

Estudos de Holograma QSAR de Uma Série de Moduladores do Receptor de Estrógeno

Lívia de B. Salum (PG),* Igor Polikarpov (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)
liviasalum@ursa.ifsc.usp.br

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP

Palavras Chave: receptor de estrógeno, planejamento de ligantes, HQSAR

Introdução

Este trabalho é parte de um projeto multidisciplinar que tem como objetivo o planejamento de moléculas bioativas, candidatas a protótipos de novos fármacos para o tratamento da osteoporose, câncer de mama e reposição hormonal. Os estrógenos são hormônios envolvidos no crescimento, desenvolvimento e homeostase de diversos órgãos e seus efeitos fisiológicos são mediados pelo receptor de estrógeno (ER). Raloxifeno e tamoxifeno são fármacos disponíveis no mercado para o tratamento da osteoporose e câncer de mama, respectivamente. Como outras substâncias que atuam no receptor estrógeno, em diferentes órgãos-alvo, possuem uma multiplicidade de efeitos, e estão, por isso, associados a alguns efeitos colaterais, como aumento do risco de câncer de útero e de tromboembolismo.¹ Desta forma, é necessária a pesquisa por novas moléculas capazes de aumentar o arsenal terapêutico e que, desejavelmente, não apresentem os mesmos efeitos adversos. Uma estratégia bastante empregada em Química Medicinal é o uso de técnicas computacionais avançadas no planejamento de novos ligantes, sendo uma delas, o holograma QSAR (HQSAR, Tripos Inc., EUA), bastante explorada em nosso laboratório. HQSAR emprega hologramas moleculares originados da fragmentação molecular 2D.² Modelos de QSAR comparáveis aos gerados por técnicas de QSAR 3D têm sido obtidos, com a vantagem de não requerer o alinhamento 3D e a geração de conformações bioativas. O presente trabalho descreve a criação de modelos de HQSAR para uma das bases de dados organizadas em nosso laboratório, contendo uma série de *diidrobenezoxatiinas* e *cromanos*,³ como moduladores do ER.

Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de HQSAR consiste de 123 moduladores do ER, associados aos respectivos valores de IC₅₀, que variam entre 0,3 nM e 1,1 µM, um fator de potência de cerca de 3.500 vezes. Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de HQSAR disponível na plataforma SYBYL 7.1/Linux (Tripos Inc. USA). Várias combinações foram testadas no

processo de otimização dos modelos de HQSAR através da escolha de parâmetros de distinção e tamanho de fragmento, além do comprimento do holograma. A Tabela 1 apresenta os resultados dos modelos gerados.

Tabela 1 Influência da distinção de fragmento nos parâmetros estatísticos.

Tipo de fragmento	q ²	r ² (SD)	PCs
A/B/H	0,60	0,81 (0,41)	6
A/B/C/H	0,65	0,79 (0,44)	7
A/B/C/H/DA	0,57	0,87 (0,35)	7
A/B/C/DA	0,76	0,92 (0,27)	7

O melhor modelo de HQSAR foi gerado utilizando átomo (A), ligação (B), conectividade (C) e formação de ligação de hidrogênio (DA), como distinção de fragmento, e tamanho de fragmento de 47 átomos, com $q^2 = 0,76$ e $r^2 = 0,92$. O melhor comprimento do holograma foi 151. Um conjunto teste com 25 moléculas que não pertencem ao conjunto treinamento foi utilizado para validação externa do modelo, que apresentou boa capacidade preditiva. A Figura 1 mostra o mapa de contribuição de HQSAR do modulador mais potente do conjunto.

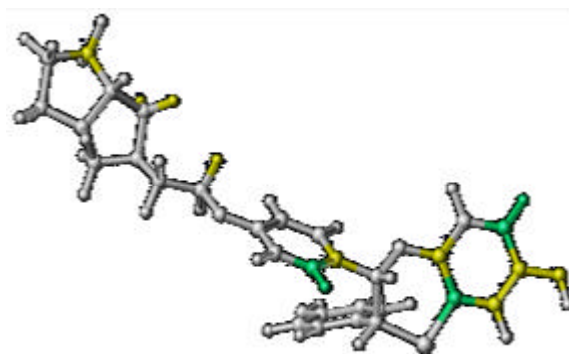


Figura 1. Mapa de contribuições dos fragmentos.

Conclusões

Este modelo de HQSAR é útil no planejamento de novos moduladores mais potentes do ER.

Agradecimentos

¹ Jordan, V. C. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 883.

² Lowis D. R., Tripos Technical Notes, **1997**, Vol 1, No. 5.

³ Chen H. Y.; Dykstra K. D.; Birzin E. T.; Frisch K; Chan W.; Yang Y. T.; Mosley R. T.; DiNinno F.; Rohrer S. P.; Schaeffer J. M.; Hammond M. L. *Bioorg Med Chem Lett.* **2004**, 14, 1417.