

Desenvolvimento de Modelos 3D-QSAR de Afinidade e Seletividade para Ligantes Indólicos dos Receptores Canabinóides CB1 e CB2.

Guilherme B. L. De Freitas^{1,2*} (PG), Nelilma C. Romeiro¹ (PQ) & Carlos A. M. Fraga¹ (PQ)

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, PO Box 68023, RJ, 219414-902. ²Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro.

*guilhermearroso@pop.com.br

Palavras Chave: 3D-QSAR, canabinóide, seletividade, afinidade

Introdução

Até o momento, 2 subtipos de receptores canabinóides da família GPCRs, denominados CB1 e CB2, foram determinados e distinguidos com base nas diferenças de suas seqüências de aminoácidos, mecanismos de sinalização e distribuição tecidual [1].

Agonistas canabinóides apresentam diversas ações terapêuticas, como estimulante de apetite, antiinflamatória, analgésica, antiemética, no tratamento de espasmos causados por esclerose múltipla, entre outros. Entretanto, os efeitos colaterais que acompanham as respostas terapêuticas incluem principalmente alterações na memória e reconhecimento, euforia e sedação [2]. Derivados N-alquilindólicos (Fig. 1) são estruturalmente dissimilares de outras classes agonistas e estudos de mutagêneses específicas revelaram que o sítio deste tipo de ligante é provavelmente diferente dos demais agonistas [3].

No presente estudo, construímos modelos de 3D-QSAR (CoMFA e CoMSIA) de afinidade e seletividade para uma série de ligantes indólicos de CB1 e CB2, previamente descritos na literatura [4-6], na tentativa de identificar fatores estruturais que viabilizem a otimização de seu perfil como ligante.

Resultados e Discussão

Os 71 ligantes do banco de dados foram alinhados segundo a Figura 1, após terem sido minimizados com o método semi-empírico empregando o hamiltoniano AM1.

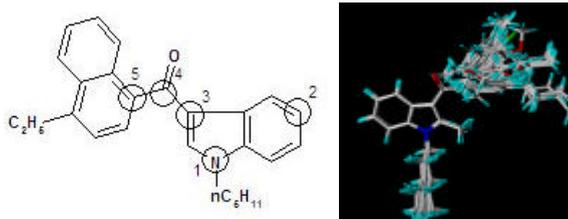


Figura 1. Definição dos átomos e superposição dos análogos usados no alinhamento, valor de RMS = 0,095.

Através de variações dos parâmetros do CoMFA e CoMSIA, geramos os modelos descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados estatísticos dos melhores modelos de CoMFA (estérico/eletrostático) e CoMSIA (Hidrofóbico) para afinidade e seletividade para CB1 e CB2.

MODELOS	q ^{2a}	N ^b	SEP ^c	r ^{2d}	SEE ^e	F ^f
CoMFA _{CB1(Af.)}	0,78	6	0,47	0,92	0,27	102.532
CoMSIA _{CB1(Af.)}	0,71	6	0,55	0,90	0,31	57.230
CoMFA _{CB2(Af.)}	0,75	6	0,45	0,89	0,29	71.707
CoMSIA _{CB2(Af.)}	0,71	5	0,48	0,86	0,32	65.998
CoMFA _{CB1(Sel.)}	0,64	7	0,05	0,85	0,03	39.932
CoMSIA _{CB1(Sel.)}	0,59	6	0,05	0,82	0,03	37.802
CoMFA _{CB2(Sel.)}	0,64	6	0,06	0,81	0,04	35.703
CoMSIA _{CB2(Sel.)}	0,56	8	0,07	0,79	0,04	23.266

* ^a Quadrado do coeficiente de correlação da validação cruzada. ^b N° 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 Fischer. (Af.) Modelos de afinidade. (Sel.) Modelos de seletividade.

Conclusões

Os modelos QSAR-3D para ligantes de receptores CB1 e CB2 aferindo afinidade e principalmente seletividade foram inovadores e apresentam bons índices de preditividade, com $q^2_{\text{médio}}$ de 0,675 e $r^2_{\text{médio}}$ de 0,855, podendo ser utilizados para planejamento de novos ligantes canabinóides como eficiente ferramenta *in silico*.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, PRONEX, IM-INOFAR (420.015/05-1)

¹ Howlett, A. C.; *et al. Pharmacol. Rev.* **2002**, 54, 161.

² Aboud, M. E.; *et al. Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, 13, 201.

³ Tuccinardi, T.; *et al. J. Med. Chem.* **2006**, 49, 984.

⁴ Huffman, J. W.; *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 89.

⁵ Huffman, J. W.; *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4110.

⁶ Padgett, L. W. *Life Science.* **2005**, 77, 1767.