

Relação estrutura/atividade de compostos candidatos a fármaco com ação antitumoral

JULIO CESAR ARAUJO CARDOSO^{1*} (IC), EUZÉBIO MAGALHÃES BARBOSA² (PG), GISELE IORIO LUIS¹ (PG), JOÃO VÍTOR BATISTA FERREIRA¹ (PQ), NÁJLA M. KASSAB³ (PQ), ADILSON BEATRIZ², DÊNIS PIRES DE LIMA² (PQ), MARCOS SERROU DO AMARAL¹ (PQ).

* juliocardos0@hotmail.com

1) Laboratório de Modelagem Molecular, Departamento de Física, CCET, UFMS, Campo Grande, MS

2) Laboratório de Síntese e transformações de Moléculas orgânicas para Emprego Biológico-SINTMOLB, CCET, UFMS, Campo Grande, MS

3) Laboratório de Controle e Qualidade de Medicamentos e Cosméticos, CCBS, UFMS, Campo Grande MS

Palavras Chave: modelagem molecular, receptor estrogênio, docking, câncer de mama.

Introdução

Nesse trabalho, utilizaram-se técnicas de modelagem molecular para compreender como moléculas agonistas e antagonistas atuam sobre o receptor de estrogênio. Realizou-se comparação entre dados de geometria e de energia dos agonistas e antagonistas conhecidos com moléculas de estudo (Figura 1: 4-6). Técnicas de docking molecular demonstraram que os ligantes, apesar de semelhantes, interagem diferentemente com o sítio

teoria: AM1 e 6-31G**(d,p) (Figura 2). Realizou-se redocking com o ligante cristalografado com a estrutura de LBD do RE α , e crossdocking com compostos derivados do estilbeno (2) em vácuo. Conclui-se que os ligantes apresentaram conformação de menor energia próxima a das moléculas que se ligam ao RE α (Figura 3).

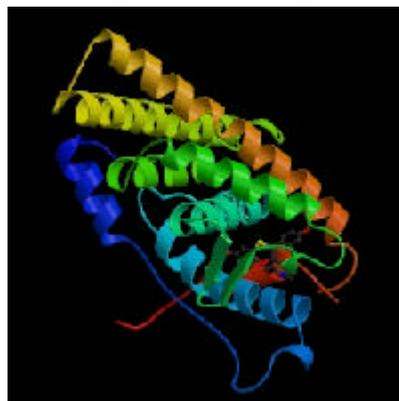


Figura 3 - Monômero da proteína receptora de estrogênio alfa.

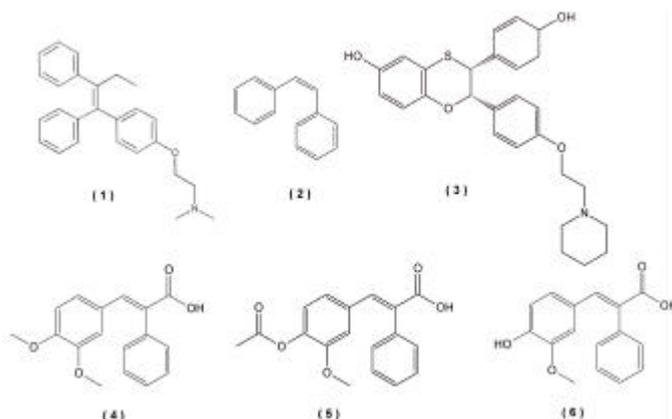


Figura 1 - Compostos químicos estudados por docking e modelagem molecular.

ativo do bioreceptor.

Resultados e Discussão

O estudo conformacional em vácuo foi realizado utilizando-se o programa Gaussian e dois níveis de

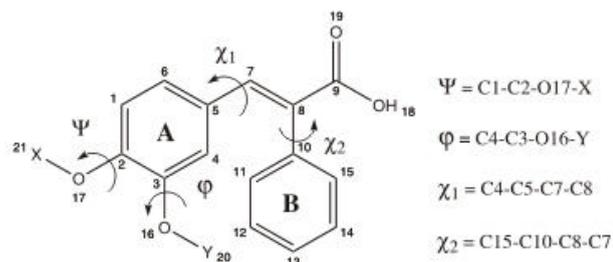


Figura 2 - Ligações químicas utilizadas na varredura para análise conformacional dos compostos: 4 (X=CH₃ e Y=CH₃), 5 (X=COCH₃ e Y=CH₃) e 6 (X=H e Y=CH₃).

Conclusões

As estruturas de menor energia para os três compostos (4)-(6) apresentaram os dois anéis aromáticos de forma não planar em todas as estruturas. Para os grupos ligados ao anel A (Figura 2) em todas as estruturas, as mudanças conformacionais parecem possibilitar, no estado de menor energia, a formação de ligação de hidrogênio intramolecular, o que dificultaria a formação de ligação de hidrogênio destas moléculas com o sítio ativo do RE α (Figura 3).

Os resultados de docking molecular (Figura 4) demonstraram interações favoráveis entre os ligantes e o sítio ativo da proteína escolhida.

Agradecimentos

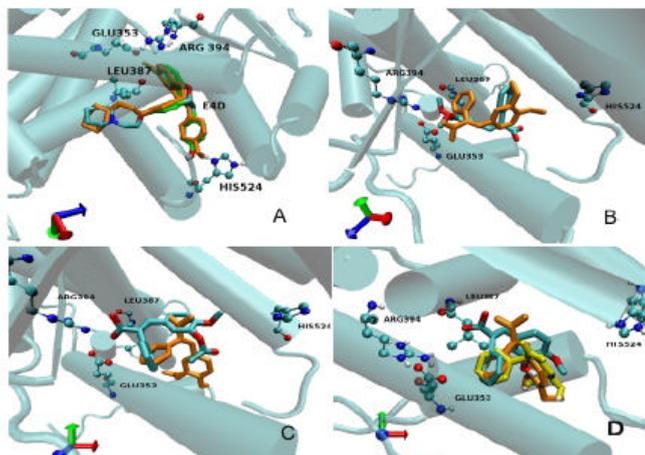


Figura 4 – Receptor de estrogênio e ligantes dockados.

Esta figura pertence deve ser posicionada no final da conclusão.

