

Geração de um Modelo Farmacofórico 3D Baseado na Estrutura da β -Tubulina Para a Triagem em Larga Escala de Moduladores Seletivos

Rafael V. C. Guido (PQ)^{1,*}, Livia B. Salum (PG)¹, Glaucius Oliva (PQ)¹,
Luiz Carlos Dias (PQ)², Adriano D. Andricopulo (PQ)¹
*rvcguido@ifsc.usp.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, modelo farmacofórico

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 do câncer.¹ A tubulina, proteína envolvida na estabilização dos microtúbulos e formação do fuso mitótico, é o alvo molecular 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 estimulado a pesquisa por novas moléculas com propriedades terapêuticas otimizadas. No presente trabalho foi utilizada a estrutura 3D da β -tubulina para estudos de modelagem molecular e geração de um modelo farmacofórico 3D. A identificação de requerimentos farmacofóricos, que definem as bases estruturais essenciais para o processo de reconhecimento molecular e atividade biológica, representa uma estratégia útil de química medicinal para a integração com métodos de ensaio virtual em larga escala baseado na estrutura do receptor.

Resultados e Discussão

A análise estrutural da β -tubulina em complexo com potentes modulares (PDB ID: 1TVK, epotilona e 1JFF, taxol), na cavidade de interação do taxol, identificou resíduos de aminoácidos importantes nas interações intermoleculares presentes. As informações geradas guiaram a criação de um modelo farmacofórico 3D baseado que incorporou: i) duas regiões favoráveis para interação com grupos aniônicos (Arg276 e Arg282); ii) uma região favorável para interação com grupos doadores ou aceptores de ligação de hidrogênio (cadeia lateral da Thr274); iii) uma região favorável para interação com grupos doadores de ligação de hidrogênio (cadeia principal da Thr274); e (iv) uma região favorável para interação com grupos hidrofóbicos (Leu215, Leu217 e Leu228) (Figura 1). O modelo farmacofórico gerado foi avaliado utilizando ferramentas de busca 3D do programa UNITY (SYBYL 8.0) e um subconjunto de moléculas selecionadas da base de dados ZINC. A pré-seleção de moléculas consistiu em uma série de filtros moleculares 2D que identificaram compostos com grupos aniônicos frequentemente observados interagindo com resíduos de arginina (aminoácido importante do sítio de ligação da β -tubulina para o reconhecimento molecular de ligantes).

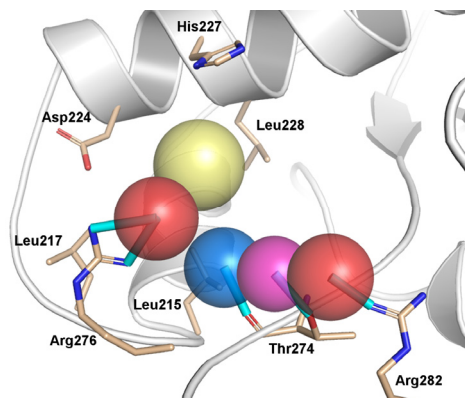


Figura 1. Modelo farmacofórico 3D baseado na estrutura do receptor alvo.

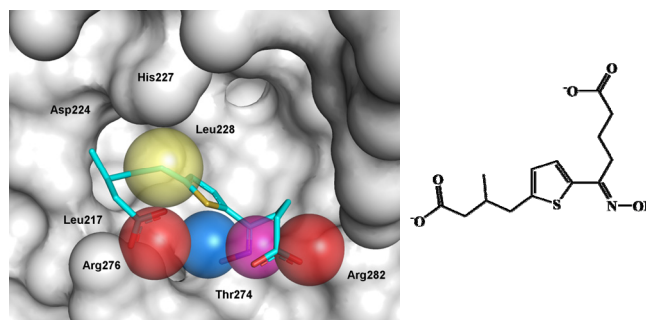


Figura 2. Representação molecular que satisfaz as restrições do modelo farmacofórico gerado.

Em etapa posterior, processos de minimizações de energia foram utilizados para validar as conformações que satisfaziam as restrições impostas pelo modelo farmacofórico. Os ligantes selecionados apresentaram ao menos 4 das 5 características farmacofóricas do modelo (Figura 2).

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 para identificação e obtenção de novos moduladores da β -tubulina com potente ação antitumoral.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹ Salum LB, Dias LC, Andricopulo AD. *QSAR Comb. Sci.*, 2009, DOI: 10.1002/qsar.200860109