

Modelos de QSAR-4D independente do receptor para inibidores de receptores dopaminérgicos

Giovana B. Caldas (IC)¹, Elaine F.F. da Cunha (PQ)^{1*},

¹Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química, caixa postal 3037, 37200-000, Lavras, MG, Brasil.

*e-mail: elaine_cunha@dqi.ufla.br

Palavras chave: QSAR-4D, receptor de dopamina, benzotiofeno.

Introdução

A desregulação da dopamina (neurotransmissor monoaminérgico da família das catecolaminas) no sistema nervoso central acarreta em vários distúrbios como o mal de Parkinson, esquizofrenia e depressão. Na busca de fármacos mais eficazes contra estes males, Yamashita e colaboradores¹ sintetizaram e avaliaram farmacologicamente derivados do benzotiofeno como inibidores do receptor dopaminérgico do tipo D₂. Assim, este trabalho visa analisar a correlação quantitativa entre a estrutura e atividade de 52 análogos ao benzotiofeno, no intuito de identificar características que possam potencializar esses inibidores.

Resultados e Discussão

Os compostos foram divididos em grupos de treinamento e teste. Simulações de dinâmica molecular foram executadas para gerar um perfil de amostragem conformacional. 500 conformações de cada molécula extraídas da dinâmica foram alinhadas em uma caixa virtual de 2 Å de aresta. Os átomos de cada molécula foram classificados em sete tipos de elementos de interação farmacofórica (descritores) que correspondem aos tipos de interações específicas que podem ocorrer entre o ligante e receptor. Após os descritores terem sido gerados, análise de regressão por PLS (mínimos quadrados parciais) foi usada para redução do banco de dados e os descritores foram ranqueados baseando-se no valor do desvio padrão de uma coluna de descritores multiplicado pelo valor absoluto do coeficiente do descritor obtido do PLS. Então os modelos (conjunto de treinamento) foram gerados usando uma combinação de algoritmos genéticos (GA) e PLS. Depois de aplicada a metodologia de QSAR-4D² o Modelo 1 apresentou os valores de validação cruzada (q²) e coeficiente de determinação (r²) de 0,76 e 0,84, respectivamente. O modelo obtido a partir de um conjunto de treinamento com 42 moléculas contém oito descritores, sendo seis positivos (contribuem para o aumento da potencia dos inibidores) e dois

negativos (contribuem para o decréscimo da potencia dos inibidores).

Modelo 1

$$pIC_{50} = + 8.5098 + 2.9165 (ALH) - 0.8941 (QT) + 1.4288 (NP) + 1.3185 (ALH) + 1.8246 (DLH) + 1.8365 (Ar) - 0.4901 (QT) + 0.5203 (NP)$$

n=42; r² = 0,84; SE = 0,03; q² = 0,76; LOF = 0,10

Na equação: ALH significa que há uma região acceptora de ligação de hidrogênio na molécula que favorece sua atividade (Figura 1); NP é uma região não polar que favorece a atividade; Ar é uma região com anel aromático que favorece a atividade; DLH é uma região doadora de ligação de hidrogênio que favorece a atividade; QT é uma região onde qualquer tipo de substituinte nesta posição desfavorece a atividade.

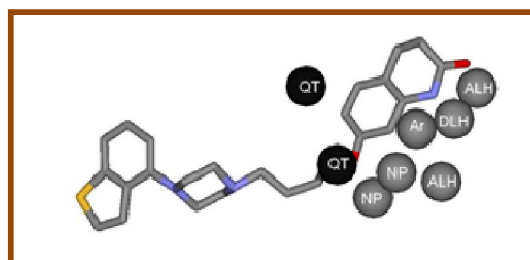


Figura 1. Composto mais ativo da série com os descritores representados na forma de esferas.

Conclusões

O Modelo 1, obtido e validado estatisticamente pela metodologia QSAR-4D, apresenta descritores com importantes grupos farmacofóricos para inibidores de receptores de dopamina D₂, sendo que o referente ao acceptor de ligação de hidrogênio é o que contribui mais significativamente.

Agradecimentos

DQI-UFLA, FAPEMIG, CNPq.

¹Yamashita, H.; Ito, N.; Miyamura, S. Patente US008349840B2, 2008.

² 4D-QSAR User's Manual v. 3.00. The Chem21 Group Inc., 1780 Wilson Drive, Lake Forest, IL 60045 USA, 2001.