

Estudo de uma nova classe de agentes antineoplásicos: I. Simulações de dinâmica molecular e cálculo de propriedades moleculares

Matheus M. Sá¹ (PG)* (matheus.sa@usp.br), Kerly F. M. Pasqualoto¹ (PQ), Carlota O. R. Yagui¹ (PQ)

¹ Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

Palavras Chave: alquilfosfocolinas, antineoplásicos, dinâmica molecular, miltefosina, modelagem molecular.

Introdução

As alquilfosfocolinas (APCs), cujo protótipo é a miltefosina (Fig. 1), são uma nova classe de compostos originalmente desenvolvidos como agentes antineoplásicos com atividade *in vitro* e *in vivo*.¹ Embora o mecanismo de ação em nível molecular ainda não esteja totalmente elucidado, tem sido proposto que as APCs ajam na membrana celular e na inibição de proteínas quinases (PK, *protein kinase*), como a PKC.^{2,3} O objetivo inicial desse estudo é identificar os conformores energeticamente mais favoráveis de um conjunto de análogos da miltefosina, mediante aplicação da metodologia de dinâmica molecular (DM), além de calcular e avaliar propriedades moleculares do conformero selecionado para cada um dos ligantes isolados. Posteriormente, as APCs serão ancoradas no sítio de interação da PKC a fim de mapear os resíduos de aminoácidos importantes no processo de reconhecimento molecular ligante-proteína.

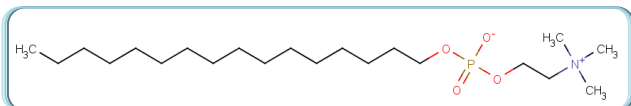


Figura 1. Estrutura química do fármaco miltefosina (hexadecilfosfocolina).

Resultados e Discussão

A estrutura cristalografada da edelfosina, depositada no *Cambridge Structural Database* (CSD), código de entrada DONZAH,⁴ foi considerada como referência na construção dos modelos 3D de 10 APCs (HyperChem 7.51). As estruturas da fosfatidilserina e fosfatidiltreonina também foram incluídas no conjunto de ligantes (n=12). A energia dos ligantes isolados foi minimizada em campo de força empírico MM+ sem quaisquer restrições e as cargas atômicas parciais foram calculadas com o método semi-empírico PM3 (HyperChem 7.51). O programa MOLSIM 3.2⁵ foi utilizado para a minimização de energia (método de Declive Máximo 500 iterações e Gradientes Conjugados 20.000 iterações) e simulações de DM dos ligantes [1 ns, cada passo 1 fs, à temperatura corporal, 310 K]. Arquivos trajetória foram salvos a cada 20 passos, gerando 50.000 conformeros para cada ligante. Os conformeros de energia mais baixa foram selecionados a partir da região de equilíbrio dos perfis de amostragem conformacional (PAC) e

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

calcularam-se as contribuições de energia de ligação H e solvatação (MOLSIM 3.2). Otimizaram-se estes conformeros em MM+ (MOLSIM 3.2) e AM1 (HyperChem 7.51) e propriedades moleculares foram determinadas (ClogP, área de superfície polar – PSA, refratividade molar, etc). Calcularam-se, também, cargas de potencial eletrostático (chelpG) com método *ab initio* HF/6-31G* (Gaussian G03W) e os mapas de potencial eletrostático (MPE) foram visualizados em superfície Connolly (Fig. 2), utilizando a faixa de coloração de –0,07 (cor vermelha) a +0,07 (cor azul), que indica as regiões de maior e menor distribuição de densidade eletrônica, respectivamente.

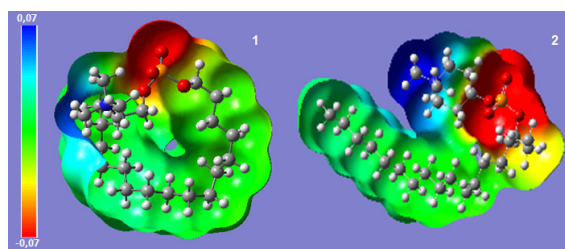


Figura 2. MPEs dos conformeros selecionados da DM obtidos para os ligantes (1) miltefosina e (2) perifosina.

Conclusões

O tamanho das simulações de DM utilizado foi adequado para o conjunto de ligantes investigado. A fostidilserina e a fosfatidiltreonina apresentaram os valores mais baixos de energia total (-214,64 e -158,14 kcal/mol). A distribuição de densidade eletrônica, visualizada com os MEPs, parece não variar de forma relevante para o conjunto investigado.

Agradecimentos

CNPq pelo apoio financeiro; The Chem21 Group Inc. pela licença do programa MOLSIM 3.2 e LQTA/ IQ-UNICAMP pela disponibilização do banco de dados de estruturas moleculares, CSD.

¹Jendrossek, V.; Hammersen, K.; Erdlenbruch, B.; Kugler, W.; Krügener, R.; Eibl, H.; Lakomek, M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2002**, *50*, 71. ²Oberle, C.; Massing, U.; Krug, H.F. *Biol. Chem.* **2005**, *386*, 237; ³Überall, F.; Oberhuber, H.; Maly, K.; Zaknun, J.; Demuth, L.; Grunicke, H.H. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 807; ⁴Pascher, I.; Sundell, S.; Eibl, H.; Harlos, K. *Chem. Phys. Lipids* **1986**, *39*, 53. ⁵Doherty, D. *MOLSIM: Molecular Mechanics and Dynamics Simulation Software*, version 3.2 – User's Guide. The Chem21 Group Inc., IL, EUA, 2002.