

## ANÁLISE ESTATÍSTICA DA CORRELAÇÃO DA ESTRUTURA ELETRÔNICA COM A ATIVIDADE ANTIMALARIAL DE SUBGRUPOS DE CHALCONAS. Augusto Batagin Neto, Francisco Carlos Lavarda – Inter-áreas – Física – Licenciatura Plena em Física – Departamento de Física – Faculdade de Ciências – Campus de Bauru.

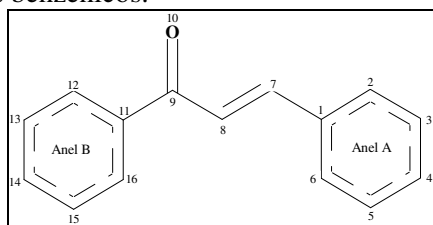
O presente estudo visa investigar possíveis correlações entre a estrutura eletrônica e a atividade antimalarial reportada de grupos de chalconas alcoxiladas e hidroxiladas [1, 2]. A obtenção desta espécie de correlação é bastante relevante uma vez que visa auxiliar na modelagem molecular de novos compostos com propriedades antimalariais mais eficazes.

A malária é causada por quatro espécies de protozoários parasitas do gênero *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, responsáveis por diferentes formas sintomáticas da doença. Dentre estes, o *Plasmodium falciparum* é o mais difundido e perigoso, sendo a espécie plasmodial capaz de produzir quadros de extrema gravidade, podendo culminar em êxito letal se não tratada rapidamente.

Não existem atualmente vacinas disponíveis contra esta doença e, além disso, com o passar do tempo vem sendo notado um aumento gradativo da resistência de certas linhagens de plasmódios a todos os antimaláricos até então utilizados. Tal resistência, tem sido verificada principalmente em linhagens de *P. falciparum* [3], o que realmente caracteriza um quadro preocupante.

Na busca de novas drogas, um grande número de substâncias vem sendo pesquisado. Dentre elas, as chalconas, compostos pertencentes à uma classe da família dos flavonóides, frequentemente responsáveis pela coloração de plantas. Tratam-se de compostos de fácil síntese e uma gama muito grande de substituições pode ser tentada a fim de se gerar análogos.

O grupo de compostos estudados é formado de 93 moléculas que apresentam em comum uma estrutura básica de dois anéis benzênicos ligados por uma cadeia de dois carbonos e um grupo carbonila, como ilustra a Figura 1. Os compostos se diferem pelo tipo de substituintes que se encontram ligados aos dois anéis benzênicos.



**Figura 1** - Chalcona Básica

A propriedade biológica que se pretende correlacionar com a estrutura eletrônica destas moléculas é a atividade antimalarial *in vitro* observada contra uma linhagem de *P. falciparum* resistente à cloroquina. A medida da atividade de cada composto é feita pela análise da concentração necessária deste, visando promover uma inibição de 50% (50% “inhibitory concentration”, IC<sub>50</sub>) da incorporação de [<sup>3</sup>H] hipoxantina, um precursor da síntese de ácidos nucleicos no parasita.

Como em análise feita anteriormente [4], utilizando-se da mesma metodologia, não se pôde observar uma correlação direta entre a atividade antimalarial e a estrutura eletrônica de todos os 93 compostos, optou-se neste trabalho em efetuar uma análise de subgrupos destas moléculas definidos de acordo com os substituintes presentes no anel B da estrutura apresentada na Figura 1. Desta forma realizou-se o estudo para 6 subgrupos de moléculas classificados de acordo com o tipo de substituinte presente no anel B da estrutura básica:

- a) Tipo A: *methoxy* nas posições 2', 3' e 4' da molécula básica (18 moléculas);
- b) Tipo B: *methoxy* nas posições 2' e 4' da molécula básica (17 moléculas);
- c) Tipo C: *methoxy* na posição 4' da molécula básica (14 moléculas);
- d) Tipo D: *ethoxy* na posição 4' da molécula básica (13 moléculas);
- e) Tipo F: *hydroxy* nas posições 2' e 4' da molécula básica (11 moléculas);
- f) Tipo G: *hydroxy* na posição 4' da molécula básica (19 moléculas);

Em razão da maioria dos trabalhos relacionados ao assunto apresentarem-se em inglês, a nomenclatura foi mantida neste idioma.

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados *in vacuo*, numa abordagem RHF (*Restricted Hartree-Fock*), utilizando-se como aproximação o método semiempírico AM1 (*Austin*

*Model 1*), implementado no pacote computacional MOPAC versão 7 [5]. Desta forma foram obtidos 143 descritores eletrônicos referentes à estrutura básica das moléculas (Figura 1) relacionados à energia total, calor de formação, momento de dipolo e densidades eletrônicas totais, parciais e de ligação referentes a cada átomo do composto.

A análise estatística foi efetuada utilizando-se de regressões lineares simples e múltiplas, onde através de um programa desenvolvido em linguagem FORTRAN 90, procurou-se de maneira automatizada por regressões com alto parâmetro de correlação linear e significância estatística considerável. Realizaram-se regressões considerando não somente os valores de  $IC_{50}$  como variável dependente mas também  $\log(IC_{50})$ , frequentemente utilizado em estudos deste tipo. A fim de se observar alguma similaridade entre os compostos efetuou-se também uma Análise de Componentes Principais (PCA) com os descritores calculados.

Através das regressões lineares obteve-se um conjunto de equações com alta significância estatística que permitem prever a atividade antimalarial destes subgrupos de compostos. A Figura 2 ilustra as regressões lineares entre a atividade antimalarial experimental reportada e a atividade antimalarial prevista pela equação de regressão mais significativa obtida e os respectivos parâmetros de correlação linear ( $r$ ). Para alguns dos compostos obteve-se uma melhor relação diretamente com os valores de  $IC_{50}$  enquanto que para outros a melhor regressão foi observada considerando  $\log(IC_{50})$  como variável dependente.

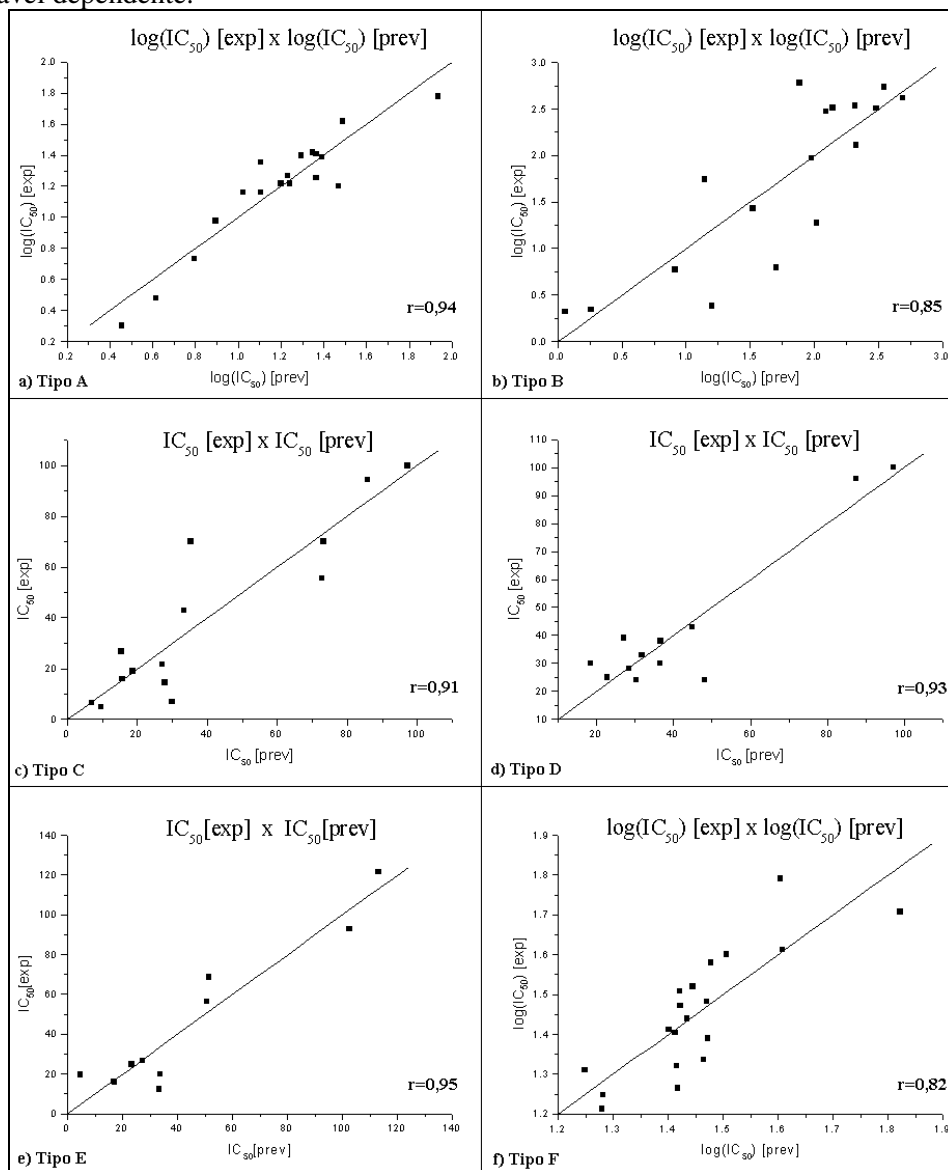


Figura 2. Regressão linear entre os valores experimentais ligados à atividade antimalarial e os valores previstos pela equação de regressão mais significativa para os grupos de moléculas.

Efetuada-se o PCA com os todos os descritores, obteve-se uma separação evidente de dois subgrupos de moléculas, segundo o tipo de substituinte presente no anel B. Fazendo-se um outro PCA, considerando estes dois grupos separadamente, obtém-se uma nova separação entre os subgrupos que converge para a classificação aqui adotada. No entanto, todas as separações observadas não dizem respeito diretamente à atividade antimalarial das moléculas, estando essencialmente relacionadas apenas com características eletrônicas dos compostos.

Em linhas gerais, através das regressões lineares pode-se obter correlações relevantes entre a estrutura eletrônica dos subgrupos de moléculas e a atividade antimalarial. A separação de caráter puramente eletrônico observado através do PCA acabou por evidenciar a relevância de se fazer o estudo destes compostos separadamente, uma vez que apresentam diferenças relevantes em suas estruturas eletrônicas.

Visando obter relações ainda mais expressivas, numa nova etapa dos trabalhos pretende-se utilizar de métodos estatísticos mais sofisticados para a análise dos resultados.

### **Referências Bibliográficas:**

- [1] Liu, M.; Wilairat P.; Go, M-L. **Antimalarial alkoxylated and hydroxylated chalcones: structure-activity relationships analysis.** J. Med. Chem. **44**, 4443 (2001).
- [2] Liu, M.; Wilairat P.; Croft S. L.; Tan L-C A.; Go, M-L **Structure-activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones.** Bioorg. Med. Chem. **11**,
- [3] **Malaria:** Drug resistance. Disponível em:  
<<http://www-micro.msb.le.ac.uk/224/Bradley/Resistance.html>>. Acesso em: 01 ago. 2005.
- [4] Batagin Neto, A.; Lavarda, F. C. **A correlação da estrutura eletrônica com a atividade antimalarial de chalconas alcoxiladas e hidroxiladas.** In: XXIX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2006, São Lourenço.
- [5] Quantum Chemistry Program Exchange. **MOPAC Program.** Version 7.0.

**Bolsa:** FAPESP