

Estudos de QSAR 3D (CoMFA) para um Conjunto de Inibidores do Receptor TGF- β tipo 1 (ALK-5)

Michell O. Almeida (PG)*¹, Vinícius G. Maltarollo (PG)¹ e Káthia M. Honório (PQ)^{1,2}

¹CCNH – Universidade Federal do ABC; ²EACH – Universidade de São Paulo; *michelloliveira02@gmail.com

Palavras Chave: ALK-5, Câncer, QSAR 3D, CoMFA.

Introdução

A superfamília de fatores de crescimento TGF- β está relacionada a diversos processos biológicos e é essencial na manutenção da homeostase, assim como cicatrização de feridas e sistema imune¹. A propagação da sinalização desse alvo biológico é realizada pelo receptor TGF- β tipo 1 (ALK5), levando à ativação e fosforilação das proteínas SMADS. Essas proteínas têm a capacidade de se inserirem no núcleo celular, promovendo a transcrição gênica². O estudo da inibição de ALK5 é uma das estratégias de tratamento para diversas doenças envolvidas nessa sinalização, como o câncer. Desta forma, o objetivo desse trabalho é utilizar técnicas de QSAR 3D (CoMFA) e *docking* para avaliar as principais interações entre o receptor ALK-5 e um grupo de 71 compostos sintetizados e testados experimentalmente³.

Materiais e Métodos

A partir de um conjunto de dados contendo 71 compostos inibidores de ALK5, foram selecionadas 57 moléculas para compor o conjunto de treinamento e 14 compostos para o conjunto-teste (utilizado para validação externa). O programa GOLD 5.0 foi utilizado para a realização do acoplamento molecular (*molecular docking*), já que essa é uma das estratégias para obtenção do alinhamento molecular. A função de ranqueamento escolhida foi GoldScore e a estrutura cristalográfica do receptor utilizada apresenta PDB ID 3HMM. O sítio ativo foi delimitado em um raio de 5Å ao redor do ligante cristalográfico. Após a etapa do acoplamento, as cargas das 71 moléculas foram calculadas empregando o método PM3 (programa MOPAC). Após essa etapa, foram gerados diversos modelos de QSAR 3D (CoMFA).

Resultados e Discussão

Os principais resultados obtidos nas análises CoMFA são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Principais resultados estatísticos dos modelos CoMFA para o conjunto de treinamento

Modelo	Parâmetros Estatísticos		
	r^2	q^2	N
Sem focagem	0,974	0,720	2
w=0,3; d=1,0	0,979	0,844	5

A partir dos modelos gerados, é possível notar que o uso da técnica de focagem de região gerou um modelo com significativa capacidade preditiva, eliminando possíveis resíduos. Outro parâmetro de extrema importância na validação do modelo e que é responsável por demonstrar a capacidade preditiva do modelo é o valor de r^2_{teste} , o qual foi igual a 0,996, comprovando a capacidade preditiva do modelo. Os mapas eletrostático e estereoquímico do composto mais ativo também foram obtidos (Figura 1).

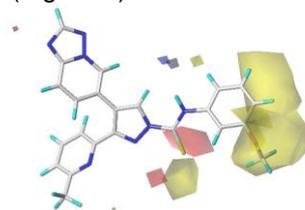


Figura 1. Mapas estereoquímico e eletrostático para o composto mais ativo ($pIC_{50} = 9,244$).

As regiões com poliedros amarelos demonstram as regiões com contribuições estereoquímicas negativas, ou seja, grupos volumosos desfavorecem a atividade biológica. Na Figura 1, é possível verificar poliedros amarelos próximos à região do anel aromático ligado ao grupo metoxila e ao átomo de enxofre. A região contendo poliedros vermelhos indicam regiões em que grupos carregados negativamente podem influenciar a atividade biológica. Nesse caso, essa região é composta pelo grupo tioamida. Também é possível observar um poliedro azul na direção do grupo tioamida e do anel pirazol, ou seja, grupos eletropositivos nessas regiões podem contribuir positivamente para a atividade biológica.

Conclusões

O modelo 3D obtido neste trabalho apresentou uma significativa capacidade preditiva, indicando que esse modelo pode ser utilizado no planejamento de novos ligantes do receptor TGF- β RI (ALK5).

Agradecimentos

L’Oreal/ABC/UNESCO, CNPq, CAPES, FAPESP e UFABC.

¹ Schröder, C. *et al.* Pharmacology & Therapeutics. **2012**, 135, 123.

² Araújo, V., R.; *et al.* Rev. Bras. Reprod. Anim. **2010**, 34, 69.

³ Kim, D., *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2011**, 21, 6049.