

Estudo das Relações Quantitativas Tridimensionais Entre a Estrutura e Atividade de Ligantes do Receptor FXR Utilizando o Método CoMFA

Káthia M. Honório (PQ),* Richard C. Garratt (PQ), Igor Polikarpov (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)
*kamaho@gmail.com

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural - CBME, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo

Palavras Chave: Receptor nuclear, Planejamento de ligantes, QSAR 3D

Introdução

FXR (*Farnesoid X Receptor*) é um receptor nuclear que funciona como sensor de ácidos biliares e pode ser encontrado no fígado, rim, intestino, cólon e adrenais. Vários compostos estruturalmente distintos dos ácidos biliares apresentam propriedades agonistas ou antagonistas do receptor FXR. Estudos indicam que pequenas modificações estruturais nos ácidos biliares levam a alterações significativas nos efeitos de ativação ou repressão do receptor FXR. Vários análogos sintéticos dos ácidos biliares foram desenvolvidos e a elucidação das relações estrutura-atividade levou ao estabelecimento de estratégias úteis para o desenvolvimento de novos candidatos a agentes hipocolesterolêmicos. O presente trabalho tem como objetivo principal identificar e quantificar as relações tridimensionais entre a estrutura e atividade de uma série de ligantes do receptor FXR, empregando o método CoMFA (Análise Comparativa entre Campos Moleculares).

Resultados e Discussão

O conjunto de dados empregado na modelagem de QSAR 3D consiste de 102 agonistas do receptor FXR, entre derivados isoxazólicos e do ácido quenodesoxicólico,¹ associados ao correspondentes valores da propriedade biológica (EC_{50}). A partir do conjunto de dados original, 20 compostos foram selecionados como membros do conjunto teste para a validação externa do modelo, enquanto que o restante foi utilizado como conjunto treinamento para a construção do modelo. No trabalho de modelagem foi utilizado o módulo de QSAR disponível na plataforma SYBYL 7.1/Linux (Tripos Inc., EUA). O alinhamento molecular 3D foi realizado com base nas estruturas minimizadas obtidas com o método semi-empírico PM3, implementado no programa SYBYL 7.1. Diversos modelos empregando diferentes estratégias de alinhamento molecular 3D foram construídos e a seleção do melhor modelo foi baseada na qualidade dos principais parâmetros estatísticos. O melhor modelo obtido forneceu bons resultados estatísticos ($q^2 = 0,776$, $r^2 = 0,937$ e SDE = 0,126), indicando o potencial do modelo para prever valores de EC_{50} de novos ligantes do receptor

FXR. A boa concordância entre os valores experimentais e preditos para os membros do conjunto teste, obtida durante o processo de validação externa, confirma a robustez do modelo. Os mapas de contorno estérico e eletrostático resultantes do modelo CoMFA para o composto mais ativo da série são apresentados nas Figuras 1a e 1b, respectivamente.

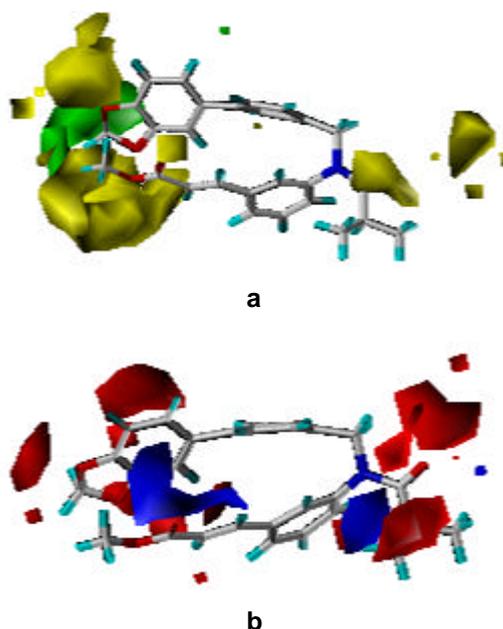


Figura 1. Mapas de contorno obtidos com o método CoMFA.

Conclusões

Os modelos de QSAR 3D gerados neste estudo são robustos e possuem boa capacidade preditiva. Desta forma, estes modelos são úteis, em combinação com os mapas de contorno, no planejamento de novos moduladores, mais potentes e seletivos, do FXR.

Agradecimentos

FAPESP

¹ Nicolaou, K. C.; Evans, R. M.; Roecker, A. J.; Higgs, R.; Downes, M.; Pfefferkorn, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 908.