

Estudo da Influência da Composição dos Fragmentos Estruturais no Desenvolvimento de Modelos de Holograma QSAR

Livia de B. Salum (PG),¹ Káthia M. Honório (PQ),² Adriano D. Andricopulo (PQ)¹

¹ Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP, ² Escola de Artes, Ciências e Humanidades – USP.

Palavras Chave: HQSAR, Fragmentação Molecular, Estado de Protonação.

Introdução

Holograma QSAR (HQSAR, Tripos Inc., EUA) é uma técnica em Química Medicinal que vem sendo utilizada em nossos laboratórios na criação de modelos preditivos para uma variedade de aplicações. O método HQSAR emprega hologramas moleculares originados da fragmentação molecular 2D como variáveis preditivas da propriedade biológica. Estudos na literatura demonstram como as variações dos parâmetros de distinção dos fragmentos e do tamanho dos fragmentos influenciam a composição do holograma que dará origem aos modelos de HQSAR¹. Entretanto, a influência do estado de protonação das moléculas do conjunto de dados sobre a composição dos fragmentos estruturais e constituição dos hologramas moleculares não foi ainda elucidada. Em particular, vários trabalhos têm demonstrado a importância do estado de protonação do conjunto de dados para a geração de modelos de QSAR multidimensionais.² No presente trabalho foi investigada a influência desse importante parâmetro na geração de modelos bidimensionais. Dois conjuntos de dados, para os quais o mecanismo de ação indica clara dependência do estado de protonação na atividade biológica, foram organizados. No primeiro, 120 antagonistas do receptor de estrógeno (ER)³ e, no segundo, 36 ligantes do receptor H₁ de histamina⁴.

Resultados e Discussão

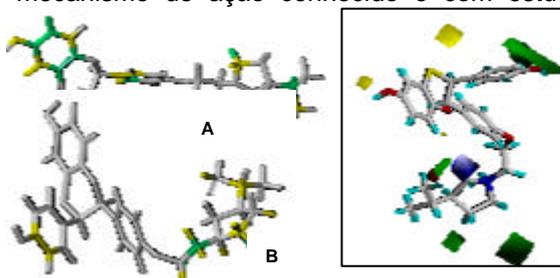
A modelagem de HQSAR foi realizada nos 2 conjuntos de dados, considerando-se o grupo amino do fragmento farmacofórico em seu estado protonado e desprotonado, gerando assim, um total de 4 modelos. Várias combinações foram testadas no processo de otimização dos modelos através da escolha de parâmetros de distinção e tamanho de fragmentos, além do comprimento do holograma. Os melhores modelos, apresentando alta consistência interna e externa, foram sempre obtidos utilizando os parâmetros de distinção A/B/C/DA, com fragmentos de 4-7 átomos. Contudo, o comprimento do holograma foi o parâmetro que notavelmente variou nestes modelos de acordo com o mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Variação do comprimento do holograma nos modelos obtidos

Modelo 1	HL	Modelo 2	HL
Protonado	401	Protonado	257
Desprotonad	199	Desprotonado	307

Modelo 1: 29 ligantes do receptor H₁ de histamina, **Modelo 2:** 97 moduladores do ER, HL = comprimento do holograma

Essa observação indica que diferentes fragmentos foram incorporados na geração dos hologramas, afetando de forma direta o padrão de reconhecimento dos fragmentos moleculares codificados nos mapas 2D de HQSAR. Os mapas de contribuição, para a molécula mais potente do conjunto de dados 2, demonstraram que os modelos gerados com as moléculas no estado protonado concordam com o mecanismo de ação conhecido e com estudos de



QSAR 3D CoMFA desenvolvidos anteriormente.

Figura 1. Mapas de contribuição para a molécula mais potente da série 2. Desprotonado (A) e Protonado (B).

Conclusões

No presente estudo foi elucidado o papel do estado de protonação na fragmentação molecular e na geração de hologramas moleculares. Os conjuntos de dados empregados comprovam a importância da protonação na atividade biológica de moléculas que interagem com alvos terapêuticos de comprovado interesse farmacêutico.

Agradecimentos

CNPq, FINEP

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

² Vedani A, Briem H, Dobler M, Dollinger H, McMasters DR. *J Med Chem.* **2000** 43 4416

³ Chen HY et al. *Bioorg Med Chem Lett.* **2004**, 14 1417

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

⁴ Ghoneim OM, Legere JA, Golbraikh A, Tropsha A, Booth RG. *Bioorg Med Chem.* **2006** 14 6640