

Análise QSAR de Tiromiméticos Seletivos para TR β

Karine F. de Andrade¹ (PG), Vinicius S. da P. Correia² (IC), Carlos C. Fortes³ (PQ), Francisco de A. R. Neves¹ (PQ), Luiz A. Simeoni¹ (PQ) e Carlos F. de S. Castro^{3,*} (PQ)

fred@ucb.br

¹Laboratório de Farmacologia Molecular, Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, Brasília - DF.

²Curso de Ciências Farmacêuticas, CCV, Universidade Católica de Brasília, Taguatinga, DF

³Curso de Química, CCEH, Universidade Católica de Brasília, Taguatinga, DF

Palavras Chave: QSAR, tiromiméticos, receptores nucleares

Introdução

Os receptores do hormônio tireoideano (TRs) fazem parte da superfamília dos receptores nucleares, ativados por ligantes específicos, os quais estão envolvidos na transcrição de genes que participam no metabolismo, desenvolvimento e diferenciação e crescimento celular^{1,2,3}.

O uso do hormônio tireoideano pode beneficiar a terapia médica por meio da diminuição dos níveis de colesterol sérico e da perda de peso. No entanto, tais benefícios são contrabalanceados por efeitos deletérios, como taquicardia e desenvolvimento de arritmias^{4,5}.

A isoforma TR α é responsável pelos efeitos deletérios, enquanto que a isoforma TR β atua no metabolismo.

Dessa forma, nosso grupo de pesquisa busca agonistas tiromiméticos β -seletivos, capazes de diminuir os efeitos cardíacos, aumentando a atuação no metabolismo do colesterol visando sua diminuição e, por conseguinte, o controle da arteriosclerose.

Recentemente, Hangeland et. al⁶ apresentaram uma série de tiromiméticos derivados do KB-141, explorando os substituintes na posição 3' do anel externo, aumentando a seletividade de tais compostos.

A substituição do grupo 3'-isopropil leva a uma diminuição mais acentuada da afinidade no TR α 1 do que em TR β 1, aumentando, desta forma, a seletividade.

O presente trabalho apresenta um estudo QSAR para verificar a influência do substituinte 3'-fenil sobre a afinidade em TR α 1 e TR β 1, possibilitando uma melhor compreensão dos seus efeitos determinantes.

Os cálculos foram realizados com o programa Molecular Operating Environment – MOE. Foram selecionadas 15 moléculas e submetidas à minimização, no nível semi-empírico PM3, e à análise conformacional, usando um campo de força MMFF94. Os conformêros de menor energia foram selecionados e superpostos.

193 descritores moleculares foram calculados. Todos os descritores tiveram suas correlações entre

si verificadas, de modo a evitar a utilização de descritores correlacionados.

O módulo QSAR do programa MOE foi usado para realizar as análises de regressão linear entre a afinidade com o receptor (pIC50) e os descritores.

Resultados

O modelo QSAR, apresentado abaixo, corresponde ao melhor modelo obtido para as duas isoformas do receptor da tireóide (TR α 1 e TR β 1).

$$\text{pIC50}\alpha = 4,13953 + 1,30396 (\text{KierFlex}) - 0,74781 (\text{a_acc}) - 0,52145 (\text{SlogP}) \quad (1)$$

(n=15, r=0,723, s=0,473, F=4,064).

$$\text{pIC50}\beta = 3,29825 + 2,10549 (\text{KierFlex}) - 1,02062 (\text{a_acc}) - 0,84191 (\text{SlogP}) \quad (2)$$

(n=15, r=0,758, s=0,674, F=4,939)

Os modelos obtidos apresentam uma boa capacidade preditiva (r > 0,7) e nenhum *outlier* foi observado.

Os parâmetros usados representam a flexibilidade molecular (KierFlex), o número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio (a_acc) e o coeficiente de partição octanol/água (SlogP)

Conclusão

Através das equações obtidas para as duas isoformas do receptor do hormônio da tireóide, nota-se que não existem diferenças significativas entre as mesmas.

Isto parece indicar que alterações no grupo 3'-fenil desta série de tiromiméticos não terão efeito significativo sobre a seletividade TR β /TR α .

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Católica de Brasília e à Universidade de Brasília pelo apoio fornecido.

¹ Barra, B.B.; Velasco, L. F. R.; Pessanha, R. P.; Campos, A. M.; Moura, F. N.; Dias, S. M. G.; Polikarpov, I.; Ribeiro, R. C. J.; Simeoni, L. A. e Neves, F. A. R. *Arq Bras Endocrinol Metab*, **2004**, 48, 25.

² Chiellini, G.; Nguyen, N. H.; Apriletti, J. W.; Baxter, J. D.; Scanlan, T. S.; Ribeiro, R. C. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **1998**, 5, 299.

³ Haning, H.; Woltering, M.; Mueller, U.; Schmidt, G.; Schmeck, C.; Voehringer, V.; Kretschmer, A.; Pernerstorfer, J. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2005**, 15, 1835.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

⁴ Yoshihara, H. A. I.; Apriletti, J. W.; Baxter, J. D.; Scanlan, T. *S. J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3152.

⁵ Carlsson, B. Singh, B. N. Temciuc, M.; Nilsson, S.; LI, Y.; Mellin, C.; Malm., J. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 623.

⁶ Hangeland, J.J. et. al. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2004**, 14, 3549.