

# Estudos quantitativos de correlação estrutura-atividade em 4D dependente do receptor de potenciais inibidores da enzima Rho quinase1.

Giovanna C. Gajo<sup>1\*</sup> (PG), Elaine F. F. da Cunha<sup>1</sup> (PQ).

e-mail \* jovasg@yahoo.com.br

<sup>1</sup>Laboratório de Modelagem Molecular, Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, CP3037, CEP 37200-000, Lavras, MG, Brasil

Palavras Chave: QSAR-4D, inibidores piridiltiazólicos, Rho quinase.

## Introdução

As enzimas Rho quinase (ROCK) tem sido implicadas em uma variedade de áreas terapêuticas, incluindo doenças cardiovasculares<sup>1</sup>, distúrbios do sistema nervoso central<sup>2</sup>, inflamação<sup>3</sup> e câncer<sup>4</sup>. A expressão dessas enzimas em células cancerosas tem sido relatada em câncer de ovário, pâncreas, testicular e câncer de bexiga<sup>5</sup>. Tendo em vista este alvo, utilizou-se uma série de 68 compostos piridiltiazólicos, que possuem atividade inibitória para a ROCK, desenvolvida por Lawrence e colaboradores<sup>6</sup>, no estudo da correlação quantitativa da estrutura - atividade em quatro dimensões (4D-QSAR) a fim de identificar características que possam aumentar a potência destes compostos.

## Resultados e Discussão

Os 68 compostos foram construídos dentro do sítio ativo da enzima ROCK1 (PDB 3TV7) e submetidos à metodologia de QSAR-4D<sup>7</sup>. O alinhamento foi realizado através dos átomos de Ca dos resíduos Ala 103 e Lys 105 da enzima e do átomo de enxofre comum a todos os compostos.

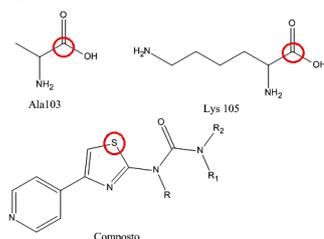


Figura 1. Átomos utilizados no alinhamento.

O Modelo1 apresentou um melhor desempenho, com uma correlação de 0,78, sendo capaz de prever a atividade dos novos compostos com 68% de confiança.

Modelo 1
$pIC_{50} = 3,5195 + 0,8029 (2,3,5,qa) - 0,0632 (2,1,7,qa) + 0,6763 (-3,3,-3,qa) + 0,9437 (1,3,5,ar) + 0,7394 (4,3,4,qa) - 0,9059 (1,4,5,ar) - 0,8270 (1,1,6,qa) + 0,5831 (-1,4,-3,np) - 1,1614 (-2,2,-4,qa) + 0,5738 (5,2,5,qa)$
$n=68; r^2=0,78; q^2=0,68; LSE=0,21; LOF=0,32.$
LSE: é o erro dos mínimos quadrados.
LOF: é o valor do fator de desajuste de Friedman.
Típos de átomos: qa (qualquer átomo), ar (aromático), np (não polar).

Observou-se dez descritores no modelo avaliado, sendo seis deles com contribuições positivas, que favorecem o aumento da atividade, e quatro com contribuições negativas, que são desfavoráveis para a potência dos inibidores estudados. Os descritor que contribui mais efetivamente para a atividade é o (1,3,5,ar) por apresentar coeficiente de +0,94. Ele apresentou uma maior frequência de ocupação para o composto 64, e localiza-se próximo ao substituinte aromático (Figura 2). Este descritor informa que substituintes com caráter aromático, nesta região da molécula, contribuem para a potência desta classe de inibidores da ROCK1. Próximo a este descritor está o resíduo Phe87. Isto sugere que esta interação ligante-proteína é fundamental para a atividade destes compostos.

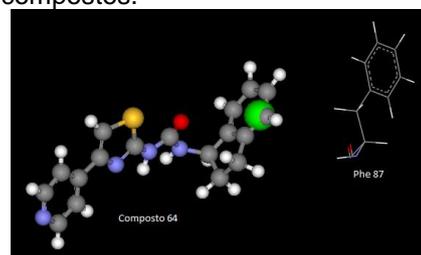


Figura 2. Representação do descritor (1,3,5,ar) em verde no composto 64.

## Conclusões

O Modelo 1, obtido a partir da metodologia QSAR-4D e validado estatisticamente, apresenta descritores com grupos farmacofóricos importantes em inibidores dos receptores de ROCK1, sugerindo que potenciais substituintes aromáticos podem levar ao aumento da atividade dos compostos estudados.

## Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPEMIG.

<sup>1</sup>Shimokawa, et al., *Trends Pharmacol Sci*, **2007**, 28, 296-302.

<sup>2</sup>kubo, et al., *Ther Clin Risk Manage*, **2008**, 4, 605-615.

<sup>3</sup>Lograsso Philip, et al., *Curr Top Med Chem*, **2009**, 9, 704-723.

<sup>4</sup>Zohrabian, et al., *Anticancer Res.*, **2009**, 29, 119-123.

<sup>5</sup>Kamai, et al., *Clinical Cancer Research*, **2004**, 10, 4799-4805.

<sup>6</sup>Lawrence, N. J; Pireddu, R; Sebti, S. M; inventors; WO 2011/130740 A2. **2011 October 20**.

<sup>7</sup>Hopfinger, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10509 – 10524.