

Estudos de QSAR 3D e Modelagem Molecular de Hidroxipironas como Inibidores da Protease do Vírus HIV-1

Leonardo L. G. Ferreira (PG)^{1,*}, Andrei Leitão (PQ)²,
Carlos A. Montanari (PQ)², Adriano D. Andricopulo (PQ)¹

(*leonardo@ifsc.usp.br)

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

Palavras Chave: Protease, HIV, QSAR, CoMFA

Introdução

A protease do vírus HIV é um importante alvo macromolecular para o desenvolvimento de fármacos para a terapia da AIDS. Esta enzima possui um rico histórico no planejamento de fármacos, no qual uma associação de métodos baseados tanto na estrutura do ligante quanto na estrutura do receptor tem sido usados, com destaque para os estudos das relações quantitativas entre estrutura e atividade (QSAR).² No presente trabalho foi empregado o método de QSAR 3D, análise comparativa dos campos moleculares (CoMFA), em conjunto com estratégias de modelagem molecular que utilizam a estrutura tridimensional da enzima, para a geração de modelos preditivos úteis no planejamento de novos candidatos a fármacos com potência e seletividade otimizadas.

Resultados e Discussão

Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o módulo de QSAR CoMFA da plataforma SYBYL 8.0. O conjunto de dados empregado consistiu de 82 moléculas da classe das hidroxipironas, associadas aos respectivos valores de potência (IC₅₀), que variam de 0,17 a 131 nM, um fator de potência de aproximadamente 800 vezes. Um subconjunto de 65 moléculas foi utilizado como série treinamento para gerar o modelo, o qual foi empregado na predição da potência de um conjunto teste de 17 moléculas. Com valores de $q^2 = 0,81$ e $r^2 = 0,96$, o modelo apresentou alta consistência interna e externa, demonstrando alta capacidade de predição, dentro da diversidade química considerada. Para o processo de alinhamento estrutural, foi utilizado o método de docagem molecular dos inibidores no sítio ativo da enzima (PDB ID 1XL5), através do programa GOLD 3.1. A conformação das moléculas na cavidade de interação da proteína foi capaz de reproduzir as principais interações (enzima-inibidor) descritas experimentalmente, o que é um dado bastante consistente. Este resultado se torna ainda mais relevante, à medida que, o mapa de contorno

estereoquímico, sugere substituições por grupos volumosos próximos ao anel 2-*terc*-butil-5-metilfenila. Esta informação é coerente com os resultados da docagem, pois o posicionamento das moléculas no sítio ativo permite que grupos sejam adicionados nesta região. O mapa também sugere substituições por grupos mais eletropositivos na região do grupo metila do mesmo anel, o que é corroborado pela presença de resíduos de aspartato nesta região do sítio.

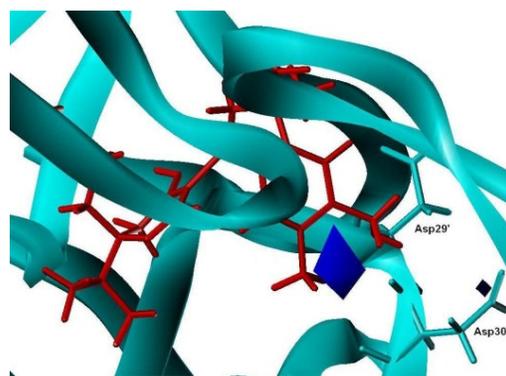


Figura 1. Mapa de contorno eletrostático da molécula mais potente do conjunto de dados.

Conclusões

Os resultados obtidos a partir da interpretação do modelo de QSAR 3D, principalmente em relação a sua alta capacidade de predição e seus mapas de contorno, aliados aos dados estruturais disponíveis para a enzima alvo, forneceram informações valiosas para o planejamento de novas moléculas mais potentes e seletivas desta promissora classe de hidroxipironas.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP

¹Ferreira, L. L.; Leitão, A.; Montanari, C. A.; Andricopulo, A.D. *Lett. Drug Des. Discov.*, **2007**, *4*, 356-364.

²Andricopulo, A. D.; Montanari, C. A. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2005**, *5*, 585.