

Estudo da relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR) de compostos análogos ao Megazol com atividade contra o protozoário *Trypanosoma cruzi*

Flávia Pirola Rosselli¹ (PG) *, Márcia M. C. Ferreira² (PQ) , Albérico B. F. da Silva¹ (PQ)

frosselli@iqsc.sc.usp.br

¹ Instituto de Química de São Carlos, Departamento de Química e Física Molecular – USP, Caixa Postal 780, CEP 13560-970, São Carlos – SP.

² Instituto de Química – UNICAMP, Campinas – SP.

Palavras Chave: Doença de Chagas, semi-empírico, PLS.

Introdução

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, atinge cerca de um quarto da população da América Latina, representando um dos mais importantes problemas médico-sanitários em 17 países, incluindo o Brasil, não só pela grande extensão geográfica que atinge, mas também devido a sua taxa de mortalidade e seus prejuízos cardíacos crônicos. Estima-se que 16 a 18 milhões de pessoas são infectadas pelo parasita. Só no Brasil são 6 milhões de infectados. É a única doença infecciosa, dentre as grandes endemias brasileiras, que não tem tratamento eficiente. Aliás, faz parte das 6 doenças endêmicas parasitárias reconhecidas como prioridade pela Organização Mundial da Saúde (OMS).¹ Uma classe de compostos, os nitroimidazóis, chamaram a atenção por sua excelente atividade antiparasitária e, dentro desta classe, o megazol [1-metil-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolil)-5-nitroimidazol] mostrou uma notável atividade contra o *Trypanosoma cruzi*, o causador da doença de Chagas. No entanto, tal composto mostrou-se fortemente mutagênico. Assim, compostos derivados do megazol estão sendo sintetizados pela pesquisadora Cristina N. Albuquerque, na tentativa de se buscar drogas tão ou mais ativas quanto o megazol, mas com caráter mutagênico reduzido ou se possível ausente². Este trabalho vem sendo desenvolvido numa tentativa de dar suporte a este processo de se buscar novas drogas. Com este fim procurou-se construir um modelo de PLS (*Partial Least Squares* – Mínimos Quadrados Parciais), que é uma análise multivariada desenvolvida com o objetivo de se fazer previsões de amostras desconhecidas a partir de um modelo já construído.

Resultados e Discussão

Para a construção de um modelo de PLS para uma análise de QSAR é necessário uma série análoga de compostos com dados experimentais da atividade biológica dos mesmos. Depois, propriedades

(variáveis ou descritores) são calculadas teoricamente para todos os compostos. Neste trabalho foram utilizados o megazol e mais 11 análogos, os quais possuem atividade antichagásica obtidas de testes *in vitro*. Os compostos foram otimizados através do hamiltoniano semi-empírico PM3, disponível no programa computacional AMPAC 5.0. Depois, foram calculadas cerca de 100 variáveis (através dos programas AMPAC 5.0 e DRAGON 2.1) das quais selecionou-se as seguintes: dipolo, carga sobre o átomo da posição 1 (q1), carga em um dos átomos de Nitrogênio (qN'), carga do substituinte da posição 4 (QR4), ângulos diedro D2, ângulo do grupo nitro (A), energias dos orbitais moleculares de fronteira: HOMO-2, HOMO-1, e LUMO+1, e o descriptor geométrico SPH (*Sphericity*).

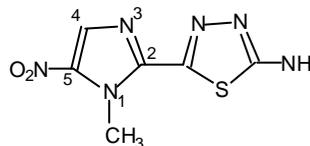


Figura 1. Fórmula estrutural do megazol.

Um bom modelo de PLS deve apresentar o menor SEV (*Standard Error of Cross Validation*), menor PRESS (*Prediction Residual Error Sum of Square*) e maior *rVal* (coeficiente de correlação).

Conclusões

O modelo construído apresentou as características necessárias a um bom modelo, conforme comentadas acima. Este modelo pode dar informações sobre as atividades de futuras amostras (compostos) em muito pouco tempo.

Agradecimentos

CAPES

¹ Organização Mundial da Saúde. Control de la enfermedad de chagas, Geneva, OMS, 1993.

Sociedade Brasileira de Química – SBQ

² Albuquerque, C. N. Toulouse, **1995**. *Tese* (Doutorado) – Groupe de Chimie Organique Biologique, Université Paul Sabatier de Toulouse.

³ Sharaf, M. A.; Illman, D. L. e Kowalski, B. R. *Chemometrics*, New York, **1986**.