

Desenvolvimento de um Modelo de Análise Comparativa do Campo Molecular (CoMFA) para Inibidores de IKK- β

Carolina M. Avila^a (IC)*, Nelilma C. Romeiro^a (PQ), Carlos A. M. Fraga^a (PQ) e Eliezer J. Barreiro^a (PQ)

^a Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio)
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 68023, 21944-971,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Palavras Chave: IKK, CoMFA, Inflamação.

Introdução

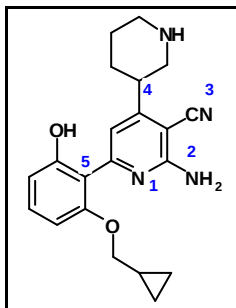
O fator nuclear kappa beta (NF- κ B) é um fator de transcrição envolvido na indução de respostas auto-imunes e inflamatórias, assim como na regulação da apoptose¹. A ativação celular pelas citocinas pro-inflamatórias, *e.g.* interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) disparam a ativação da quinase kappa B (IKK- β), que fosforila as proteínas I κ B, resultando na sua degradação por proteólise mediada pela ubiquitina, e na liberação de NF- κ B no citoplasma². A inibição de IKK- β resulta no controle da liberação do NF- κ B, representando um alvo interessante para o tratamento das patologias de cunho inflamatório.

Dessa forma, a busca por novos inibidores de IKK- β com potente ação antiinflamatória é uma área de pesquisa atraente, que demanda o conhecimento aprofundado das relações entre a estrutura química e a atividade de inibidores do IKK- β . Destacam-se, nessa área, os estudos de QSAR-3D, como o CoMFA, que é uma ferramenta essencial para o planejamento e otimização de novas substâncias, mais potentes. Neste contexto, descrevemos nesta comunicação a construção de um novo modelo de CoMFA para derivados piridínicos, inibidores potentes de IKK- β ³⁻⁵.

Resultados e Discussão

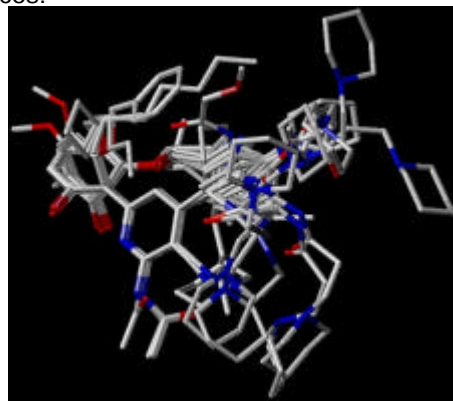
Os 42 compostos selecionados para esse estudo foram alinhados seguindo o esquema da Figura 1.

Figura 1. Pontos explorados no alinhamento:



A sobreposição obtida após o alinhamento está descrita na Figura 2.

Figura 2. Alinhamento obtido para os derivados piridínicos:



O modelo de CoMFA gerado após modificação dos parâmetros de QSAR está descrito na Tabela 1:

Tabela 1. Índices estatísticos obtidos no modelo de QSAR-3D/CoMFA para derivados piridínicos, inibidores de IKK- β :

q^2 ^a	N ^b	S_{cv} ^c	r^2 ^d	SE ^e	F ^f
0,718	6	0,572	0,931	0,300	55,931

^a Quadrado do coeficiente de correlação da validação cruzada.

^b Número de componentes. ^c Erro padrão de predição da análise de validação cruzada. ^d Quadrado do coeficiente de correlação. ^e Erro padrão de estimativa. ^f Coeficiente de significância de Fisher

Conclusões

O modelo obtido mostrou ser estatisticamente relevante, com um valor de q^2 de 0,718. Portanto, é uma ferramenta importante para a obtenção de novos inibidores de IKK- β piridínicos, com potência otimizada.

Agradecimentos

IM-INO FAR, CNPq, FAPERJ, FUJB, FINEP

¹Baldwin, A. S. *et al.* (1996) *Annu. Rev. Immunol.* 14, 649;
²Zandi, E. *et al.* (1998) *Science.* 281, 1360;³Murata, T. *et al.*
(2003) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 913; ⁴Murata, T. *et al.*
(2004) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 143, 4009; ⁵Murata, T. *et al.*
(2004) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 4013.