

Estudos de QSAR Bidimensional para um Conjunto de Arilpiperazinas com Afinidade pelo Receptor 5-HT_{1A}

Karen C. Weber (PG)^{1*}, Káthia M. Honório (PQ)², Adriano D. Andricopulo (PQ)³,
Albérico B. F. Da Silva (PQ)¹

¹ Instituto de Química de São Carlos – USP, ² Escola de Artes, Ciências e Humanidades – USP, ³ Instituto de Física de São Carlos – USP. *karenweber@iqsc.usp.br

Palavras Chave: HQSAR, Arilpiperazinas, Receptor 5-HT_{1A}.

Introdução

Na busca por antidepressivos mais eficazes, Martínez-Esparza e colaboradores planejaram compostos arilpiperazínicos capazes de inibir a recaptção de serotonina e, simultaneamente, atuarem como antagonistas do receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, que é considerado responsável pelo atraso na ação dos antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina.^{1,2} Esta ação dual pode levar, em princípio, a um rápido e pronunciado aumento da neurotransmissão de serotonina e, conseqüentemente, a um tratamento mais eficaz para o transtorno depressivo.

Atualmente, diversas técnicas computacionais podem ser utilizadas no planejamento de novos potenciais ligantes de uma grande variedade de alvos biológicos, sendo uma delas conhecida como HQSAR (*Holograma QSAR*). Nesta técnica, a estrutura química dos ligantes é convertida em fragmentos moleculares que são utilizados como descritores na construção de modelos de QSAR. Diversos trabalhos comprovam que a técnica de HQSAR é capaz de fornecer resultados comparáveis aos obtidos com técnicas de QSAR 3D, como CoMFA e CoMSIA.³

Neste trabalho, a técnica de HQSAR foi utilizada para um conjunto de 90 arilpiperazinas que apresentam afinidade pelo receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, com o intuito de construir modelos de QSAR 2D com capacidade preditiva e entender a importância dos fragmentos e subfragmentos moleculares dos ligantes na interação com o alvo macromolecular.

Resultados e Discussão

Um conjunto de 90 ligantes arilpiperazínicos do receptor 5HT_{1A}^{1,2} foi utilizado para a construção dos modelos de HQSAR, juntamente com o valor da propriedade biológica (K_i). Para obtenção dos modelos foi empregado o módulo de HQSAR disponível na plataforma SYBYL 7.0 (Tripos Inc.).

A modelagem empregando a técnica de HQSAR foi realizada variando-se os seguintes parâmetros: tipos de átomos (A), ligação (B), conectividade (C), ligação de hidrogênio (H), quiralidade (Q) e átomo doador/receptor (DA). Também foram variados o

comprimento do holograma (HL) e o tamanho do fragmento. A escolha do melhor modelo foi baseada na qualidade dos principais parâmetros estatísticos, ou seja, q^2 e r^2 . A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos para algumas variações estudadas, utilizando o tamanho de fragmento padrão (4-7).

Tabela 1. Resultados obtidos com a técnica de HQSAR para o tamanho padrão de fragmento (4-7)

Tipo de Fragmento	q^2	r^2	SD	HL*
A/B	0,599	0,804	0,478	61
A/B/C	0,569	0,859	0,405	257
A/B/C/Q	0,595	0,840	0,432	83
A/B/C/DA	0,660	0,907	0,329	307
A/B/C/Q/DA	0,762	0,933	0,280	307
A/B/C/H/Q/DA	0,689	0,893	0,353	97

De acordo com os dados da Tabela 1, o melhor modelo foi obtido empregando os seguintes tipos de fragmentos: átomo, ligação, conectividade, quiralidade e doador-receptor. O modelo quantitativo gerado com os parâmetros acima citados forneceu bons resultados estatísticos ($q^2 = 0,762$, $r^2 = 0,933$ e $SD = 0,280$). A seguir, este modelo foi selecionado para avaliar a influência do tamanho do fragmento. O melhor resultado foi obtido utilizando o fragmento de tamanho 6-9 ($q^2 = 0,813$, $r^2 = 0,958$ e $SD = 0,220$). Portanto, o modelo de HQSAR gerado apresenta bons resultados estatísticos, indicando a confiabilidade deste modelo e sua utilização no planejamento de novos ligantes arilpiperazínicos do receptor 5-HT_{1A} ainda não sintetizados.

Conclusões

O emprego da técnica de HQSAR para o conjunto de arilpiperazinas estudadas forneceu um modelo 2D com boa capacidade preditiva e que poderá ser utilizado para o planejamento de novos ligantes do receptor 5-HT_{1A} dentro desta classe estrutural.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, FINEP.

- ¹ J. Martínez-Esparza et al. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 418.
² L. Orús et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4128.
³ Choo, H.P.; Lim, J.; Kam, Y.; Kim, S.Y.; Lee, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 829.