qualidade estatística do melhor modelo de HQSAR: Esquerda-Valores preditos e experimentais de pIC_{50} ; Direita- Influência da exclusão de porcentagem crescentes de moléculas sobre os parâmetros estatísticos.

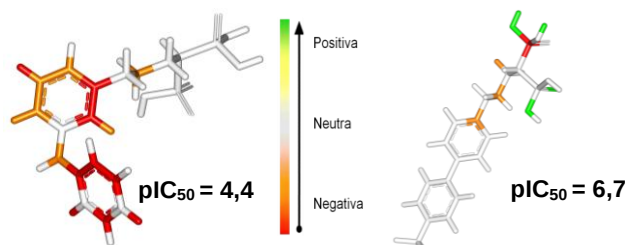


Figura 3. Mapas de contribuição segundo o melhor modelo de HQSAR.

Conclusões

Os modelos de holograma QSAR gerados apresentam alta consistência interna e podem fornecer informações relevantes acerca dos fragmentos que são cruciais para atividade biológica de fosfonosulfonatos. Por exemplo, os mapas de contribuição (Figura 3) indicam que fragmentos contendo grupos doadores e aceptores de hidrogênio contribuem positivamente para potência, ao passo que fragmentos hidrofóbicos prejudicam a atividade biológica.

Agradecimentos

CNPq

¹ Lowy, F. D. *N. Engl. J. Med.* **1998**, 339, 520–532.

² Liu GY et al. *J. Exp. Med.* **2005**, 202:209–215.

³ Yongcheng S. *J. Med. Chem.* **2009**, 52(4): 976–988.

⁴ Ferreira, M.C.; Rudolf, K. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 4, 770-787.

⁵ Milón, T.; Marián, R. *Interdisc Toxicol.* **2009**;2(3): 184–186.