

## Determinantes Estruturais da Seletividade para as Isoformas do LXR: Estudos de Holograma QSAR e Modelagem Molecular

Káthia M. Honório (PQ),<sup>1,\*</sup> Livia B. Salum (PG),<sup>2</sup> Igor Polikarpov (PQ),<sup>2</sup> Adriano D. Andricopulo (PQ)<sup>2</sup>

kmhonorio@usp.br

<sup>1</sup> Escola de Artes, Ciências e Humanidades - Universidade de São Paulo, <sup>2</sup>Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo.

Palavras Chave: Receptor nuclear, LXR, HQSAR, Modelagem molecular.

### Introdução

Os receptores LXRs (liver X receptor) são fatores de transcrição comumente chamados de sensores de colesterol e são importantes reguladores do transporte e metabolismo de esteróis e ácidos graxos. Duas isoformas do receptor LXR são conhecidas: LXR $\alpha$  e LXR $\beta$ .<sup>1</sup> Estes receptores apresentam grande importância terapêutica, pois estão relacionados com algumas doenças, tais como colestase intra-hepática e arteriosclerose. Os desafios em química medicinal nessa área são notáveis, incluindo a identificação e otimização de agonistas e antagonistas, principalmente em relação à afinidade e seletividade frente as isoformas do receptor LXR. O objetivo central do presente trabalho é o estabelecimento de um processo racional de planejamento de novos ligantes bioativos dos receptores LXRs, levando em consideração a seletividade pelas isoformas  $\alpha$  e  $\beta$ , visto que os agonistas destes receptores, apesar de apresentarem efeitos benéficos, também ativam a síntese de triglicerídeos no fígado, limitando a sua utilização clínica.

### Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de HQSAR consiste de 43 quinolinas substituídas, associadas aos valores correspondentes de afinidade de ligação ( $EC_{50}$ ) para as isoformas  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor LXR. Os valores de seletividade para cada composto foram calculados pela razão afinidade por LXR $\alpha$ / afinidade por LXR $\beta$ , cujos valores estão na faixa de 0,08 a 50 vezes (um fator de 625 vezes). Os modelos foram construídos empregando o módulo de HQSAR (SYBYL 8.0), utilizando o valor de pS (log S, seletividade) como variável dependente. O modelo mais robusto ( $q^2 = 0,66$  e  $r^2 = 0,91$ ) foi gerado utilizando a seguinte distinção de fragmento: átomo, ligação, conectividade e doador e aceptor, com tamanho de fragmento de 5-8 e comprimento do holograma 199. A validação externa foi realizada com um conjunto teste de 9 moléculas, não pertencentes ao conjunto treinamento durante a geração dos modelos. Os resultados estatísticos demonstraram uma boa

capacidade preditiva do modelo ( $r^2_{pred} = 0,64$ ). Os fragmentos subestruturais mais importantes, associados à seletividade nessa série de compostos, foram analisados em relação ao seu potencial de interação nas estruturas de LXR $\alpha$  e LXR $\beta$  (PDB IDs 1UPV e 1UHL, respectivamente). Os estudos de modelagem molecular, realizados na cavidade de ligação do ligante de ambas isoformas do receptor, utilizando o programa FlexX (SYBYL 8.0), evidenciaram a importância das interações com a cadeia lateral ácida para a seletividade. A Figura 1 mostra o posicionamento do ligante mais LXR $\beta$ -seletivo no sítio de ligação, destacando o papel da interação eletrostática do substituinte acetato com o resíduo de Arg319.

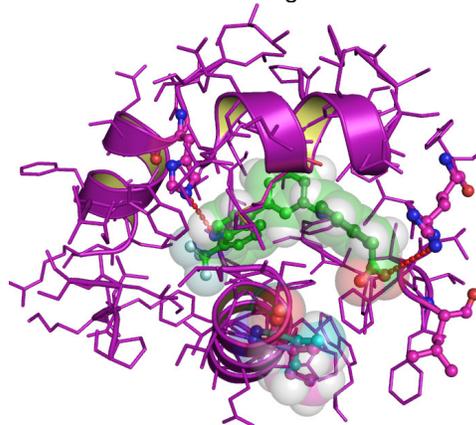


Figura 1. Posicionamento do ligante mais LXR $\beta$ -seletivo no sítio de ligação.

### Conclusões

A integração de modelos de fragmentos moleculares especializados e estudos de modelagem molecular permitiu a compreensão das interações predominantes na formação de complexos ligante-receptor, responsáveis pela seletividade dessa série de derivados de quinolina.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP

<sup>1</sup> Laudet, V.; Gronemeyer, H., *The nuclear receptor: FactsBook*, Academic Press: New York, 2002.