

Identificação dos Requerimentos Farmacofóricos e Estudos de QSAR 3D CoMFA para uma Série de Inibidores da Polimerização da Tubulina

Lívia 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, colchicina, QSAR 3D, CoMFA, fenilindóis

Introdução

Uma estratégia importante para a terapia do câncer envolve o planejamento de modulares que interferem na dinâmica dos microtúbulos. A supressão da dinâmica dos microtúbulos interrompe o processo de divisão celular e provoca uma cascata de sinais bioquímicos que culminam em apoptose. A colchicina é um potente agente antimitótico que apresenta atividade inibitória da polimerização dos microtúbulos como consequência de sua interação específica na interface dos heterodímeros de $\alpha\beta$ -tubulina. Entretanto, o seu emprego é limitado pela elevada toxicidade sistêmica. Além disso, a resistência e a baixa biodisponibilidade apresentada por vários outros compostos com atividade antimitótica são fatores que têm impulsionado a pesquisa por novas moléculas com propriedades otimizadas. Dentre as técnicas computacionais avançadas integradas ao planejamento de novos candidatos a fármacos, estão a construção de modelos farmacofóricos e o estudo das relações quantitativas tridimensionais entre a estrutura e atividade (QSAR 3D). Um aspecto extremamente importante no desenvolvimento de modelos de QSAR 3D é o estabelecimento de padrões de reconhecimento molecular apropriados, permitindo o alinhamento estrutural do conjunto de moléculas bioativas a serem investigadas. O presente trabalho descreve a criação de um farmacóforo para uma série de fenilindóis com significativa atividade antimitótica, e a sua integração no desenvolvimento de um modelo preditivo de QSAR 3D, empregando o método de análise comparativa de campos moleculares (CoMFA).

Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de QSAR 3D consiste de 63 fenilindóis-3-substituídos, associados aos valores correspondentes de IC₅₀ (medida de citotoxicidade *in vitro* contra células de câncer de mama, linhagem MDA-MB-231), que variam entre 5,5 e 9300 nM (um fator de cerca de 1.700 vezes). As estruturas químicas otimizadas de sete moduladores representativos do conjunto de dados foram selecionadas para a geração do modelo farmacofórico, utilizando o programa

Galahad (SYBYL 8.0). Esse modelo (Figura 1) foi utilizado para o alinhamento estrutural do conjunto de dados. Os campos estéreos e eletrostáticos foram definidos utilizando-se um átomo de carbono 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 ($q^2 = 0,65$ e $r^2 = 0,88$), indicando a elevada consistência interna do modelo. O processo de validação externa, por sua vez, foi conduzido utilizando-se um conjunto teste com 13 moléculas, sendo que o modelo apresentou elevada capacidade preditiva ($r^2_{pred} = 0,80$).

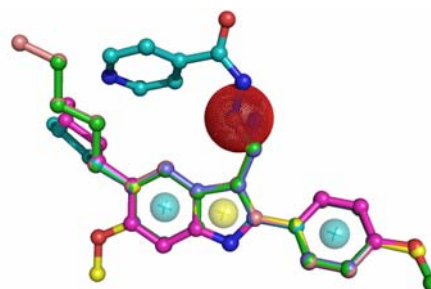


Figura 1. Farmacóforo utilizado para o alinhamento molecular do conjunto de dados de 63 fenilindóis-3-substituídos.

Conclusões

Um modelo farmacofórico 3D foi construído considerando fatores como energia, similaridade estérica e sobreposições de características farmacofóricas em diferentes conformações dos ligantes. Os modelos de QSAR 3D gerados a partir do alinhamento estrutural baseado no modelo farmacofórico apresentam elevada consistência interna e poder preditivo, e são uma valiosa ferramenta no planejamento de novos moduladores da β -tubulina com potente atividade antitumoral.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES

¹ Vogel S, Kaufmann D, Pojarová M, Müller C, Pfaller T, Kühne S, Bednarski PJ, von Angerer E. *Bioorg Med Chem*. 2008, 16, 6436.