

## **CONSTRUÇÃO DE MODELOS DE QSAR PARA A ATIVIDADE DE TIOSSEMICARBAZONAS CONTRA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* E *SALMONELLA ENTERITIDIS* UTILIZANDO MLR E PLS**

*Ailson Silva Lima (bolsista do PIBIC/CNPq), José Machado Moita Neto (Orientador, Departamento de Química – UFPI)*

### **Introdução**

O desenvolvimento de modelos de relação quantitativa entre estrutura e a atividade (**Quantitative Structure Activity Relationship** - QSAR) destaca-se como uma poderosa ferramenta no arsenal teórico, pois identificam fatores relacionados com a atividade, tornando possível testar teoricamente uma infinidade de moléculas e, posteriormente, selecionar para a síntese apenas as estruturas mais promissoras em termos de atividade.<sup>1,2</sup>

As tiossemicarbazonas constituem uma classe de compostos com um grande interesse científico, graças a sua ampla possibilidade de aplicações farmacológicas. Em geral as tiossemicarbazonas são obtidas pela condensação quimiosseletiva de tiossemicarbazidas com aldeídos e/ou cetonas. Dentre os relatos de atividades biológicas destacam-se as seguintes propriedades: antitumoral, antibacteriana, antiviral, antiprotozoária, citotóxica, entre outras.<sup>3</sup>

### **Metodologia**

Os cálculos *ab initio* (Hartree-Fock) usando o conjunto de base 6-31G, na obtenção dos descritores estruturais e eletrônicos foram calculados através do programa Gaussian 03W. Para a modelagem utilizando Regressão Linear Múltipla (MLR) os descritores estruturais e eletrônicos foram submetidos a uma seleção de variáveis utilizando o programa SPSS 15.0.

A seleção das variáveis foi realizada da seguinte maneira: Para a *Pseudomonas aeruginosa* as atividades expressas em MIC foram classificadas em dois grupos (atividade alta e baixa) seguidos por uma comparação por teste t para amostras independentes a 95% de nível de confiança. Aquelas variáveis que apresentaram diferença significativa entre as correspondentes estruturas de altas e baixas atividades foram selecionadas para a análise de modelagem através da MLR. Para a *Salmonella Enteritidis* as atividades expressas em MIC foram classificadas em três grupos (atividade alta, média e baixa) seguidos por uma comparação por teste oneway ANOVA a 95% de nível de confiança.

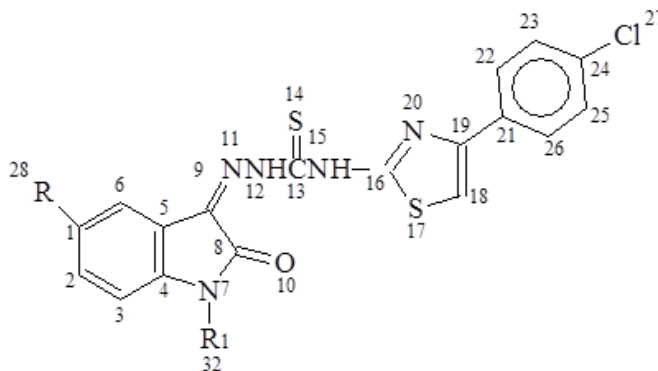
A explicação mecanística dos modelos obtidos foi feita analisando a possível formação de complexos das tiossemicarbazonas estudadas com o ferro, através de cálculos teóricos, realizados através do programa Gaussian 03W. Diferentemente de como foi feito para a obtenção dos descritores estruturais e eletrônicos, onde foi utilizada apenas um conjunto de base (6-31G) para cada um dos átomos, utilizaremos duas bases simultâneas, sendo uma para as moléculas de tiossemicarbazonas (6-31G) e outra para o ferro (LanL2DZ) pois esta é mais indicada para cálculos envolvendo átomos metálicos.

### **Resultados e Discussão**

Para a construção do modelo da atividade das tiossemicarbazonas foram utilizados três grupos de variáveis: comprimento de ligação, carga de Mulliken e energia orbital. Cada elemento da

estrutura da tiossemicarbazonas (Figura 1) é representado por seu símbolo e um número que representa sua localização na estrutura, para o comprimento de ligação entre o carbono 1 e o carbono 2 utilizou-se a convenção C1-C2.

Figura 1 - Estrutura geral das tiossemicarbazonas estudadas.



Fonte: SOUSA, 2005, p. 57.

Para a modelagem da *Pseudomonas aeruginosa* foram selecionados os descritores: Comprimento de ligação C1-C2, Comprimento de ligação C6-H. E para a atividade contra *Salmonella Enteritidis* os descritores selecionados foram: Comprimento de ligação C1-C2, Comprimento de ligação C5-C6, Comprimento de ligação C9-N11.

Para *Pseudomonas aeruginosa* foram construídos seis modelos (tabela 01).

**Tabela 01.** Valores de coeficiente de relação (R) e Significância (Sig.) nos modelos para *Pseudomonas Aeruginosa* a partir de regressão linear múltipla. A variável entre parênteses não entrou na composição final do modelo.

Modelo	Variáveis utilizadas	R	F	Sig.
01	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> -H, Constante.	0,686	4,002	0,057
02	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> , (C <sub>6</sub> -H)	0,904	49,216	0,000
03	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> , Constante.	0,680	8,579	0,015
04	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	0,904	49,216	0,000
05	C <sub>6</sub> -H, Constante.	0,605	5,778	0,037
06	C <sub>6</sub> -H	0,904	49,121	0,000

O modelo 02 apresenta-se igual ao modelo 04 pelo fato que durante a modelagem o comprimento de ligação C6-H foi excluído. Os modelos 04 e 06 são semelhantes estatisticamente indicando que ambos os comprimentos influenciam na MIC. Portanto deve-se investigar a possibilidade mecanística do acoplamento das tiossemicarbazonas com alguma estrutura vital da pseudomonas através destas ligações ou sua adjacência comum (C1-C6).

Para a *Salmonella Enteritidis* foram feitos oito modelos (tabela 02).

As ligações C5-C6 e C9-N11 constituíram os modelos independentes mais significativos. Como há ligação formal C5-C9 pode-se indicar que a mesma seja a chave de compreensão da interação das tiossemicarbazonas com a salmonela.

**Tabela 02.** Valores de coeficiente de relação (R) e Significância (Sig.) nos modelos para *Salmonella Enteritidis* a partir de regressão linear múltipla. As variáveis entre parênteses não entrou na composição final do modelo.

Modelo	Variáveis utilizadas	R	F	Sig.
1a	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> , C <sub>5</sub> - C <sub>6</sub> , C <sub>9</sub> -N <sub>11</sub> , Constante.	0,693	2,464	0,137
1b	(C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> ), (C <sub>5</sub> - C <sub>6</sub> ), C <sub>9</sub> -N <sub>11</sub> .	0,913	54,993	0,000
2a	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> , C <sub>5</sub> - C <sub>6</sub> , Constante.	0,685	3,987	0,058
2b	(C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> ), C <sub>5</sub> - C <sub>6</sub>	0,913	55,137	0,000
3a	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> , C <sub>9</sub> -N <sub>11</sub> , Constante.	0,640	3,117	0,094
3b	(C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> ), C <sub>9</sub> -N <sub>11</sub> .	0,913	54,993	0,000
4a	C <sub>5</sub> - C <sub>6</sub> , C <sub>9</sub> -N <sub>11</sub> , Constante.	0,658	3,438	0,078
4b	C <sub>5</sub> - C <sub>6</sub> , (C <sub>9</sub> -N <sub>11</sub> ).	0,913	55,137	0,000

Durante a investigação sobre o mecanismo de ação das moléculas estudadas, verificou-se que a interação do ferro com as tiossemicarbazonas estão relacionadas com a MIC das *Pseudomonas*, onde, quando a MIC é mais elevada (E1), o ferro tende a formar ligação apenas com o O10 da molécula de tiossemicarbazonas, quando os valores da MIC são mais baixos (E7, E8, E9, E10, E11) o ferro forma ligação apenas com o N11, e nos valores intermediários da MIC (E2, E3, E4, E5, E6, E12) o ferro forma ligações tanto com o O10, como com o N11.

Já em relação com o MIC da *Salmonella*, não verificou-se relação com a presença do ferro, assim sendo a explicação mecanística para este microorganismo deve estar em outro modelo, como por exemplo uma possível interação com a ribonucleotídeo redutase (RNR).

### Conclusão

As tiossemicarbazonas fazem parte de uma classe de moléculas altamente versáteis quanto à sua obtenção e aplicação. Quanto a seu potencial biológico, verificou-se a eficácia destas moléculas como potentes inibidores da síntese do DNA. Esta propriedade confere às tiossemicarbazonas a possibilidade de serem aplicadas na busca por novas substâncias terapêuticas em diversos campos de pesquisa.

Para as *Pseudomonas aeruginosa* o seu modelo QSAR passa pelas ligações C1-C2, C6-H e pela interação com o ferro. E para as *Salmonella Enteritidis* o modelo QSAR está relacionado com as ligações C5-C6 e C9-N11 e possivelmente com a enzima RNR.

### Referências

1. SOUSA, S. A. A. de; *Construção de modelos QSAR para a atividade de tiossemicarbazonas contra Salmonella typhimurium e Vibrio parahaemolyticus utilizando MLR e PLS*. 2005. 88 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Piauí, Orientador: José Machado Moita Neto.
2. TAVARES, L. C. QSAR: a abordagem de Hansch. *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004.
3. BERALDO, H. Semicarbazonas e tiossemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. *Química Nova*, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.

**Palavras-chave:** QSAR. Tiossemicarbazonas. MLR.