

# Desenvolvimento de um Modelo de Análise Comparativa do Campo Molecular (CoMFA) para Inibidores do Receptor do TGF- $\beta$ tipo I (ALK-5)

Sheila C. Araujo (IC)<sup>1\*</sup>, Vinicius G. Maltarollo (PG)<sup>2</sup>, Káthia M. Honório (PQ)<sup>1,2</sup>

\*sheila.araujo@usp.br

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

Palavras Chave: CoMFA, TGF- $\beta$  tipo I, ALK-5, QSAR 3D, Câncer.

## Introdução

TGF- $\beta$  (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<sup>1</sup>. A partir de estudos com o TGF- $\beta$  foi possível demonstrar que o receptor do TGF- $\beta$  tipo I, ALK-5 (do inglês, *Activin Receptor Like Kinase 5*) 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. Uma das estratégias usadas para inibir a sinalização do TGF- $\beta$ I está em usar inibidores para o receptor ALK-5<sup>1,2</sup>. Neste trabalho, o principal objetivo é realizar um estudo das interações ligante-receptor empregando a metodologia CoMFA (*Comparative Molecular Fields Analysis*) para um conjunto de substâncias inibidoras do ALK-5.

## Materiais e Métodos

A partir de um conjunto de 59 inibidores do ALK-5, sintetizados e testados por Gellibert *et al.*<sup>1,3,4</sup>, foi realizado o alinhamento das estruturas empregando docagem molecular obtida pelo programa GOLD 5.0 (função de ranqueamento: GoldScore) e usando a estrutura cristalográfica da proteína ALK-5 (PDB ID: 2wot). O sítio de ligação foi definido dentro de uma esfera com raio de 10Å, com base no ligante cristalográfico. Após a obtenção do alinhamento, foram calculadas as cargas atômicas empregando o método PM3 implementado no programa MOPAC, dentro do pacote computacional Sybyl 8.1 e, finalmente, foram gerados diversos modelos de QSAR 3D (CoMFA) para o conjunto de treinamento (47 compostos); um conjunto-teste (12 moléculas) foi empregado para a validação externa do modelo.

## Resultados e Discussão

Para a obtenção de um modelo CoMFA robusto, diversas variações foram testadas usando o processo de focagem. A Tabela 1 apresenta os resultados para os melhores modelos gerados.

Tabela 1. Principais parâmetros estatísticos obtidos

Modelo	Parâmetros Estatísticos		
	r <sup>2</sup>	q <sup>2</sup>	N
Sem focagem	0,638	0,586	4
w=0,5, d=1,0	0,852	0,760	3

\*w: peso dos descritores gerados; d: distância entre os pontos na grade 3D, r<sup>2</sup>: coeficiente de correlação; q<sup>2</sup>: coeficiente de correlação da validação cruzada e N: número de componentes.

A partir dos modelos gerados, é possível notar que o modelo com a focagem se mostrou estatisticamente robusto para a predição de atividade biológica. A Figura 1 apresenta os mapas eletrostático e estérico para os compostos mais ativos gerados pelo melhor modelo CoMFA.

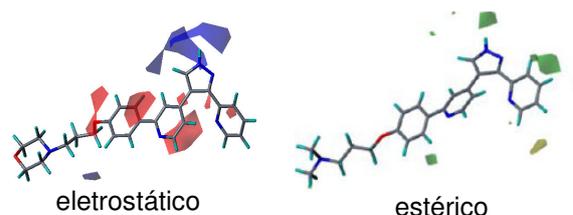


Figura 1. Mapas CoMFA para os compostos mais ativos da série estudada.

As regiões em vermelho na Figura 1 representam as posições onde grupos carregados negativamente podem influenciar a atividade biológica. Além disso, as regiões em azul indicam que grupos carregados positivamente favorecem as interações ligante-receptor. Quanto ao mapa estérico, é observado que grupos volumosos em determinadas regiões, tais como os anéis de cinco e seis membros N substituídos, favorecem a atividade biológica.

## Conclusões

O modelo obtido mostrou ser estatisticamente robusto, o que indica ser uma ferramenta importante para o planejamento de novos inibidores do receptor do TGF- $\beta$ I (ALK-5).

## Agradecimentos

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

<sup>1</sup>Gellibert, F.; *et al. J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2221.

<sup>2</sup>Dewang, P. M.; Kim, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 20, 4232.

<sup>3</sup>Gellibert, F.; *et al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4506.

<sup>4</sup>Gellibert, F. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 19, 2281.