

Estudo da Seletividade Química para os Subtipos Alfa e Beta do Receptor de Estrógeno Utilizando o método GRID/PCA

Lívia de B. Salum (PG), Igor Polikarpov (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)

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

Palavras Chave: receptor de estrógeno, GRID/PCA, campos de interação molecular, seletividade

Introdução

Os estrógenos desempenham funções fundamentais no desenvolvimento e função de diversos tecidos. Suas ações são mediadas por dois subtipos do receptor de estrógeno, ER α e ER β , que apresentam funções distintas e são expressos diferentemente no organismo humano. ER β é um alvo atrativo para o desenvolvimento de fármacos, que mantenham os efeitos benéficos dos estrógenos, sem aumentar o risco do câncer de útero, onde este subtipo não é muito expresso. Embora as cavidades de interação com o ligante sejam quase idênticas nos dois subtipos do receptor, estas diferem por dois resíduos de aminoácidos. Essa pequena variação pode ser utilizada para o desenvolvimento de ligantes subtipo-seletivos.¹ Nesse trabalho foram utilizados campos moleculares para caracterizar as cavidades de interação dos subtipos ER α e ER β , visando a identificação de regiões importantes no processo de reconhecimento molecular para o planejamento de novos moduladores β -seletivos.

Resultados e Discussão

Foram selecionadas, do PDB (*Protein Data Bank*), 5 estruturas cristalográficas de ER humano. As estruturas (Tabela 1), livres de moléculas de água e de ligantes, foram superpostas por seus carbonos- α .

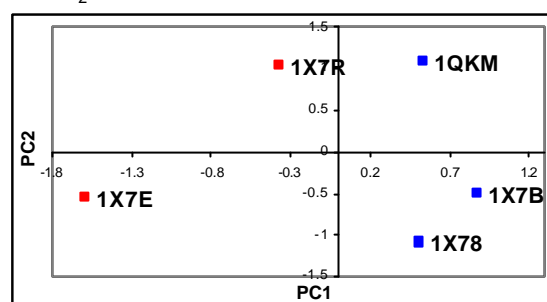
Tabela 1. Estruturas do ER humano.

Estrutura	Subtipo	Ligante
1X7R	ER α	Genisteína
1QKM	ER β	Genisteína
1X7E	ER α	WAY-244
1X78	ER β	WAY-244
1X7B	ER β	ERB-041

Uma caixa tridimensional foi escolhida de forma a envolver todas as coordenadas cartesianas da cavidade de interação. A caracterização multivariada da cavidade de interação pelas energias de interação entre os subtipos do ER e as sondas químicas H₂O (hidrofílica) e DRY (hidrofóbica) foi feita utilizando o campo de forças GRID². A avaliação estatística dos campos 3D foi realizada utilizando análise de componentes principais (PCA). A análise quimiométrica resultou em 2 componentes principais 30^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

com 67% de descrição da variância (PC1 41% e PC2 26%). PC1 distingue entre os dois subtipos do ER enquanto PC2 discrimina mudanças conformacionais provocadas por diferentes ligantes (Figura 1).

Figura 1. Gráfico de scores (PC1XPC2) para as sondas H₂O e DRY.



Os *loadings* da PC1 foram convertidos em mapas tridimensionais, que representam importantes regiões que interagem seletivamente com grupos químicos hidrofílicos e hidrofóbicos (Figura 2).

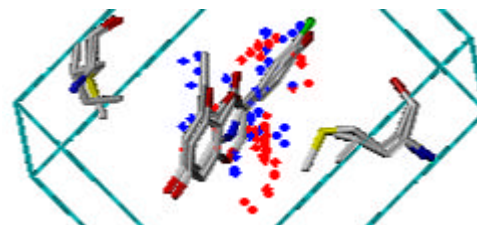


Figura 2. Mapas de contorno dos *loadings* (PC1) para a sonda DRY

Conclusões

As regiões 3D de altos *loadings* contêm informações essenciais no processo de reconhecimento molecular, sendo, portanto, úteis no planejamento de novos moduladores β -seletivos do ER.

Agradecimentos

CNPq, FINEP

¹ Nilsson S, Kuiper G, Gustafsson J.-A. *Trends in Endocrin Met* **1998**, 9, 387

² Pastor M, Cruciani G. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4637