

Geração de um Modelo Farmacofórico Baseado em Produtos Naturais Moduladores da β -Tubulina com Potente Ação Antitumoral

Lívia de B. Salum (PG),^{1,*} Luiz Carlos Dias,² Adriano D. Andricopulo (PQ)¹
liviasalum@yahoo.com.br

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo; ²Laboratório de Química Orgânica Sintética, Instituto de Química – UNICAMP

Palavras Chave: tubulina, câncer, farmacóforo, taxol

Introdução

A alteração freqüente no ciclo das células tumorais tem levado à identificação de etapas relacionadas à inibição da multiplicação celular (mitose) e ao estudo de alvos macromoleculares para o desenvolvimento de novos fármacos para a terapia câncer. A tubulina, proteína envolvida na estabilização dos microtúbulos e formação do fuso mitótico, é o alvo macromolecular de fármacos anticâncer como o taxol (Paclitaxel®), o taxotere (Docetaxel®), a vincristina (Oncovin®) e a vimblastina (Velbe®). O surgimento constante de mecanismos de resistência aliado à ocorrência de reações adversas graves tem impulsionado a pesquisa por novas entidades químicas com propriedades terapêuticas otimizadas. No presente trabalho foi selecionada a estrutura da β -tubulina e de quatro moduladores seletivos de origem natural para estudos de modelagem molecular e geração de um modelo farmacofórico 3D. A identificação de requerimentos farmacofóricos, que definem características estruturais essenciais para o processo de reconhecimento molecular e atividade biológica, representa uma estratégia bastante útil em química medicinal na busca por novos ligantes bioativos. Este sistema estudado é de particular interesse devido aos desafios proporcionados por sua elevada complexidade molecular.

Resultados e Discussão

O taxol (Figura 1) atua através da ligação à unidade monomérica da β -tubulina, levando a estabilização dos microtúbulos e redução da atividade mitótica.

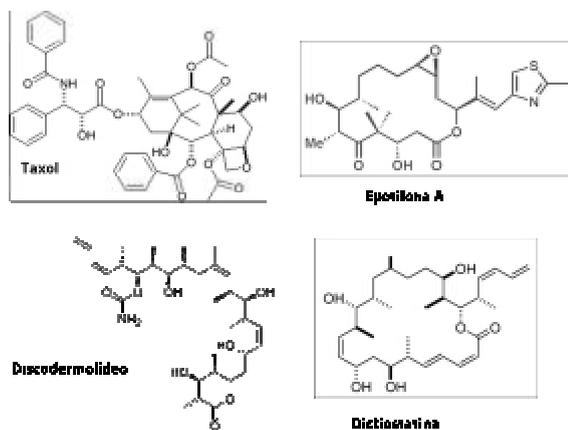


Figura 1. Produtos naturais moduladores da β -tubulina.

O sucesso do taxol acelerou a busca por novos produtos naturais capazes de atuarem por um mecanismo semelhante. Desta forma, foram descobertos a epotilona B, o discodermolídeo e a dictioestatina (Figura 1), com mecanismo de ação similar ao do taxol, exibindo potente estabilização dos microtúbulos e impedindo a replicação celular. Para os estudos de modelagem molecular, as conformações bioativas do taxol e da epotilona A foram obtidas a partir de estruturas cristalográficas em complexo com a β -tubulina (códigos PDB: 1 JFF e 1TVK). Estudos prévios de modelagem de QSAR 2D e 3D foram fundamentais para a obtenção de conformações bioativas da dictioestatina e do discodermolídeo.² A partir da identificação dos resíduos de aminoácidos na cavidade do alvo e da sobreposição dos grupos nas moléculas envolvidas nas interações ligante-receptor, o modelo farmacofórico 3D final foi criado (Figura 2).

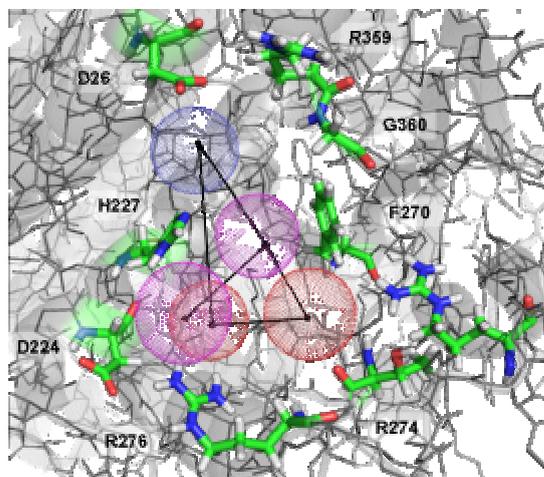


Figura 2. Modelo farmacofórico 3D proposto (em vermelho e azul, acceptor e doador de ligação de hidrogênio, respectivamente; em magenta, superfície estérea).

Esta hipótese farmacofórica foi avaliada utilizando as ferramentas de busca 3D do programa UNITY (plataforma SYBYL 7.3) e bases de dados *in house*. Os ligantes selecionados apresentaram ao menos 4 das 5 características farmacofóricas do modelo.

Conclusões

O modelo farmacofórico gerado é uma ferramenta importante no entendimento das interações

intermoleculares predominantes nesse sistema de alta complexidade (complementaridade ligante-receptor), podendo ser útil na integração com técnicas de ensaio virtual e síntese planejada na identificação e obtenção de novos moduladores da β -tubulina com potente ação antitumoral.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES, CNPq

¹ Hadfield JA., et al. *Prog Cell Cycle Res.* **2003**, 5, 309.

² Xia S, et al *Biochemistry* **2006**, 45, 11762.