

Bases Químicas e Estruturais para Atividade Anticâncer de Análogos do Discodermolídeo: Estudos de QSAR 3D e de Modelagem Molecular

Lívia de B. Salum (PG),^{1,*} Luiz Carlos Dias (PQ),² Adriano D. Andricopulo (PQ)¹

liviasalum@yahoo.com.br

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

Palavras Chave: câncer, tubulina, discodermolídeo, QSAR 3D, CoMFA, modelagem molecular

Introdução

Uma estratégia importante para a terapia do câncer envolve o planejamento de modulares que interferem na dinâmica dos microtúbulos. Os taxanos interagem com a subunidade β da tubulina causando a estabilização dos microtúbulos através de interações intermoleculares não-covalentes específicas, bloqueando assim a atividade mitótica. Entretanto, problemas sérios como o desenvolvimento de resistência, o surgimento de reações adversas e a baixa solubilidade dos taxanos têm impulsionado a pesquisa por novas entidades químicas com propriedades terapêuticas otimizadas. O discodermolídeo é um dos estabilizadores de microtúbulos mais potentes, atuando pelo mesmo mecanismo de ação do taxol. Além disso, é mais solúvel e possui boa atividade contra linhagens de células resistentes ao taxol. Neste trabalho, estudos de análise comparativa dos campos moleculares (CoMFA) foram realizados com uma série de análogos do discodermolídeo apresentando ação antimitótica, com o objetivo de entender as bases estruturais para a potente atividade antimitótica dentro da diversidade estrutural estudada.¹

Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de QSAR 3D consiste de 42 análogos sintéticos do discodermolídeo e os valores correspondentes de IC₅₀ (citotoxicidade *in vitro* contra células de câncer de pulmão, linhagem A549), que variam entre 3,72 e 10000 nM (um fator de 2.700 vezes). O modo de ligação dos moduladores foi estudado através de modelagem molecular com o auxílio do programa GOLD 3.1, empregando a cavidade de interação da β -tubulina (códigos PDB: 1JFF e 1TVK) e evidências experimentais, além de dados de holograma QSAR.² Os modelos 3D de conformações bioativas foram utilizados para o alinhamento estrutural do conjunto de dados. Os campos estéreos e eletrostáticos foram definidos utilizando um átomo de prova C_{sp3} com carga +1. Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de QSAR CoMFA (SYBYL 8.0), utilizando os valores de pIC₅₀ como variável dependente. Para otimização dos modelos CoMFA, várias combinações foram testadas através do

processo de focagem de melhor região. Resultados significativos foram obtidos ($q^2 = 0,63$ e $r^2 = 0,91$) indicando a elevada consistência interna do modelo. A validação externa do modelo, por sua vez, foi conduzida utilizando-se um conjunto teste com 9 moléculas e o modelo apresentou boa capacidade preditiva ($r^2_{pred}=0,85$). Os mapas de contorno estéreos e eletrostáticos estão em bom acordo com o ambiente químico da cavidade de interação da β -tubulina (Figura 1).

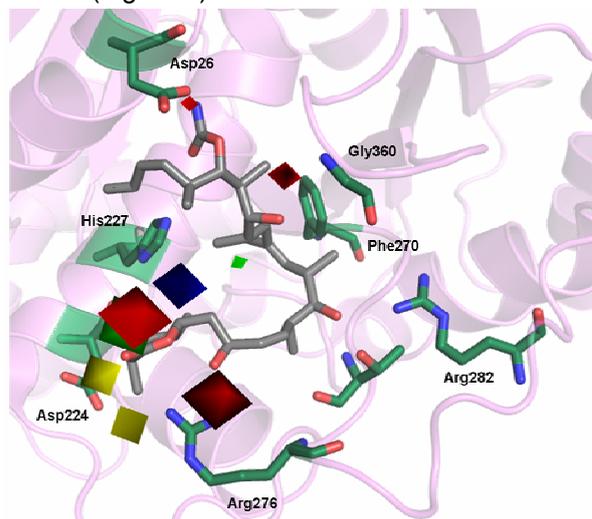


Figura 1. Mapas de contorno 3D: estéreos (verde e amarelo) e eletrostáticos (vermelho e azul). O discodermolídeo (cinza) é mostrado na cavidade da β -tubulina.

Conclusões

Os modelos de QSAR e os mapas de contorno 3D forneceram importantes informações sobre as bases químicas e estruturais envolvidas no processo de reconhecimento molecular dessa família de análogos do discodermolídeo, sendo uma valiosa ferramenta no planejamento de novos moduladores da β -tubulina com potente atividade antitumoral.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES

¹ Salum LB, Dias LC, Andricopulo AD. *J Braz Chem Soc* 2009 (in press).

² Salum LB, Dias LC, Andricopulo AD. *QSAR & Comb Sci* 2009. doi 10.1002/qsar.200860109