

Ensaio Virtual em Larga Escala na Identificação de Novos Ligantes do Receptor FXR

Káthia M. Honório (PQ),* Richard C. Garratt (PQ), Igor Polikarpov (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)
*kamaho@gmail.com

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural - CBME, Instituto de Física de São Carlos - USP

Palavras Chave: Receptor nuclear FXR, Química Medicinal, Ensaio Virtual

Introdução

O reconhecimento do grande potencial terapêutico da modulação seletiva de receptores nucleares resultou na procura intensiva por novos ligantes potentes e seletivos. Tais compostos poderiam ser utilizados, principalmente, na prevenção e no combate de doenças importantes como a arteriosclerose, diabetes do tipo II e obesidade. Um grande esforço tem sido dedicado ao estudo destes receptores, procurando elucidar os mecanismos de transativação para o melhor entendimento de seus envolvimento biológicos e aplicações terapêuticas. Um dos receptores nucleares alvo de vários estudos é o FXR (*Farnesoid X-Receptor*), um fator de transcrição que resulta na repressão da enzima CYP7A1 (colesterol 27 hidroxilase).¹ Várias evidências indicam o papel regulador do FXR no metabolismo de lipídeos. Em particular, constitui-se como um regulador da biossíntese de ácidos biliares a partir do colesterol. Desta forma, o receptor FXR é um importante alvo terapêutico para a descoberta de agentes úteis no tratamento da dislipidemia e arteriosclerose. No presente trabalho, a técnica de ensaio virtual (*virtual screening*, VS) em larga escala foi utilizada com o objetivo de identificar novos ligantes do FXR. O ensaio virtual é um método de triagem *in silico* utilizado em Química Medicinal para a identificação de ligantes (*Hits*) e a posterior seleção de candidatos com elevado potencial para as triagens biológicas *in vitro*. A integração do ambiente computacional e experimental é essencial para o sucesso deste processo e a definição do espaço químico-biológico das novas séries de ligantes.

Resultados e Discussão

A estrutura cristalográfica do receptor FXR em complexo com um ligante foi obtida do *Protein Data Bank* (código PDB: 1OSH). A Figura 1 ilustra as principais etapas envolvidas no processo de ensaio virtual. Durante a etapa de preparo da estrutura da proteína, o ligante foi retirado da estrutura e os átomos de hidrogênio foram adicionados. O segundo passo para realização do ensaio virtual foi a seleção dos compostos, empregando-se a base de dados ZINC.² O preparo de bases dirigidas contendo

estruturas tridimensionais de milhares de compostos disponíveis comercialmente foi possível empregando vários filtros de propriedades moleculares, reduzindo de forma significativa o número de compostos da base inicial.

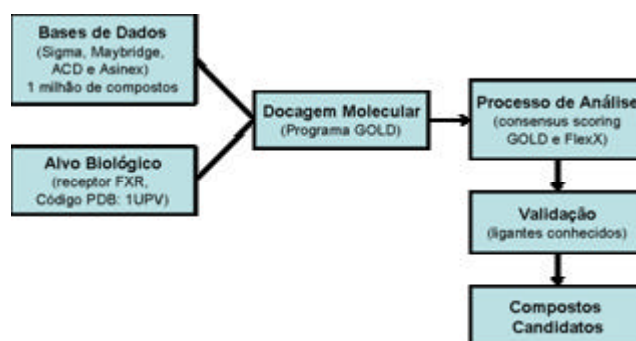


Figura 1. Principais etapas envolvidas no processo de ensaio virtual em larga escala.

A seguir, os compostos da nova base de dados foram submetidos ao processo de docagem no sítio ativo do receptor, empregando o programa GOLD (*Genetic Optimisation for Ligand Docking*, Cambridge Crystallographic Data Centre, UK). Vários processos de acoplamento, contagem e classificação foram realizados com o intuito de priorizar os melhores compostos com base na afinidade das interações com o sítio ativo do receptor-alvo. Cerca de 300 compostos foram selecionados e submetidos aos processos de ensaios virtuais secundários e validação externa. Este trabalho resultou em uma série promissora de 30 moléculas estruturalmente diversas, que foram classificadas e priorizadas para futuros ensaios biológicos *in vitro*.

Conclusões

O ensaio virtual planejado com base em fundamentos sólidos de Química Medicinal é muito útil na identificação e priorização de candidatos a ligantes de alvos moleculares bem estabelecidos.

Agradecimentos

FAPESP

