



4D – QSAR study of of kynurenine 3 monooxygenase (KMO) inhibitors

João Pedro G. A. Val (PG)^{1*}, Sk. Abdul Amin², Stefano Piotto², João Paulo A. Martins (PQ)¹

¹ Departamento de Química (DQ), Instituto de Ciências Exatas (ICEx), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); *joao-val@ufmg.br.

² Department of Pharmacy, Università degli Studi di Salerno, Campania, Italy

RESUMO (Times New Roman, tam 12)

RESUMO - Este estudo aplicou a metodologia 4D-QSAR para investigar a atividade inibitória de derivados frente à enzima kynurenine 3-monooxygenase (KMO), alvo terapêutico relevante em doenças neurológicas. Utilizando um subconjunto homogêneo de inibidores, foram obtidas conformações moleculares por simulações de dinâmica molecular e calculados descritores espaciais. O modelo desenvolvido (nLV = 2) apresentou alta capacidade explicativa ($R^2 = 0,9196$) e preditiva ($Q^2 = 0,866$), com baixa margem de erro. Os descritores de Coulomb e Lennard-Jones revelaram que substituições halogenadas favorecem a atividade, enquanto grupos volumosos em regiões específicas são desfavoráveis. Os resultados destacam a importância da forma, flexibilidade e distribuição eletrônica dos ligantes, oferecendo diretrizes para o desenho racional de novos inibidores da hKMO.

Palavras-chave: : KMO; doenças neurodegenerativas; 4D-QSAR; LQTA-QSAR.

Introdução

A partir do aminoácido triptofano são sintetizadas diversas proteínas e neurotransmissores, como a serotonina e a melatonina. A principal rota metabólica desse aminoácido é a via da quinurenina (KP), a qual sofre uma bifurcação fundamental promovida pela ação da enzima kynurenine 3-monooxygenase (KMO) (1-2). Um dos caminhos dessa ramificação leva à produção do ácido quinolínico (QA), um metabólito neurotóxico associado a diversas doenças neurológicas como Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia dentre outras (3-5).

Diante do papel central da KMO na produção de metabólitos neurotóxicos, diversos esforços têm sido direcionados para o desenvolvimento de inibidores seletivos dessa enzima com potencial terapêutico. Nesse contexto, técnicas computacionais como os estudos de *QSAR* (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) é de extrema importância para identificar, otimizar e prever a atividade biológica de potenciais inibidores da KMO. No presente trabalho, foi aplicado o modelo 4D-QSAR para avaliar uma série de derivados com atividade inibitória frente à KMO, com o objetivo de identificar os padrões estruturais mais relevantes para a atividade biológica.

Experimental

O estudo 4D-QSAR foi realizado com um subconjunto homogêneo de inibidores da hKMO, utilizando suas estruturas otimizadas via métodos semiempíricos (DFTB) e *ab initio* (HF/6-31G** e DFT/B3LYP-cc-pVTZ). As geometrias moleculares foram alinhadas ao composto mais ativo e submetidas à análise conformacional por simulações de dinâmica molecular, conforme o protocolo LQTA-QSAR.

A partir do conjunto de conformações gerado, foram calculados descritores 4D que consideram a flexibilidade e distribuição espacial dos ligantes. O modelo foi construído com o pacote QSARModeling, permitindo prever a atividade inibitória e identificar padrões estruturais relevantes para a interação com a enzima.

Resultados e Discussão

Descritores moleculares obtidos a partir do perfil conformacional (CEP) foram utilizados na construção de um modelo 4D-QSAR utilizando a metodologia LQTA-QSAR. O modelo, com duas variáveis latentes (nLV = 2), explicou 91,96% da variância total, apresentando baixo erro padrão de calibração (SEC = 0,335). A validação cruzada revelou um Q^2 de 0,866 e um erro quadrático médio de validação cruzada (RMSECV) de 0,433, confirmando a robustez e a capacidade preditiva do modelo. Além disso, o valor de F obtido foi 154,371, e o PRESSCV foi 5,636, indicando alta qualidade estatística e confiabilidade do modelo para descrever as relações estrutura-atividade dos compostos analisados.

A atividade inibitória da hKMO foi correlacionada com características estruturais específicas dos ligantes, destacando a importância da forma molecular e da flexibilidade conformacional para o desempenho biológico. Descritores indicam que a presença de átomos de halogênio, especialmente cloro e flúor, em posições estratégicas do composto, exerce efeito positivo na atividade inibitória, possivelmente devido à melhora nas interações eletrostáticas e hidrofóbicas com o sítio ativo da enzima.



Em contraste, a introdução de grupos volumosos com propriedades eletrostáticas negativas, localizados próximos ao anel pirimidina, mostrou-se desfavorável, sugerindo que restrições estéricas comprometem a afinidade e a conformação ideal do ligante.

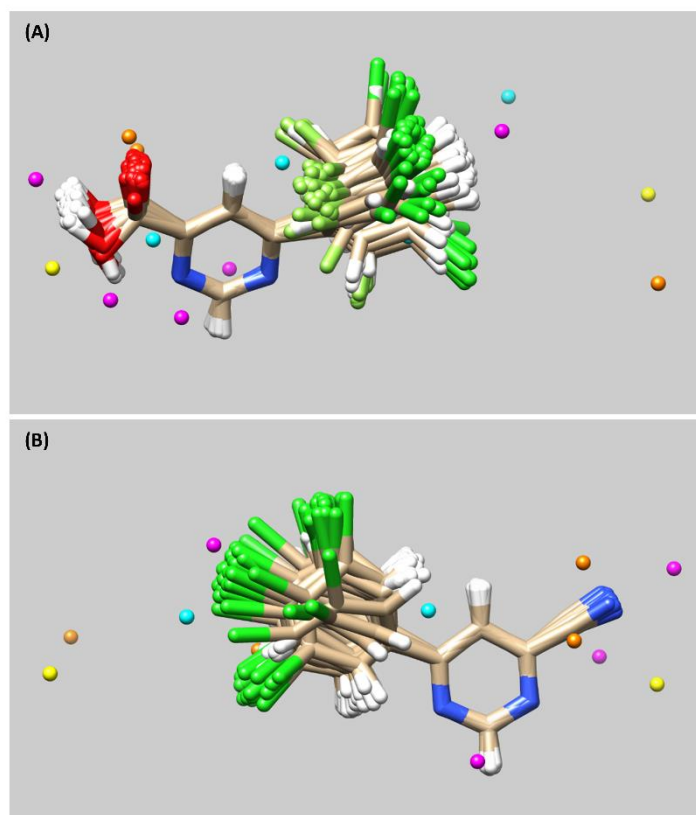


Figura 1. Composto K001 (A) e K124 (B) com os descritores selecionados (de acordo com o modelo 4D-QSAR) ao redor do perfil conformacional (CEP) de cada ligante. Amarelo: descritor de Lennard-Jones positivo; Magenta: descritor de Lennard-Jones negativo; Ciano: descritor Coulomb positivo; Laranja: descritor Coulomb negativo.

Conclusões

No presente estudo, foi desenvolvido um modelo 4D-QSAR a partir do cluster mais representativo da rede de similaridade química, com o objetivo de explorar relações estruturais relevantes para a atividade inibitória da hKMO. Os descritores Coulombianos e de Lennard-Jones indicaram que substituições halogenadas contribuem positivamente para a atividade, enquanto grupos volumosos ou não halogenados em regiões específicas demonstraram efeito negativo. Esses resultados ressaltam a importância da forma, flexibilidade conformacional e distribuição eletrônica dos ligantes, oferecendo subsídios relevantes para o desenho racional de novos inibidores mais potentes da hKMO.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPEMIG, DQ-UFGM, LACC - UFGM.

Referências

1. D. González Esquivel; D. Ramírez-Ortega; B. Pineda; N. Castro; C. Ríos; V. Pérez de la Cruz, *Neuropharmacology* **2017**, *112*, 331-345. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.013>.
2. I. Cervenka; L. Z. Agudelo; J. L. Ruas, *Science* **2017**, *357* (6349), eaaf9794. <https://doi.org/10.1126/science.aaf9794>.
3. I. Wonodi; R. P. McMahon; N. Krishna; B. D. Mitchell; J. Liu; M. Glassman; L. E. Hong; J. M. Gold, *Schizophr. Res.* **2014**, *160* (1–3), 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.026>.
4. D. Venkatesan; M. Iyer; A. Narayanasamy; K. Siva; B. Vellingiri, *eNeurologicalSci* **2020**, *21*, 100270. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100270>.
5. E. Rojewska; K. Ciapała; A. Piotrowska; W. Makuch; J. Mika, *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 724. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00724>.