

Determinantes Estruturais para a Inibição da Tubulina: Estudos de QSAR 3D para Compostos Indólicos Estruturalmente Distintos

Livia B. Salum (PG),^{1,*} Rafael V. C. Guido (PQ),¹ Glaucius Oliva (PQ),¹
Luiz Carlos Dias (PQ),² Adriano D. Andricopulo (PQ)¹
livasalum@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, QSAR 3D, CoMFA, CoMSIA

Introdução

Uma estratégia importante para a terapia do câncer envolve o planejamento de compostos que interferem na dinâmica dos microtúbulos, provocando sinais bioquímicos que culminam em apoptose. A colchicina é um potente antimitótico, que apresenta atividade inibitória da polimerização como consequência de sua interação específica na interface dos $\alpha\beta$ -heterodímeros de tubulina. Entretanto, sua toxicidade sistêmica limita sua utilização. Além disso, a resistência e a baixa biodisponibilidade, associadas a vários outros compostos apresentando atividade antimitótica, são fatores que têm impulsionado a pesquisa por novas entidades químicas com propriedades terapêuticas otimizadas. O núcleo indólico tem sido descrito em vários estudos como o esqueleto central de um grande número de inibidores estruturalmente diversos da polimerização da tubulina. Nesse trabalho, 3 conjuntos de derivados indólicos com atividade antimitótica foram utilizados para o desenvolvimento de modelos farmacofóricos e a geração de modelos de QSAR-3D CoMFA e CoMSIA. Estudos de modelagem molecular também foram conduzidos para analisar os determinantes estruturais 3D para a modulação da atividade da tubulina.

Resultados e Discussão

Os 3 conjuntos de dados distintos utilizados para modelagem de QSAR 3D consistem de 43 fenilindóis, 27 aroilindóis e 50 ariltioindóis, associados aos valores correspondentes de IC₅₀ (medida de citotoxicidade *in vitro*), variando pelo menos em 2 ordens de magnitude cada conjunto. As estruturas químicas otimizadas de compostos representativos dos conjuntos de dados (aproximadamente 20% de cada um dos conjuntos treinamento) foram selecionadas para a geração dos modelos farmacofóricos individuais utilizando os programas Galahad e UNITY (SYBYL 8.0). Os modelos farmacofóricos foram utilizados para o alinhamento estrutural dos conjuntos de dados. Os modelos de QSAR 3D foram desenvolvidos empregando-se os módulos CoMFA e CoMSIA

(SYBYL 8.0), utilizando os valores de pIC₅₀ como variável dependente. Resultados significativos foram obtidos (Tabela 1), indicando a elevada consistência interna dos melhores modelos gerados. O processo de validação externa foi conduzido utilizando conjuntos testes com 8, 5 e 11 moléculas, respectivamente. Os modelos apresentaram elevada capacidade preditiva (Tabela 1).

Tabela 1. Melhores modelos de QSAR 3D gerados

Conj	Modelo	q ²	r ²	N	r ² _{pred}
1	CoMFA	0,76	0,90	3	0,88
	CoMSIA	0,75	0,89	3	0,60
2	CoMFA	0,69	0,86	2	0,70
	CoMSIA	0,84	0,90	3	0,60
3	CoMFA	0,64	0,90	4	0,82
	CoMSIA	0,68	0,92	7	0,70

Os resultados dos estudos de modelagem de QSAR 3D para os diferentes conjuntos de dados foram integrados a estudos detalhados de docagem molecular na cavidade de interação da colchicina utilizando o programa GOLD 3.1 (PDB ID:1SA0), sendo que regiões importantes para interação com ligantes foram evidenciadas.

Conclusões

Os modelos de QSAR 3D construídos a partir do alinhamento estrutural baseado nos modelos farmacofóricos apresentaram elevada consistência interna e significativo poder preditivo. A integração de métodos computacionais mostrou-se útil para a identificação das características químicas e estruturais responsáveis pela inibição da polimerização da tubulina. Apesar de um núcleo comum, compostos indólicos podem interagir na mesma cavidade da tubulina, explorando regiões de interação únicas e qualitativamente diferentes e interessantes.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES

¹ Brancale A, Silvestri R. *Med Res Rev.* 2007, 27, 209.

² Vogel S, Kaufmann D, Pojarová M, Müller C, Pfaller T, Kühne S, Bednarski PJ, von Angerer E. *Bioorg Med Chem.* 2008, 16, 6436.