

Modelos de QSAR-4D de alcaloides acridônicos frente à enzima catepsina V

Maria A.B. Oliveira (IC)¹, Mauro A. Bueno (PQ)^{1*}

Universidade Federal do Oeste da Bahia, ¹Centro das Ciências Exatas e Tecnologias, CEP 47808-021, Barreiras, Bahia, Brasil.

*E-mail: mauro.bueno@ufob.edu.br

Palavras Chave: modelagem molecular, QSAR-6D, alcaloides.

Abstract

Cancer is one of the diseases responsible for the death of a large numbers of people in the world annually. One of the possible causes of this disease is the deregulation of enzymatic catalytic activity. Cathepsin V is mainly expressed in the thymus, testis and epithelial cornea is one of the main therapeutic targets in the treatment of thymus cancer, since its high concentration is related to the progression of tumors in these tissues. A theoretical study of inhibition of this enzyme through QSAR was performed, obtaining satisfactory values of $Q^2 = 0.666 \pm 0.019$, $R^2 = 0.721 \pm 0.012$ and $p^2_{pred} = 0.679 \pm 0.026$.

Introdução

O câncer é uma doença responsável pelo óbito de cerca de 8,8 milhões de pessoas no mundo anualmente. São muitas as suas causas e dentre estas pode ser citada a desregulação da atividade enzimática, uma vez que seu aumento ou diminuição no organismo pode levar ao surgimento de patologias [1]. A catepsina V (CatV) é uma enzima expressada predominantemente no timo, testículos, córnea epitelial e possui função de degradação proteica nos lisossomos. No entanto, já foi encontrada fora destes, acumulando-se em tecidos e levando à progressão de tumores. Isso faz com que a CatV tenha um papel imprescindível na proposição de antígenos do câncer de timo, apresentando-se como novo alvo para seu tratamento [1].

Tendo em vista que a CatV é um alvo biológico importante para a oncologia e estando a par de todo o processo de planejamento racional de fármacos [2] um estudo *in silico* de Modelagem Molecular baseada em métodos de QSAR-6D foi realizado com um conjunto de 19 alcaloides acridônicos que possuem atividade biológica comprovada frente à CatV [2] a fim de estudar os melhores candidatos a inibidores da mesma.

Material e Métodos

O estudo foi realizado em uma estação de trabalho iMac com processador Intel i5 e sistema operacional OSX Mountain Lion. O conjunto de dados com os 19 alcaloides acridônicos foi desenhado e otimizado no *software* Bio^x pertencente ao Biograf^{3R}. O *software* YETI^x calcula a energia de tensão e as cargas de todas as moléculas. Em seguida, o programa QUASAR^x calcula a energia de solvatação individual e gera um mapa de potencial eletrostático e parâmetros estatísticos, responsáveis pela validação do modelo.

Resultados e Discussão

O mapa de potencial eletrostático e o gráfico gerados pelo *software* estão dispostos nas Figuras 1 A e B, respectivamente:

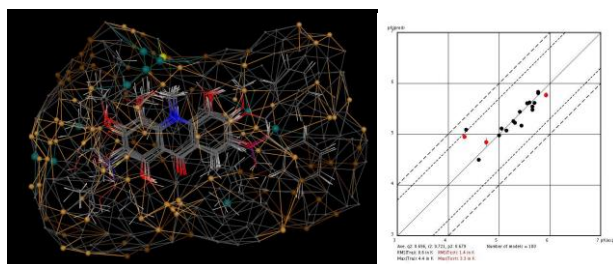


Figura 1. A) Mapa de potencial eletrostático gerado pelo QUASAR^x. B) Gráfico do pKi medido e previsto pelo modelo.

Cada aresta do mapa acima representa um tipo de região química: hidrofóbica, carregada positivamente (castanhas); hidrofóbica, carregada negativamente (marrons); doadoras de ligações de H (verdes) e receptores de ligações de H (amarelas). Os valores dos parâmetros estatísticos obtidos para o modelo foram iguais a $Q^2 = 0.666 \pm 0.019$, $R^2 = 0.721 \pm 0.012$ e $p^2_{pred} = 0.679 \pm 0.026$, que representam, respectivamente, os coeficientes de validação cruzada, correlação e predição.

Conclusões

Os valores dos parâmetros obtidos para o modelo foram satisfatórios e comprovam que o mesmo é capaz de realizar boas predições sobre novos valores de atividade biológica para possíveis candidatos a fármacos.

Agradecimentos

À UFOB e ao CNPq pela concessão da bolsa.

Referências

- [1] E.F. Marques, Estudo de produtos naturais e derivados sintéticos buscando inibidores seletivos das catepsinas L e V, Dissertação de Mestrado, Universidade de São Carlos, São Carlos, SP, (2011).
- [2] R.P. Severino, R.V.C. Guido, E.F. Marques, D. Brömme, M.F.G.F. Silva, J.B. Fernandes, A.D. Andricopulo, P.C. Vieira, Rev. Bioorg. Med. Chem. 19 (2011) 1477.