

## Atividade Biológica e Modelagem Molecular de Metanonas Análogas à Fenstatina com Potencial Antitubulínico.

Camila S. S. Tozatti<sup>a</sup>(PG), Rejane G. D. Khodyuk <sup>a</sup>(PG), Dênis P. de Lima<sup>a</sup>(PQ), Marcos S. Amaral<sup>b</sup>(PQ), Ernest Hamel<sup>c</sup>(PQ).

\*[milasuniga@yahoo.com.br](mailto:milasuniga@yahoo.com.br)

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

<sup>c</sup>Division of Cancer Treatment and Diagnosis, NCI / Frederick-USA;

Palavras-Chave: Antitubulínico, docking, metanonas.

### Introdução

Os microtúbulos são estruturas presentes em todas as células eucarióticas, eles são formados por um dímero da tubulina e são essenciais no processo de divisão celular. Os compostos fenstatina (1) (IC<sub>50</sub> 1.4 μM) e o 2-mercapto-N-(1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxi-5,6,7,9-tetrahidro[a]heptalen-7-il)acetamida (2) (IC<sub>50</sub> 1.4 μM) são compostos que se ligam a β-tubulina, no sítio de ligação da colchicina, impedindo sua polimerização e em consequência interrompem o processo de divisão celular<sup>1, 2</sup>.

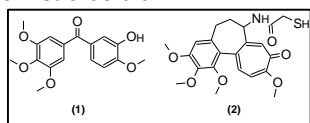


Figura 1. Compostos antitubulínicos.

Neste trabalho realizou-se o ensaio antitubulínico *in vitro* e *in silico* dos compostos 3 e 4.

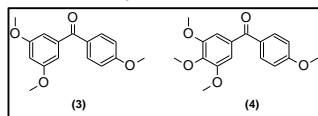


Figura 2. Compostos análogos a fenstatina.

### Resultados e Discussão

O ensaio *in vitro* foi realizado com a proteína tubulina isolada e o resultado está representado na tabela 1.

Tabela 1. Concentração inibitória média

Molécula	IC <sub>50</sub> * antitubulina (μM)
3	3.2 ± 0.08
4	2.4 ± 0.2

O ensaio *in silico* foi realizado através de *docking* molecular com o programa Autodock 4.2<sup>3</sup> utilizando-se o Algoritmo Genético Lamarckiano e considerando a proteína rígida e ligante flexível. A estrutura cristalográfica da tubulina foi selecionada no *Protein Data Bank* (3DU7)<sup>4</sup> e a rede utilizada nos cálculos teve dimensões: 118.06Å, 89.195Å e 5.234Å, centrada no sítio ativo da colchicina, respectivamente nas direções x, y e z do sistema de coordenadas. Para validar a metodologia foi feito

34<sup>o</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

o *docking* do composto 1 e o re-*docking* do ligante cristalografado 2. O resultado obtido do *docking* para os compostos 3 e 4 está ilustrado nas figuras 3 e 4, respectivamente, onde estão representados alguns resíduos da proteína e as ligações de hidrogênio entre o hidrogênio do grupo amino (resíduos) e o átomo de oxigênio (ligantes), a distância da ligação de hidrogênio é indicada em angstrom.

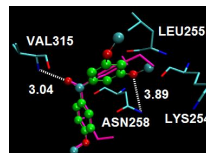


Figura 3. Composto 3 no modelo bola-vareta, resíduos da proteína no modelo licorice e composto 1 no modelo licorice e cor magenta.

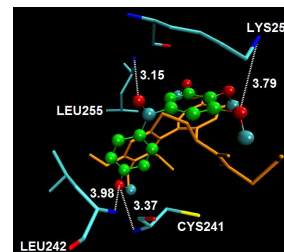


Figura 4. Composto 4 no modelo bola-vareta, resíduos da proteína no modelo licorice e composto 2 no modelo licorice e cor laranja.

### Conclusões

Através do ensaio *in vitro* concluímos que os ligantes 3 e 4 apresentam excelente capacidade de interação com a tubulina e através do *docking* molecular foi possível analisar os resíduos da β-tubulina, no sítio de ligação da colchicina, que estão próximos dos compostos 3 e 4.

### Agradecimentos

NCI, CAPES e PROP-UFMS

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

<sup>2</sup>Souza, M.V.N. *Quím. Nova.* **2004**, 27, 308.

<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>.