

Estudos de Modelagem Molecular para Substâncias Utilizadas no Tratamento do Câncer

Daiane A.S Barros (IC)^{1*}, Sheila C. Araújo (PG)², Michell O. Almeida (PG)², Káthia M. Honório (PQ)^{1,2}

*daiane.barros@usp.br

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

Palavras Chave: HER-2, Modelagem Molecular, NBO, DFT, Câncer.

Introdução

O câncer representa um conjunto com mais de 100 doenças, cuja principal característica é o crescimento desordenado das células, levando à formação de um tecido anormal denominado tumor. Um dos alvos relacionados com o câncer é o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), uma proteína dispersa na membrana celular que transmite sinais que orientam o crescimento celular. Pequenas moléculas que aderem aos receptores HER-2 sinalizam à célula um crescimento normal. Contudo, a amplificação do gene faz com que haja produção excessiva da proteína contribuindo, assim, para a progressão do câncer.¹ Desta maneira, o objetivo deste trabalho é estudar substâncias bioativas (capecitabina e 5-FU) capazes de interferir na multiplicação de células cancerígenas, via receptor HER-2, utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT).

Materiais e Métodos

As estruturas de 5-FU e capecitabina tiveram suas geometrias otimizadas e suas propriedades calculadas utilizando o programa *Gaussian 09*. Para isso, foi utilizado o método da DFT, com o funcional B3LYP e funções de base 6-311G(d) e 6-31G(d). A partir das geometrias otimizadas, foi realizada análise dos orbitais naturais de ligação (NBO), os quais podem ser utilizados para descrever diversos processos químicos, como o estudo das transições eletrônicas de uma molécula.

Resultados e Discussão

As estruturas da 5-FU e capecitabina estão ilustradas na Figura 1. As Tabelas 1 e 2 apresentam os resultados de transições de energia intramoleculares que ocorrem nas moléculas analisadas pelo modelo NBO.

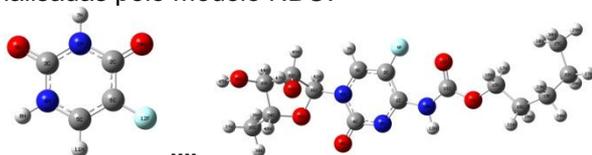


Figura 1. Estruturas da 5-FU e capecitabina.

Tabela 1. Análise NBO para a molécula 5-FU

Função de Base	Doador NBO	Aceptor NBO	ΔE^2 (kcal/mol)
6-311G(d)	BD (π) C ₅ -C ₆	BD* (π) C ₂ -O ₁₀	91,17
6-311G(d)	LP N ₁	BD* (π) C ₃ -O ₉	58,72
6-311G(d)	LP N ₄	BD* (π) C ₃ -O ₉	54,19
6-311G(d)	LP N ₁	BD* (π) C ₂ -O ₁₀	53,62
6-31G(d)	BD (π) C ₅ -C ₆	BD* (π) C ₂ -O ₁₀	117,26
6-31G(d)	LP N ₁	BD* (π) C ₃ -O ₉	61,74
6-31G(d)	LP N ₄	BD* (π) C ₃ -O ₉	57,01
6-31G(d)	LP (π) N ₁	BD* (π) C ₂ -O ₁₀	56,33

Tabela 2. Análise NBO para a molécula capecitabina

Função de Base	Doador NBO	Aceptor NBO	ΔE^2 (kcal/mol)
6-311G(d)	LP N ₁₀	BD* (π) C ₁₁ -O ₁₃	59,36
6-311G(d)	LP N ₆	BD* (π) C ₃ -C ₅	48,02
6-311G(d)	LP N ₆	BD* (π) C ₄ -O ₈	47,23
6-311G(d)	BD (π) C ₁ -N ₂	BD* (π) C ₄ -O ₈	47,08
6-31G(d)	LP N ₁₀	BD* (π) C ₁₁ -O ₁₃	62,16
6-31G(d)	BD (π) C ₁ -N ₂	BD* (π) C ₄ -O ₈	52,56
6-31G(d)	LP N ₆	BD* (π) C ₄ -O ₈	50,10
6-31G(d)	LP N ₆	BD* (π) C ₃ -C ₅	48,99

A análise realizada utilizando o modelo NBO foi capaz de mostrar as principais transições de elétrons nas interações intramoleculares das duas estruturas. As transições eletrônicas escolhidas para a discussão são as com energia de perturbação de segunda ordem $\Delta E^2 \geq 48$ kcal/mol para 5-FU e $\Delta E^2 \geq 53$ kcal/mol para capecitabina. As principais interações na molécula 5-FU são apresentadas na Tabela 1. Essas interações ocorrem entre diversos orbitais e a mais relevante é verificada entre o orbital ligante (doador NBO) π (BD π) C₅-C₆ e o orbital anti-ligante (aceptor NBO) π (BD*) C₂-O₁₀. No caso da capecitabina, a interação mais relevante é a que envolve o orbital com par isolado (doador NBO) (*Lone Pair*, LP) N₁₀ e o orbital anti-ligante (aceptor NBO) π (BD*) C₁₁-O₁₃. É interessante mencionar que a mesma tendência é observada para os dois conjuntos de base utilizados nos cálculos. Esses resultados indicam que as regiões com maior valor de energia podem ser consideradas regiões em que uma interação com um resíduo de aminoácido do alvo pode ocorrer a partir da doação de elétrons do ligante e as regiõesceptoras das substâncias podem receber pares eletrônicos de resíduos de aminoácidos do alvo biológico em estudo.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos, é possível concluir que as simulações utilizando as análises NBO podem ser utilizadas para compreender as principais interações entre os ligantes estudados e o receptor HER-2.

Agradecimentos

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

¹ Cancro da Mama HER2+: O que é o HER2? Disponível em: <http://www.rocche.pt/sitistematicos/her2/index.cfm/her2_e_o_cancro/o-que-e-o-her2/>

² DUARTE, H.A.; ROCHA, W.R. Teoria do Funcional da Densidade. In: MORGON, N.H.; COUTINHO, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. Livraria da Física, 2007. Cap. 3. p. 73-110.