

# Estudos das Relações Quantitativas entre a Estrutura e Atividade de Moduladores da Proteína Quinase CHK1

Ricardo N. dos Santos\* (PG), Rafael V. C. Guido (PQ), Glaucius Oliva (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)

\*rnsantos@ursa.ifsc.usp.br

<sup>1</sup> Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Instituto de Física de São Carlos – IFSC–USP

Palavras Chave: Câncer, HQSAR, CHK1, inibidor, tienopiridinas.

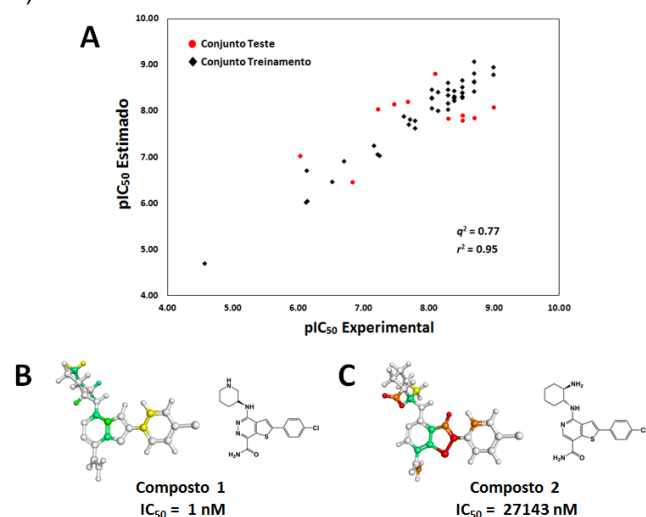
## Introdução

Células tumorais são caracterizadas pela perda da capacidade de controle do ciclo celular e de mecanismos de reparo de DNA.<sup>1</sup> As proteínas p53 e quinase CHK1 são supressores tumorais que exercem função biológica em diferentes etapas do ciclo celular. Frequentemente, células tumorais apresentam mutações no gene que codifica a proteína p53 inviabilizando a função de reparo. Dessa forma, a proteína CHK1 passa a ser um componente central na indução do bloqueio do ciclo celular, permitindo o reparo do DNA e a sobrevivência de células cancerígenas.<sup>2</sup> A identificação de moduladores de CHK1 representa uma alternativa interessante para o desenvolvimento de agentes quimioterápicos mais eficazes para o tratamento do câncer.<sup>3</sup> No presente trabalho, uma série de derivados tienopiridinas com potente atividade moduladora da proteína CHK1 foi utilizada para estudos de QSAR baseado em fragmentos moleculares (holograma QSAR, HQSAR).<sup>4,5</sup> O modelo gerado identificou propriedades moleculares importantes para a atividade moduladora da CHK1.

## Resultados e Discussão

O conjunto de dados selecionado consiste em 54 análogos de tienopiridinas como potentes moduladores da CHK1. A propriedade biológica avaliada foi o valor de IC<sub>50</sub> (concentração de composto requerida para reduzir em 50% a atividade enzimática) com valores entre 1 e 27.000 nM (fator de potência de 27.000). Os valores de IC<sub>50</sub> foram convertidos em pIC<sub>50</sub> (-logIC<sub>50</sub>) para os estudos de QSAR. O conjunto de dados foi dividido em conjunto treinamento (43 compostos) e teste (11 compostos). As etapas de análise, construção e visualização dos modelos HQSAR foram executadas na plataforma SYBYL 8.0 (Tripos, St. Louis, USA). Durante a etapa de construção dos modelos, parâmetros como: tamanho de fragmento, comprimento do holograma e distinção de fragmentos foram variados sistematicamente. O melhor modelo foi obtido utilizando-se como distinção de fragmento: átomos, ligações, hidrogênios e átomos aceptores/ doadores e tamanho de fragmentos entre 4 a 7 átomos. O modelo apresentou excelente consistência interna ( $q^2 = 0,77$  e  $r^2 = 0,95$ ). A validação externa mostrou elevada capacidade preditiva da atividade biológica de moléculas que não foram consideradas durante a fase

de geração, indicando a robustez do modelo (Figura 1).



**Figura 1.** A: Valores experimentais e preditos de pIC<sub>50</sub> obtidos com o melhor modelo de HQSAR; B: Mapa de HQSAR para o composto 13, de menor atividade; C: Mapa de HQSAR para o composto 54, o mais potente.

A análise dos mapas de contribuição dos fragmentos moleculares permitiu identificar elementos estruturais importantes para a atividade biológica. Por exemplo, o anel piridínico do grupo tienopiridina apresenta contribuições favoráveis para o aumento da potência biológica (Figura 1, B). Por outro lado, o substituinte tioéter apresenta contribuições desfavoráveis para a atividade inibitória (Figura 1, C).

## Conclusões

O modelo de HQSAR obtido para inibidores de CHK1 apresentou consistência interna e elevada capacidade preditiva. O modelo foi capaz de identificar fragmentos moleculares importantes relacionados à potência inibitória. Essa informação estrutural associada a síntese orgânica planejada é útil para o desenvolvimento de novos inibidores da CHK1 como candidatos a agentes anticâncer.

## Agradecimentos

FAPESP, CNPQ

<sup>1</sup> Jiri, L. *et al.* *Cancer Cell*. **2003**, 3, 247.

<sup>2</sup> Sanchez, Y. *et al.* *DNA Repair*. **2004**, 3, 1025.

<sup>3</sup> Lin, N.H. *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6499.

<sup>4</sup> Siddiquia, M.A. *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7216.

<sup>5</sup> Andricopulo, A.D. *et al.* *Expert Opin. Drug Discov.* **2010**, 5, 1.