

Seleção de descritores 2D/3D e modelagem QSAR de Adutos de Morita-Baylis-Hillman aromáticos com atividade leishmanicida.

Edilson B. Alencar Filho^{1*} (PQ), Karen C. Weber² (PQ), Mário L. A. A. Vasconcelos² (PQ)

¹Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

²Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

*edilson.beserra@univasf.edu.br

Palavras Chave: Adutos de Morita-Baylis-Hillman, Seleção de Variáveis OPS, QSAR, *Leishmania amazonensis*.

Introdução

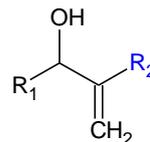
A Leishmaniose, doença parasitária conhecida popularmente como “calazar”, acomete seres humanos, cães e outros mamíferos. O tratamento atual é feito com os chamados “antimoniais pentavalentes” (antimoniato de N-metilglucamina), considerados caros, tóxicos e de baixa eficácia¹. A leishmaniose é considerada uma doença tropical “negligenciada” por não despertar interesse em pesquisa e desenvolvimento por parte da indústria farmacêutica mundial¹. Os Adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) aromáticos são uma classe de moléculas estudadas por nosso grupo de pesquisas nos aspectos sintéticos, computacionais e de bioatividade¹. Entre 2010 e 2011, dois trabalhos do nosso grupo apresentaram a síntese e atividade contra *Leishmania amazonensis* de 32 AMBH, usando o método Elisa/MTT (IC₅₀)¹. A proposta deste trabalho foi realizar um estudo QSAR envolvendo procedimento de seleção de descritores moleculares obtidos da plataforma E-Dragon², utilizando o Algoritmo de Seleção dos Preditores Ordenados (“Ordered Predictor Selector”) e PLS (“Partial Least Squares”)³.

Resultados e Discussão

Os 32 AMBH (Fig.1), inicialmente submetidos ao procedimento de varredura relaxada em ângulos diedrais (programa Gaussian09W® ao nível AM1), seguido de otimização completa em PCM-B3LYP/6-31+(d), tiveram os descritores calculados na plataforma E-Dragon (1.600 descritores). Foram definidos 25 compostos para o conjunto treinamento e 7 no conjunto teste. Após o algoritmo OPS (programa QSAR Modelling), cinco descritores foram selecionados, representando aspectos constitucionais e tridimensionais (**MATS8v**, **H4u**, **Mor14u**, **H-049** e **oNO₂**). O modelo PLS construído considerando duas variáveis latentes apresentou sucesso em todas as etapas de validação (Tabela 1). As etapas de “Y-randomization” e “bootstrapping” também mostraram bons resultados (**R²**, **Q²_{loo}** < **0,4** para 50 aleatorizações; **R²**, **Q²_{loo}** > **0,8** para 20 modelos, respectivamente). O vetor de regressão com variáveis autoescaladas é apresentado na Equação 1.

37^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Figura 1. AMBH estudados neste trabalho.



Nº	R1	R2	Nº	R1	R2
1	p-NO ₂ -e	COOCH ₃	17	o-NO ₂ -e	COO(CH ₂) ₂ OH
2	p-NO ₂ -e	CN	18	o-NO ₂ -e	COO(CH ₂) ₂ CH ₃
3	m-NO ₂ -e	COOCH ₃	19	m-NO ₂ -e	COO(CH ₂) ₂ OH
4	m-NO ₂ -e	CN	20	m-NO ₂ -e	COO(CH ₂) ₂ CH ₃
5	o-NO ₂ -e	COOCH ₃	21	p-NO ₂ -e	COO(CH ₂) ₂ OH
6	o-NO ₂ -e	CN	22	p-NO ₂ -e	COO(CH ₂) ₂ CH ₃
7	2- piridina	COOCH ₃	23	2- piridina	COO(CH ₂) ₂ OH
8	2- piridina	CN	24	2- piridina	COO(CH ₂) ₂ CH ₃
9	3- piridina	COOCH ₃	25	3- piridina	COO(CH ₂) ₂ OH
10	3- piridina	CN	26	3- piridina	COO(CH ₂) ₂ CH ₃
11	4- piridina	COOCH ₃	27	4- piridina	COO(CH ₂) ₂ OH
12	4- piridina	CN	28	4- piridina	COO(CH ₂) ₂ CH ₃
13	naftil	COOCH ₃	29	p-Br-e	COO(CH ₂) ₂ OH
14	naftil	CN	30	p-Br-e	COO(CH ₂) ₂ CH ₃
15	p-Br-e	COOCH ₃	31	naftil	COO(CH ₂) ₂ OH
16	p-Br-e	CN	32	naftil	COO(CH ₂) ₂ CH ₃

Tabela 1. Parâmetros de validação para OPS-PLS

nº VL	RMSECV	R ²	Q ² _{loo}	Q ² _{lno} *	Q ² _{ext}
1	0.18042	0.872	0.826	-	-
2	0.16345	0.906	0.857	0.830	0.849

*Média para n = 8.

Equação 1. Vetor de regressão

$$pIC_{50} = -0.384(H049) + 0.409(Mor14u) - 0.348(MATS8v) + 0.308(oNO_2) + 0.144(H4u) + 3.3087$$

Conclusões

A plataforma E-Dragon junto ao procedimento OPS-PLS conduziu a um modelo QSAR robusto e preditivo. Outras moléculas inéditas foram concebidas com base nestas informações, estando na fase de síntese/teste biológico.

Agradecimentos

UNIVASF – CNPq - CAPES

¹FILHO, E. B. A. Tese de doutorado, João Pessoa, Programa de Pós-Graduação em Química, UFPB, 2012.

²TEÓFILO R. F., MARTINS J. P., FERREIRA M. M. C. Journal of Chemometrics, 23, 32–48, 2009.

³TETKO, I. V. et al., Journal of Computer-Aided Molecular Design 19, 453–463, 2005.