

Identificação por triagem virtual de novos ligantes de aldeído desidrogenase 2 (ALDH-2) para o tratamento da dependência à cocaína

Thayssa T. S. C. Ferreira*(PG)^{1,2}, Carlos Mauricio R. Sant'Anna (PQ)^{2,4}, François Germain Noël (PQ)^{1,3}, Carlos Alberto Manssour Fraga (PQ)^{1,2}
*thayssa.tavares@ufrj.br

¹ Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, ICB, UFRJ.

² Laboratório de Avaliação e Síntese Substâncias Bioativas (LASSBio[®]), ICB, UFRJ.

³ Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, ICB, UFRJ.

⁴ Departamento de Química, ICE, UFRJ.

Palavras Chave: cocaína, ALDH-2, ancoramento molecular, triagem virtual

Introdução

Estudos utilizando modelos animais de autoadministração indicam que o sistema mesolímbico, constituído principalmente por neurônios dopaminérgicos da Área Tegmental Ventral (VTA), é o principal responsável pelo mecanismo de dependência à cocaína¹.

Além de estar presente no fígado, a enzima ALDH-2 se encontra na VTA atuando no metabolismo da dopamina. Foi demonstrado que isoflavonóides antioxidantes como a daidzina ($CI_{50} = 0,15 \mu M$) e análogos sintéticos como o CVT-10216 ($CI_{50} = 0,029 \mu M$) são inibidores seletivos de ALDH-2^{2,3}.

A inibição da ALDH-2 mostrou ser uma estratégia interessante no tratamento da dependência ao uso de drogas, visto que modula de maneira indireta a biossíntese de dopamina, apenas quando esta é estimulada por ocasião da utilização de cocaína. Neste estudo, será buscada a identificação de novos padrões estruturais de inibidores da ALDH-2 utilizando-se o procedimento da triagem virtual⁴ aplicada à quimioteca do LASSBio[®], que apresenta mais de 1800 moléculas cadastradas.

Resultados e Discussão

Inicialmente, realizou-se com o programa GOLD 5.2 (CCDC) o reancoramento do ligante cocristalizado (daidzina) à estrutura cristalográfica da ALDH-2 (código 2VLE no PDB). Dentre as quatro funções de pontuação avaliadas, a função ChemPLP⁵ foi a escolhida por identificar uma conformação do ligante com RMSD de 0,613 Å em relação à conformação do ligante cocristalizado. Posteriormente, realizou-se o ancoramento do análogo CVT-10216. A análise visual dos inibidores permitiu observar interações importantes que explicam as razões moleculares de suas afinidades pela ALDH-2, auxiliando na caracterização do perfil de interação de outros ligantes (Figura 1). Em seguida, avaliou-se a capacidade do programa GOLD 5.2 em selecionar compostos ativos (44 compostos com $CI_{50} < 0,04 \mu M$) da literatura versus compostos inativos (44 compostos com $CI_{50} > 1 \mu M$). Neste caso, o uso da função Chemscore⁶ para repontuar as soluções encontradas com a função ChemPLP levou a uma maior capacidade em identificar os compostos ativos através da análise do parâmetro de enriquecimento da curva ROC, o qual

apresentou valor de 0,70 ao se analisar 15% dos compostos mais bem ranqueados.

A triagem virtual da quimioteca do LASSBio permitiu selecionar compostos que mantiveram o perfil de interação observado para a daidzina e CVT-10216, como exemplos os compostos LASSBio-531 e LASSBio-774 (Figura 2).

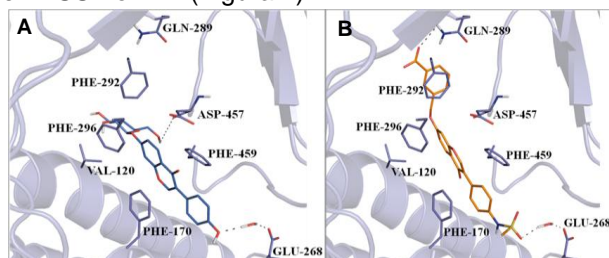


Figura 1: Perfil de interação dos inibidores daidzina (A) e CVT-10216 (B) na ALDH-2.

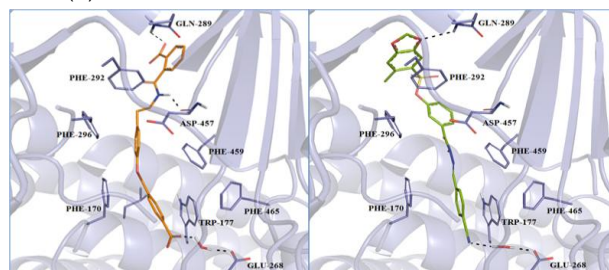


Figura 2: Perfil de interação de dois dos compostos selecionados, LASSBio-531 (laranja) e LASSBio-774 (verde) na ALDH-2.

Conclusões

A partir da quimioteca do LASSBio[®], foi possível selecionar novos padrões estruturais como potenciais ligantes para ALDH-2 para futura otimização e ensaios de inibição enzimática utilizando-se a triagem virtual, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de novos protótipos para o tratamento da dependência de à cocaína.

Agradecimentos

INCT-INOFAR, FAPERJ, CNPq, CAPES.

¹VOLKOW, N. NIDA Res. Rep. Series. EUA, 2010.

²KEUNG W. M. et al. Proc. Nat. Ac.Sci., v. 90, p. 1247-1251, 1993.

³YAO, L. et al. Nat. Med. v. 16, p. 1024-1029, 2010.

⁴LAVECCHIA, A. et al. Cur.Med. Chem. v. 20, p. 1-22, 2013.

⁵KORB, O. et al. J. Chem. Inf. Model. v. 49, n. 1, p. 84-86, 2009.

⁶ELDRIDGE, M. D. et al. J. Comput. Aided Mol. Des. v. 11, n. 5, p. 425-445, 1997.