

# Estudos de Modelagem Molecular e QSAR de Análogos do Discodermolídeo com Potente Ação Antitumoral

Lívia de B. Salum (PG),<sup>1,\*</sup> Luiz Carlos Dias (PQ),<sup>2</sup> Adriano D. Andricopulo (PQ)<sup>1</sup>

*liviasalum@yahoo.com.br*

<sup>1</sup>Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo; <sup>2</sup>Laboratório de Química Orgânica Sintética, Instituto de Química – UNICAMP

Palavras Chave: câncer, tubulina, discodermolídeo, HQSAR, modelagem molecular

## Introdução

Câncer é a denominação para um grupo de doenças devastadoras caracterizadas pelo crescimento e multiplicação descontrolados de células anormais, capazes de invadir estruturas próximas e se espalharem em diversas regiões do organismo. O câncer é a segunda causa de mortes por doença, sendo diagnosticados 600 mil novos casos por ano no Brasil. A alteração freqüente no ciclo das células tumorais tem levado à identificação da interferência com a função do fuso mitótico como uma etapa importante no planejamento de novos fármacos com ação antitumoral, dentre os quais se destacam o taxol e o taxotere, clinicamente aprovados para o tratamento de diversos tipos de câncer. Os taxanos, bem como o produto natural discodermolídeo, interagem com a subunidade  $\beta$  da tubulina causando a estabilização dos microtúbulos através de interações intermoleculares não-covalentes, bloqueando assim a atividade mitótica. O desenvolvimento de resistência, o surgimento de reações adversas e a baixa solubilidade dos taxanos, entretanto, têm impulsionado a pesquisa por novas entidades químicas com propriedades terapêuticas otimizadas.<sup>1</sup> Uma estratégia útil de planejamento de fármacos empregada em Química Medicinal é o estudo das relações quantitativas entre a estrutura e atividade (QSAR). Neste trabalho, uma técnica baseada em fragmentos moleculares especializados (holograma QSAR - HQSAR)<sup>2</sup> foi aplicada a uma série de análogos do discodermolídeo com potente atividade antitumoral.<sup>3</sup> Os padrões de reconhecimento molecular gerados foram combinados com estudos de modelagem molecular com o objetivo de estudar as interações intermoleculares predominantes na formação dos complexos ligante-receptor.

## Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de HQSAR consiste de 47 análogos sintéticos do discodermolídeo, associados aos valores correspondentes de IC<sub>50</sub> (citotoxicidade *in vitro* contra células de câncer de pulmão, linhagem A549). Os valores de IC<sub>50</sub> variam entre 3,72 e 10000 nM, um fator de potência de 2700 vezes. Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de HQSAR

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

(SYBYL 7.3). O modelo mais robusto ( $q^2 = 0,75$  e  $r^2 = 0,93$ ) foi gerado utilizando como distinção de fragmento: átomo, ligação, conectividade e quiralidade, com tamanho de fragmento 6-9 e comprimento de holograma de 83. A validação externa do modelo foi realizada com um conjunto teste de 9 moléculas, não pertencentes ao conjunto treinamento. Os resultados estatísticos demonstraram uma boa capacidade preditiva do modelo ( $r^2_{pred} = 0,68$ ). Os fragmentos subestruturais mais importantes, associados à atividade antitumoral dessa série de compostos, foram analisados em relação ao seu potencial de interação na estrutura tridimensional da  $\beta$ -tubulina (código PDB: 1TVK). Os estudos de modelagem molecular, realizados na cavidade de ligação do receptor com o programa GOLD 30, evidenciaram a importância de interações de van der Waals e de ligações de hidrogênio. A Figura 1 mostra o posicionamento multiestructural do discodermolídeo na cavidade da  $\beta$ -tubulina, evidenciando importantes interações com os resíduos Phe270, Asp224 e Arg276.

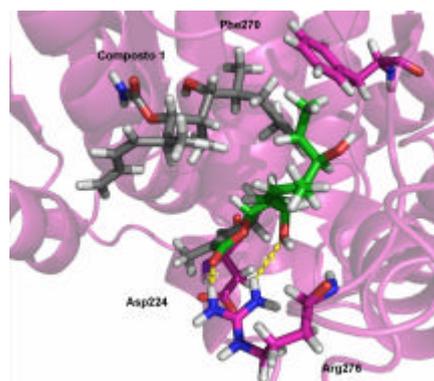


Figura 1. Interações do discodermolídeo (cinza) e de seu fragmento subestrutural (verde) na cavidade de interação da  $\beta$ -tubulina.

## Conclusões

A integração de modelos de fragmentos moleculares especializados e de estudos de modelagem molecular permitiu, de forma inédita, compreender no nível molecular as interações (molécula inteira e subfragmento) predominantes na formação de complexos ligante-receptor, responsáveis pela atividade farmacológica dessa série de importantes análogos sintéticos.

## Agradecimentos

FAPESP, CAPES, CNPq

<sup>1</sup> Hadfield JA et al. *Prog Cell Cycle Res.* **2003**, 5, 309.

<sup>2</sup> Salum LB et al. *J Mol Graph Model.* **2007**, 26, 434.

<sup>3</sup> Burlingame MA et al. *Bioorg Med Chem Lett.* **2004**, 14, 2335.