

Validação de método para atracamento molecular de novas moléculas em alvos terapêuticos antitumorais

Gabriel Stracke Oliveira¹, Davi Piovesan Echevarria¹, Alessandra Nejar Bruno^{1*}

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul (IFRS) - *Campus*
Porto Alegre. Porto Alegre, RS.

*Orientador(a)

A necessidade de novas entidades terapêuticas têm impulsionado esforços multidisciplinares para a obtenção de novos compostos bioativos. Porém, ensaios experimentais requerem tempo e altos custos, e por isso, metodologias de bioinformática, como o atracamento molecular (ou docking molecular), vêm sendo empregadas para a triagem e seleção de novas moléculas com potencial terapêutico ou reposicionamento de moléculas. Assim, este trabalho teve como objetivo a validação de um método de modelagem molecular para o estudo de novas moléculas, principalmente aquelas com potencial atividade antitumoral. Assim, selecionamos os seguintes alvos de moléculas previamente estudadas em nosso grupo de pesquisa: catepsina D (envolvida na migração e invasão das células tumorais), MDM2 (um inibidor da morte celular) e DNA topoisomerase II (envolvida na síntese e reparo ao DNA). As estruturas cristalográficas das proteínas utilizadas foram avaliadas quanto à sua qualidade e presença de inibidores no sítio ativo. Após isso, foram extraídas do Protein Data Bank e otimizadas no software GOLD. As ligações rotacionáveis das proteínas foram imobilizadas, os resíduos de aminoácidos foram ionizados conforme protonação em meio fisiológico e o ligante cocrystalizado foi extraído. A função de escore selecionada ASP foi selecionada, que considera a análise estatística de estruturas conhecidas. A cavidade proteica foi definida com base nas coordenadas XYZ do ligante cocrystalizado e o raio de docking variou de 10-30 Å. Para o alvo Catepsina D o melhor resultado foi obtido em um raio de 15 Å, onde as interações calculadas foram com os mesmos resíduos de aminoácidos que o ligante cocrystalizado e o RMSD foi de 0,3 Å. Da mesma maneira, considerando o mesmo raio, as interações calculadas entre MDM2 e o ligante foram as mesmas que o ligante cocrystalizado, exceto pelo resíduo de fenilalanina-55. Apesar disso, o RMSD obtido foi de 0,43 Å. Por fim, para a DNA topoisomerase, os resultados mais condizentes com o ligante cocrystalizado foram obtidos com um raio de 20 Å onde o RMSD obtido foi de 0,3. Os resultados obtidos indicam que o método proposto foi capaz de calcular interações semelhantes aos ligantes cocrystalizados com os seus respectivos alvos. Além disso, o RMSD do confôrmero obtido é menor que 2,00, indicando que a estrutura é sobreponível com a estrutura experimental, apresentando baixo distanciamento. Assim, o método de modelagem molecular proposto apresenta potencial para ser aplicado na triagem e seleção de novos inibidores para esses alvos terapêuticos - os quais, considerando o papel dessas proteínas no câncer, podem apresentar atividade antitumoral. Porém, considerando que algumas interações calculadas foram diferentes das experimentais, seria relevante validar os protocolos utilizando outras funções de escore. Tais metodologias ampliarão as possibilidades de utilização de moléculas bioativas como novos agentes terapêuticos, otimizando condições como tempo e custos para posteriores análises experimentais.

Palavras-chave: Alvos terapêuticos; Modelagem molecular; Bioinformática.