

Aplicação da Técnica de HQSAR para uma Série de Ligantes do Receptor Canabinóide CB1

Karen C. Weber (PQ)¹, Emmanuela F. de Lima (PQ)², Paula Homem de Mello (PQ)³, Albérico B. F. da Silva (PQ)⁴, Káthia M. Honório (PQ)^{3,5*}

¹Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba; ²Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati/International School for Advanced Studies, SISSA (ISAS), Trieste, Italy; ³Universidade Federal do ABC; ⁴Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo; ⁵Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo. * kmhonorio@usp.br

Palavras Chave: Canabinóides, Receptor CB1, Holograma QSAR, Agentes Anti-obesidade.

Introdução

Uma planta que apresenta grande potencial terapêutico, apesar de suas propriedades psicotrópicas, é a *Cannabis sativa*. A potencialidade medicinal da *Cannabis* está ligada ao grande número de substâncias químicas encontrado em amostras desta planta, sendo a principal classe, a dos canabinóides. Alguns exemplos das aplicações terapêuticas dos canabinóides são: efeito analgésico, controle de espasmos em pacientes portadores de esclerose múltipla, tratamento de glaucoma, efeito broncodilatador, efeito anticonvulsivo, etc¹. Acredita-se que dois receptores canabinóides, CB1 e CB2, são os responsáveis por muitos efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos pela maioria dos compostos canabinóides^{2,3}. Sendo assim, devido ao grande interesse nos efeitos causados pelos compostos extraídos da *Cannabis*, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar possíveis relações entre a estrutura química e a atividade biológica apresentada por estes compostos. Neste trabalho, o método Holograma QSAR foi empregado para identificar e quantificar as relações bidimensionais entre a estrutura e a atividade anti-obesidade de uma série de ligantes do receptor canabinóide CB1.

Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado nos estudos de HQSAR consiste de 52 diáirpiridinas substituídas, associadas aos valores correspondentes de IC₅₀, que variam entre 1,3 e 2800 nM. Os modelos foram construídos empregando o módulo de HQSAR (SYBYL 8.0), utilizando o valor de pIC₅₀ (-log IC₅₀) como variável dependente. Diversos modelos foram construídos e a seleção do melhor modelo foi baseada na qualidade dos principais parâmetros estatísticos. O modelo mais robusto ($r^2 = 0,91$ e $q^2 = 0,78$) foi gerado utilizando a seguinte distinção de fragmentos: átomo, ligação e conectividade, com tamanho de fragmento de 4-7 e comprimento do holograma 83. A capacidade preditiva do modelo foi avaliada utilizando um conjunto-teste contendo 12 compostos. Os

resultados obtidos demonstram boa concordância entre os valores experimentais e preditos.

A Figura 1 apresenta os mapas de contribuições atômicas resultantes do modelo HQSAR para 2 compostos que apresentam alta e baixa afinidade pelo receptor CB1. Verifica-se que os fragmentos que apresentam as maiores contribuições para a afinidade pelo receptor CB1 estão associados com o anel piridina, o anel fenil ligado ao átomo C6 e também o anel do grupo O-benzil, enquanto substituições por grupos volumosos no átomo C3 são desfavoráveis para a afinidade.

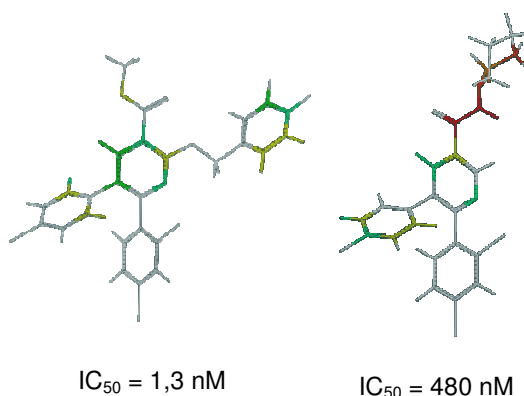


Figura 1. Mapas de contribuição obtidos com o método HQSAR.

Conclusões

O modelo de HQSAR obtido neste trabalho possui boa capacidade preditiva e apresenta potencial utilidade em estudos de planejamento de novos ligantes bioativos do receptor CB1 dentro desta classe estrutural.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP e CAPES.

¹ Axelrod, J., Felder, C.C. *Neurochem. Res.*;v.23, p.575, 1998.

² Tuccinardi, T., Ferrarini, P.L., Manera, C., Ortore, G., Saccomanni, G.; *Chem.*;v.49, p.984, 2006.

³ Howlett, A.C., Barth, F., Bonner, T.I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W.A., Felder, C.C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B.R., Mechoulam, R., Pertwee, R.G. *Pharmacol. Rev.*;v.54, p.161, 2002.