

Estudos quantitativos de correlação estrutura-atividade de uma série análogos do Rofecoxib inibidores da COX-2

Emanuella M. B. Fonseca^{1*} (IC), Elaine F. F. da Cunha(PQ)¹, Teodorico C. Ramalho¹(PQ)
emanuella.fonseca@gmail.com

Campus Universitário, UFLA, Departamento de Química, Cx Postal 3037, 37200-000. Lavras, MG, Brasil

Palavras Chave: QSAR, Rofecoxib, COX-2.

Introdução

Ciclooxigenases (COXs) são enzimas que catalisam a reação de transformação do ácido araquidônico em prostaglandina (PG), precursora na síntese de prostacilinas, tromboxanas e outras PGs, coletivamente conhecidos como prostanóides. Eles são identificados como alvos moleculares de todos os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)¹.

Leblanc, et. al.²; Shahapurkar, et. al.³; Prasit et. al.⁴ propuseram uma série de análogos ao Rofecoxib (Figura 1), uma furanona diaril substituída e um dos primeiros inibidores específicos da COX-2, aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA).

O objetivo do presente estudo é mapear o sítio de interação dessa série de inibidores usando métodos de QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) e representar a topologia do modelo do receptor “quasi-atômístico”.

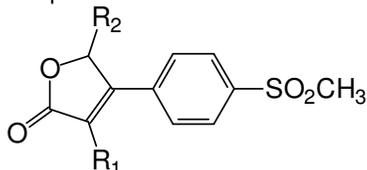


Figura 1. Estrutura geral do inibidor da COX-2.

Resultados e Discussão

A estrutura tri-dimensional (3D) de cada um dos 42 compostos^{2,3,4} (31 de treinamento e 11 de teste) foi construída usando o programa PC Spartan Pro. O intervalo de valores de pIC_{50} dos 46 compostos abrangem três ordens de grandeza (4,4-7,7) em escala logarítmica. O programa Macbio⁵ foi usado para calcular as cargas parciais. O programa Symposar⁵ gerou um conjunto de conformações e orientações para cada ligante e possíveis alinhamentos espaciais em 3D. Com base nesses alinhamentos, estudos quantitativos estrutura-atividade usando o programa Raptor⁵ foram realizados. A figura 2 apresenta o gráfico dos valores de pK_i experimental e predito para os dois conjuntos, treinamento (preto) e teste (vermelho).

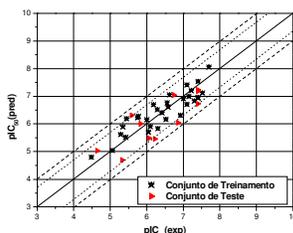


Figura 2. Gráfico dos valores de pIC_{50} experimental e predito.

Uma família de 5 modelos de receptores foi criada resultando em um valor de q^2 (coeficiente de correlação linear quadrático da validação cruzada) de 0,797 para o conjunto de treinamento e um q^2 preditivo de 0,617 para o conjunto de teste.

A figura 3 mostra um composto de treinamento com menor IC_{50} dentro de uma superfície colorida pela hidrofobicidade/ligação hidrogênio. A escala de hidrofobicidade de uma superfície muda de castanho (muito hidrofóbico) para amarelo (hidrofóbico) e cinza (neutro ou hidrofóbico). Regiões hidrofílicas estão representadas em vermelha (aceptor de ligação hidrogênio) e azuis (doador de ligação hidrogênio).

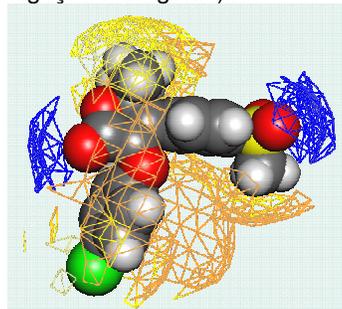


Figura 3: Modelo do receptor obtido pelo método de encaixe induzido, mapeado com propriedades físico-químicas.

Observa-se que as regiões do modelo do receptor próximas aos grupos SO_2CH_3 e cetona ligada diretamente ao anel furânico são predominantemente doadoras de ligação de hidrogênio (superfície azul), enquanto que entorno de todos os outros grupos presentes na molécula há regiões amarela e castanha indicando que, dependendo do tipo e da orientação do substituinte em R2, a região será hidrofóbica ou muito hidrofóbica, respectivamente.

Conclusões

O melhor modelo dos estudos de QSAR compreende importantes características que podem ser aplicadas no desenvolvimento de novos inibidores da COX-2.

Agradecimentos

CNPq e DQI/UFLA

¹ Sakya, S. M.; et. al. *Bioorg & Med Chem Letters* 2006, 16, 288.

² Leblanc, Y.; et al. *Bioorg & Med Chem Letters* 1999, 9, 2207.

³ Shahapurkar S., Pandya T. Kawathekar N., Chaturvedi S.C. *Europ J Med Chem* 2004, 39, 383.

⁴ Prasit, P. et. al. *Bioorg & Med Chem Letters* 1999, 9, 1773.

⁵ www.biograf.ch