

Estudos de QSAR 3D CoMFA de Moduladores Seletivos do Receptor de Estrógeno

Livia de B. Salum (PG)^{1*}, Igor Polikarpov (PQ)¹, Adriano D. Andricopulo (PQ)¹
liviasalum@ursa.ifsc.usp.br

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP.

Palavras Chave: receptor de estrógeno, QSAR, seletividade

Introdução

Os estrógenos constituem uma família de hormônios esteróides de ocorrência natural que desempenham uma função fundamental no desenvolvimento, manutenção e função de diversos tecidos, como mamas, útero, vagina, ossos, fígado e sistema nervoso central. Suas ações são mediadas pelo receptor de estrógeno (ER), que é um fator de transcrição ativado por ligantes de considerável diversidade química. Existem dois subtipos de receptor de estrógeno, ER α e ER β , que apresentam padrões de expressão diferentes nos diversos tecidos do corpo humano. Embora as cavidades de interação com o ligante sejam quase idênticas nos dois subtipos do receptor, estas diferem por dois resíduos de aminoácidos. Essa pequena variação pode ser utilizada para o desenvolvimento de ligantes subtipo-seletivos.¹ Recentemente, tem-se demonstrado uma potencial aplicação terapêutica de agonistas ER β -seletivos no tratamento da inflamação.² Neste trabalho são apresentados resultados dos estudos das relações entre a estrutura e atividade de um conjunto de moduladores dos subtipos alfa e beta do receptor de estrógeno,³ empregando a metodologia de QSAR 3D CoMFA (Tripos Inc., EUA). Estes estudos visam estabelecer no campo tridimensional as características estruturais responsáveis pelo processo de reconhecimento molecular β -seletivo dentro desta classe de potenciais candidatos a protótipos de novos fármacos antiinflamatórios.

Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de QSAR 3D consiste de 81 moduladores do receptor de estrógeno associados aos correspondentes valores de IC₅₀, que variam entre 1,1 nM e 5 μ M para o ER β (fator de potência de cerca de 4.500 vezes) e entre 10 nM e 6,6 μ M para ER α (fator de potência de 660 vezes). Todas as estruturas tridimensionais otimizadas dos ligantes foram acopladas nos sítios ativos das estruturas cristalográficas do ER (Código PDB: 1QKM para o ER β , e 1X7R para o ER α) com o auxílio do programa GOLD 2.1 (Genetic Optimisation for Ligand Docking, Cambridge Crystallographic Data Centre, UK), obtendo-se modelos de conformações bioativas, que foram utilizados para o alinhamento

estrutural do conjunto de dados. Os campos estéreos e eletrostáticos foram definidos utilizando-se como carga de prova um átomo de carbono sp³ com carga +1. Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de QSAR CoMFA disponível na plataforma SYBYL 7.1 (Tripos Inc, USA). A propriedade empregada na modelagem de QSAR foi pIC₅₀. Para avaliação e otimização dos modelos CoMFA várias combinações foram testadas através do processo de focagem da melhor região. A Tabela 1 apresenta os resultados para os melhores modelos CoMFA gerados.

Tabela 1. Parâmetros dos modelos CoMFA para os alinhamentos 3D de ER β e ER α .

Receptor	q ²	r ²	SD	N
ER α	0,76	0,94	0,17	8
ER β	0,70	0,97	0,16	8

A validação externa dos modelos foi conduzida através da criação de um conjunto teste com 16 moléculas que não pertencem ao conjunto treinamento. O modelo apresentou boa capacidade preditiva. A Figura 2 mostra a combinação dos mapas de contorno estéreo e eletrostático para o modulador mais potente em ER β e para o mesmo em ER α . Algumas diferenças podem ser observadas.

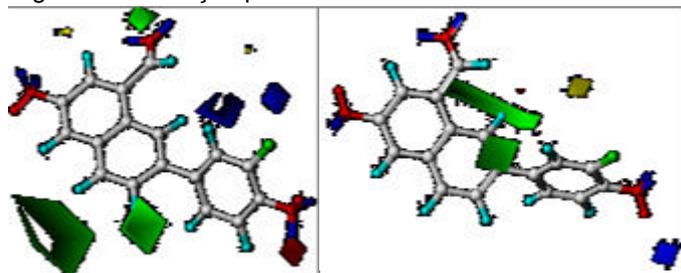


Figura 2. Mapas de contorno CoMFA. À direita para ER β e à esquerda para ER α .

Conclusões

Os modelos de QSAR 3D gerados neste estudo são úteis no planejamento de novos moduladores mais seletivos e potentes do subtipo beta do receptor de estrógeno, candidatos a protótipos de novos fármacos antiinflamatórios.

Agradecimentos

FINEP, CNPq

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

² Manas, E. S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15106.

³ Vu A.T.; Cohn S. T.; Manas E. S.; Harris H. A.; Mewshaw R. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3953.