

Modelo de QSAR-4D de inibidores da tirosina quinase de Bruton

SANTOS-GARCIA, L.¹; SILVA, D. R.¹; ASSIS, L.C.¹ DA CUNHA, E. F. F.¹

RESUMO

A tirosina quinase de Bruton é uma enzima fundamental para a proliferação e sobrevivência dos linfócitos B. A inibição dessa enzima indicou que ela é um potencial alvo terapêutico para o tratamento de diversas doenças relacionadas à atividade desregulada dessas células. Foi realizado um estudo de QSAR-4D de 99 compostos nicotinâmicos inibidores da tirosina quinase de Bruton. O melhor modelo gerou uma equação com 12 descritores, sendo que os valores da validação cruzada e do coeficiente de correlação foram de 0,82 e 0,87, respectivamente. O descritor que mais influencia de forma negativa para a atividade dos análogos nicotinâmicos está relacionado com substituintes apolares, enquanto que o descritor positivo mais importante para a atividade está relacionado com substituintes doadores de ligação de hidrogênio.

Palavras-chave: 4D-QSAR, tirosina quinase de Bruton, compostos nicotinâmicos.

INTRODUÇÃO

A tirosina quinase de Bruton é um membro de tirosina quinases citoplasmáticas, e é uma componente chave na regulação das vias de sinalização, sobrevivência, ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos B¹. Além disso, a expressão desta enzima é considerada como um pré-requisito para a proliferação e sobrevivência dessas células¹. Desta forma, linfócitos B deficientes em tirosina quinase de Bruton não se tornam maduros e são incapazes de gerar imunoglobulinas. Muitos dos processos

prejudiciais à saúde humana que estão associados à ativação desregulada dos linfócitos B e à formação de autoanticorpos podem ser interrompidos ao se inibir esta enzima. Isto já tem sido feito no tratamento de desordens alérgicas, autoimunes, inflamatórias, podendo ainda ser utilizado no tratamento do linfoma de células B e da leucemia². Este trabalho teve como objetivo realizar estudos de 4D-QSAR (Four-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship) de 99 compostos nicotinâmicos efetivos como inibidores de proteínas quinase, particularmente da tirosina quinase de Bruton.

MATERIAL E MÉTODOS

Os modelos de 4D-QSAR³ foram gerados por uma metodologia que combina algoritmos genéticos(GA) e mínimos quadrados parciais (PLS).

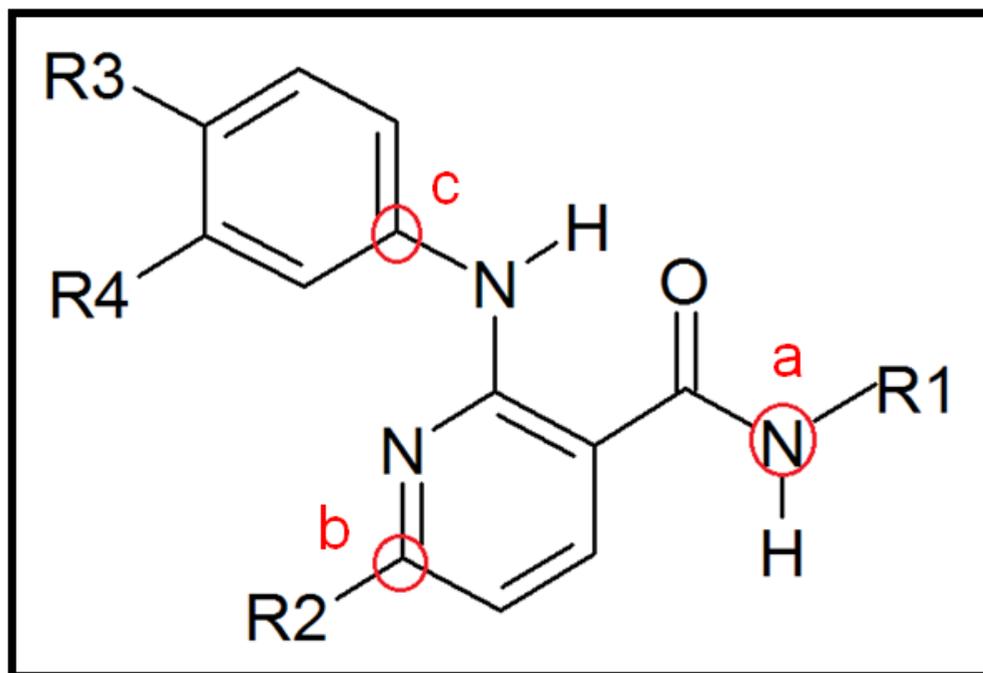
RESULTADOS E DISCUSSÃO

O QSAR-4D é uma metodologia capaz de incorporar a flexibilidade molecular, permitindo a identificação da conformação que maximiza o valor da atividade em modelos de QSAR-3D⁴. Neste sentido, uma das etapas do QSAR-4D envolve a produção de um conjunto de conformações por simulação de dinâmica molecular. As variáveis independentes (descritores) são as medidas da frequência de ocupação dos átomos dos compostos em uma caixa virtual composta por células cúbicas de tamanho definido pelo investigador. Estes descritores são gerados com base no alinhamento molecular (átomos a, b e c da Figura 1) e na amostragem conformacional. A variável dependente é a resposta biológica que se quer predizer. O melhor modelo (Equação 1) gerou uma equação com 12 descritores, dentre eles, 10 com contribuição positiva e 2 com contribuição negativa para a atividade desses compostos. Os valores de validação cruzada (q^2) e coeficiente de correlação (R^2) foram de 0,82 e 0,87, respectivamente. O descritor que

¹ Universidade Federal de Lavras – Departamento de Química Caixa Postal 3037 – 37.200-000 Lavras – MG
E-mail: leticiasantosg@hotmail.com

mais influencia de forma negativa para a atividade dos análogos nicotinâmicos está relacionado com substituintes apolares, enquanto que o descritor positivo mais importante para a atividade está relacionado com substituintes doadores de ligação de hidrogênio.

Figura 1: Esqueleto dos compostos nicotinâmicos.



Equação 1:

$$\begin{aligned} \text{pIC50} = & -9,48 * \text{acp}(1,3,15,1) + \\ & -7,50 * \text{acp}(-4,3,6,1) + \\ & 5,32 * \text{acp}(0,8,10,1) + \\ & 5,64 * \text{acp}(-3,-1,13,3) + \\ & 8,58 * \text{acp}(-4,-1,9,4) + \\ & 5,99 * \text{acp}(-4,5,8,0) + \\ & 3,78 * \text{acp}(-4,2,11,0) + \\ & 2,51 * \text{acp}(-1,3,13,0) + \\ & 2,50 * \text{acp}(-4,6,10,1) + \\ & 2,71 * \text{acp}(-1,0,10,0) + \\ & 1,84 * \text{acp}(-2,1,9,4) + \\ & 1,37 * \text{acp}(-2,8,6,1) + \\ & 5,46 \end{aligned}$$

CONCLUSÕES

O modelo de QSAR-4D obtido é capaz de prever a atividade de novos compostos nicotinâmicos com 82% de confiança.

REFERÊNCIAS

- (1) MOHAMED, A. J.; YU, L.; BÄCKESJÖ, C.; VARGAS, L.; FARYAL, R.; AINTS, A.; CHRISTENSSON, B.; BERGLÖF, A.; VIHINEN, M.; NORE, B. F.; SMITH, C. I. E. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. **Immunological Reviews.**, v. 228, p. 58-73, 2009.
- (2) DELUCCA, G. V.; SHI, Q.; LIU, C.; DUAN, J.; TEBBEN, A. J.; New substituted nicotinamide compounds are Bruton's tyrosine kinase inhibitors, useful for the treatment or prophylaxis of e.g. ulcerative colitis, asthma, Graves' disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, osteoarthritis and osteoporosis. **Bristol-Myers Squibb Co (Brim).**, US WO2010144647, 2010.
- (3) 4D-QSAR USER'S MANUAL v.1.0. The Chem21 **Group Inc.**, 1780 Wilson Dr., Lake Forest, IL 60045, 1997.
- (4) HOPFINGER, A. J.; WANG, S.; TOKARSKI J. S. Construction of 3D-QSAR models using the 4D-QSAR analysis formalism **J. Am. Chem. Soc.** v. 119, p.10509-10524, 1997.