

## QSAR 3D CoMFA para uma Série de Quinolinas Moduladoras do Receptor MCH1R

Danielle da C. Silva (PG)<sup>1\*</sup>, Lívia de B. Salum (PG)<sup>2</sup>, Adriano D. Andricopulo (PQ)<sup>2</sup>, Káthia M. Honório (PQ)<sup>1,3</sup> \*[danielle.silva@ufabc.edu.br](mailto:danielle.silva@ufabc.edu.br)

<sup>1</sup>Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH) - Universidade Federal do ABC, <sup>2</sup>Lab. De Química Medicinal e Computacional e Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo, <sup>3</sup>Escola de Artes, Ciências e Humanidades - Universidade de São Paulo

Palavras Chave: Obesidade, quinolinas, QSAR 3D

### Introdução

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo e está diretamente associada à morbi-mortalidade, principalmente por apresentar um perfil de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, dentre as quais, hipertensão arterial, aterosclerose e *diabetes mellitus*. O hormônio concentrador de melanina (MCH) é um peptídeo cíclico presente no hipotálamo lateral e diversos estudos indicam que este hormônio está envolvido em processos fisiológicos como o comportamento alimentar, a homeostase energética e a regulação dos estados emocionais<sup>1</sup>. O MCH1R é o receptor acoplado ao neuropeptídeo MCH<sup>2</sup>. O estudo deste receptor pode representar uma alternativa para o desenvolvimento de substâncias bioativas que poderão ser empregadas no tratamento da obesidade. Dentre os métodos em química medicinal que podem ser utilizados para o planejamento de substâncias bioativas está o estudo das relações quantitativas entre a estrutura e a atividade (QSAR). Neste trabalho são apresentados resultados dos estudos de QSAR para um conjunto de quinolinas 2,4,6-substituídas<sup>3</sup> como moduladoras do MCH1R, empregando o método CoMFA.

### Resultados e Discussão

O conjunto de dados usado para os estudos de QSAR 3D consiste de 68 quinolinas 2,4,6-substituídas, moduladoras do receptor MCH1R, associadas aos valores correspondentes de IC<sub>50</sub>, os quais variam entre 0,3 e 10000 nM (33000 vezes). Todas as estruturas tridimensionais dos ligantes foram construídas e otimizadas utilizando o pacote computacional SYBYL 8.0. Uma série representativa dos compostos do conjunto de dados foi selecionada para a geração de um modelo farmacofórico (Figura 1) utilizando a busca flexível 3D implementada no programa UNITY. As cargas parciais foram calculadas utilizando o campo de força Tripos. Os modelos foram desenvolvidos utilizando um conjunto de treinamento contendo 54 compostos. Os campos estéreos e eletrostáticos foram definidos utilizando um átomo de prova C<sub>sp3</sub> com carga +1. O valor de pIC<sub>50</sub> (-log IC<sub>50</sub>) foi utilizado como variável dependente. Os modelos

CoMFA foram otimizados através do processo de focagem da melhor região. Resultados significativos foram obtidos ( $q^2 = 0,62$  e  $r^2 = 0,92$ ) indicando a consistência interna do modelo. A validação externa do modelo foi conduzida a partir da criação de um conjunto teste com 14 moléculas e o modelo apresentou boa capacidade preditiva ( $r^2_{pred} = 0,77$ ). Os mapas de contorno 3D estéreos e eletrostáticos forneceram importantes evidências a respeito dos determinantes químicos e estruturais para a modulação do receptor MCH1R.

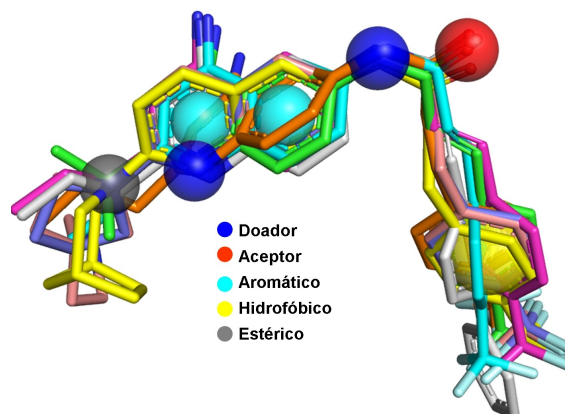


Figura 1. Modelo farmacofórico construído.

### Conclusões

A hipótese farmacofórica gerada e os modelos preditivos de QSAR 3D construídos são uma valiosa ferramenta no planejamento de novos moduladores do receptor MCH1R com potencial utilização para o tratamento da obesidade.

### Agradecimentos

CNPq, FAPESP e CAPES.

<sup>1</sup> Qu, D.; Ludwig, D.S.; Gammeltoft, S.; Piper, M.; Pelley-Mounter, M. A.; Cullen, M. J.; Mathes, W. F.; Przypek, R.; Kanarek, R.; Maratos-Flier, E., *Nature*, **1996**, *380*, 243.

<sup>2</sup> Kawachi, H.; Kawazoe, I.; Tsubokawa, M.; Kishida, M. e Baker, B.I., *Nature*, **1983**, *305*, 321.

<sup>3</sup> Jiang, J.; Hoang, M.; Young, J. R.; Chaung, D.; Eid, R.; Turner, C.; Lin, P.; Tong, X.; Wang, J.; Tan, C.; Feighner, S.; Palyha, O.; Hreniuk, D. L.; Pan, J.; Sailer, A. W.; MacNeil, D. J.; Howard, A.; Shearman, L.; Stribling, S.; Camacho, R.; Strack, A.; van der Ploeg, L. H. T.; Gouleta, M. T.; DeVita, R. J., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, *16*, 5270.