

## Estudos de Modelagem Molecular de Arilazo Compostos - Potenciais Agentes Antitumorais

Rejane G. D. Khodyuk (IC)<sup>a\*</sup>, Camila Santos Suniga Tozatti (PG)<sup>a</sup>, Edson dos A. dos Santos (PG)<sup>a</sup>, Marcos S. do Amaral (PQ)<sup>b</sup>, Dênis P. de Lima(PQ)<sup>a</sup>, Marcos V. R. Garcia (PG)<sup>b</sup>

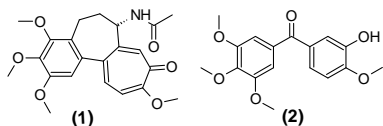
\*[rgd.khodyuk@gmail.com](mailto:rgd.khodyuk@gmail.com)

<sup>a</sup>Departamento de Química, CCET / Campo Grande-UFMS; <sup>b</sup>Departamento de Física, CCET / Campo Grande-UFMS

Palavras-Chave: Colchicina, Fenstatina, antitubulínico, arilazos.

### Introdução

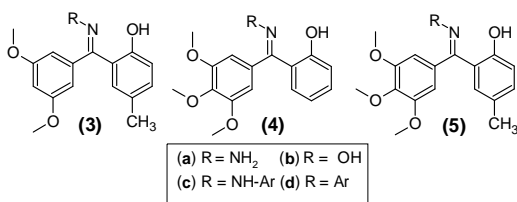
Os compostos na **Figura 1** apresentam atividade antitubulínica capazes de inibir o processo de polimerização dos microtúbulos, etapa essencial para o processo de divisão celular dos mesmos ocasionando a interrupção no fornecimento de oxigênio e nutrientes ao tumor provocando sua estabilização.<sup>1</sup> Devido a sua relevância na manutenção de tumores cancerígenos, os microtúbulos são importantes alvos dos agentes quimioterápicos, por terem ação direta na divisão celular.<sup>2</sup> A fim de estudar a ação de análogos, foi realizada modelagem molecular por *docking* em estruturas da classe de arilazo compostos.



**Figura 1.** Colchicina (1) e fenstatina (2).

### Resultados e Discussão

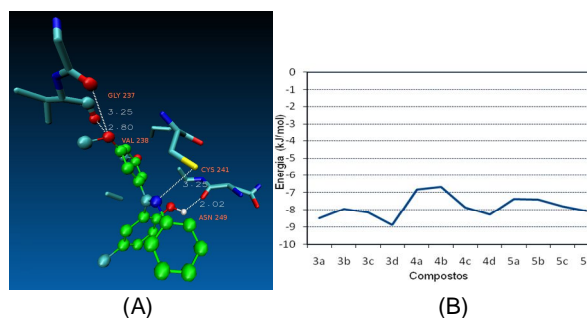
As análises conformacionais das estruturas propostas (**Figura 2**) foram realizadas no programa *Ghemical* e otimizadas pelo pacote *Gaussian 03* com o nível de teoria HF/6-31\*. A simulação do *docking* dos compostos estudados foram realizadas utilizando o programa *AutoDock 4.2*,<sup>3</sup> usando o Algoritmo Genético Lamarckiano e considerando o sítio ativo da colchicina (1).



**Figura 2.** Substâncias estudadas análogas a 1 e 2.

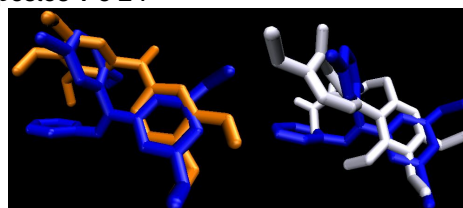
A melhor energia do complexo ligante-receptor (tubulina-PDB)<sup>4</sup> observada no *docking* molecular foi para a estrutura do composto **3d** observada na **Figura 3 (B)**. As ligações de hidrogênio do ligante **3d** com os resíduos glicina 237, valina 238, cisteína 241 e asparagina 249 a

distâncias de 2.02-3.25 Å mostrados na **Figura 3 (A)**, indicam fortes interações com o sítio receptor da  $\beta$ -tubulina.



**Figura 3.** (A) Interação do composto **3d** (verde) com os resíduos da proteína (azul) a distância de até 3.5 Å; (B) Energia de *docking* para cada ligante.

A análise de sobreposição com os ligantes propostos (**Figura 4**) indicam semelhanças de conformação das estruturas analisadas com os compostos 1 e 2.



**Figura 4.** Sobreposição do composto **3d** (azul) com Colchicina (laranja) e a Fenstatina (branca).

### Conclusões

A análise computacional mostrou que o composto **3d** obteve menor energia de *docking* e apresentou melhor sobreposição com a colchicina e a fenstatina dentre os compostos analisados, indicando este análogo como um potencial agente antitubulínico.

### Agradecimentos

Propp-UFMS e Fundect

<sup>1</sup>Lippert, J. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *15*, 605.

<sup>2</sup>Pilat M. J. and LoRusso P. M. *J. Cell. Biochem.* **2006**, *99*, 1021.

<sup>3</sup>Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R.; Hart, W. E.,

Belew, R. K., Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639.

<sup>4</sup><http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3DU7>