

Holograma QSAR para um Conjunto de Inibidores do Receptor TGF- β 1

Sheila C. Araujo (IC)^{1*}, Danielle da C. Silva (PG)², Vinicius G. Maltarollo (PG)², Káthia M. Honório (PQ)^{1,2}

*sheila.araujo@usp.br

¹Escola de Artes, Ciências e Humanidades – USP, ²Centro de Ciências Naturais e Humanas - UFABC

Palavras Chave: HQSAR, receptor TGF- β 1, química medicinal.

Introdução

TGF- β (do inglês, *Transforming Growth Factor*) está envolvido em diversos processos biológicos, incluindo controle da proliferação e diferenciação celular, apoptose, desenvolvimento embrionário, função endócrina e reparo tecidual. A partir de estudos do TGF- β 1 foi possível conhecer essa superfamília envolvida em doenças patológicas como o câncer e fibrose. O receptor TGF- β 1 propaga uma sinalização intracelular que ativa e fosforila proteínas citoplasmáticas conhecidas como SMADs. Essas proteínas formam um complexo capaz de atingir o núcleo e modular a transcrição de genes-alvo. A Figura 1 ilustra o mecanismo de sinalização celular do TGF- β 1. Neste trabalho, os principais objetivos são: estudar novas substâncias bioativas com afinidade pelo receptor biológico TGF- β 1 e estabelecer relações quantitativas entre algumas propriedades químicas das substâncias em estudo e a atividade biológica, empregando a técnica conhecida como holograma QSAR.

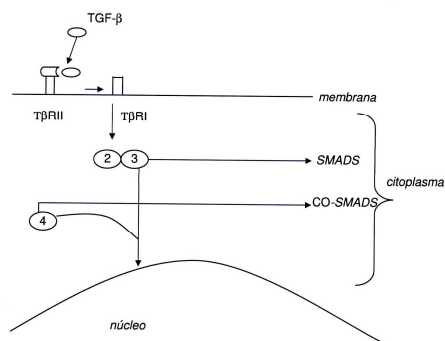


Figura 1. Sinalização simplificada do TGF- β .

Resultados e Discussão

O conjunto de dados estudado possui 69 compostos inibidores do receptor TGF- β 1, sendo que 55 compostos formam o conjunto de treinamento e 14 compostos constituem o conjunto-teste. O módulo de HQSAR implementado no pacote computacional Sybyl 8.1 foi utilizado para geração de fragmentos moleculares, utilizando as seguintes distinções de fragmento: átomos (A), ligações (B), conexões (C), átomos de hidrogênio (H), quiralidade (Ch) e átomos doadores e aceptores (DA). A Tabela 1 apresenta o melhor modelo de HQSAR obtido.

Tabela 1. Parâmetros obtidos para o melhor modelo

HQSAR	
Tamanho do fragmento	4-7
Distinções	A/B/DA
q^2	0,702
SEP	0,525
r^2	0,897
SEE	0,308
HL	97
N	6

Dentre todos os modelos obtidos, o resultado mais significativo foi para o modelo utilizando átomos (A), ligações (B) e átomos doadores e aceptores (DA); o número ótimo de componentes é 6 e os principais parâmetros estatísticos são: $q^2 = 0,702$ e $r^2 = 0,897$. A influência de diferentes tamanhos de fragmentos foi investigada para o melhor modelo de HQSAR gerado e os resultados mostraram que a variação no tamanho do fragmento não apresentou melhora no modelo HQSAR. A Figura 2 ilustra o mapa de contribuição atômica para o composto mais potente da série, indicando regiões relevantes para a atividade biológica.

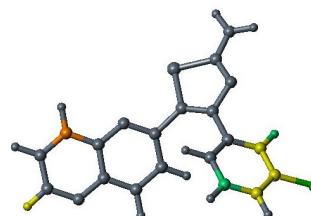


Figura 2. Mapa de contribuição para o composto mais potente da série.

Conclusões

O modelo de HQSAR (QSAR 2D) descrito neste trabalho mostrou uma boa capacidade preditiva (validação externa e interna) e pode ser considerado uma importante contribuição para o estudo de inibidores do receptor TGF- β 1.

Agradecimentos

L'oréal/ABC/UNESCO, CNPq, FAPESP e CAPES.

¹ Gellibert, F.; Gouville, A.; Woolven, J.; Mathews, N.; Nguyen, V.; Bertho-Ruault, C.; Patikins, A.; Grygielko, E. T.; Laping, N. J.; Huet, S.; *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2221.

² Massague, J.; *Annu Rev. Biochem.* **1998**, 91, 753.