



ESTUDO DE MODELAGEM MOLECULAR E DOCKING MOLECULAR DE COMPOSTOS COM ATUAÇÃO NA ESFINGOSINA KINASE 1 E AÇÃO ANTITUMORAL POTENCIAL

Francielly S. da Silva*, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana; Ana Carolina S. G. Freitas, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana; Pamela S. Pradel, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana; Mariana S. Fernandes, discente de pós-graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana;
Favero Reisdorfer Paula, docente, Universidade Federal do Pampa.
*peroladopai@hotmail.com

A pesquisa de substâncias químicas que atuem em alvos biológicos envolvidos em disfunções fisiológicas como em alguns tipos de câncer pode resultar na obtenção de agentes com ação terapêutica potencial. O emprego de metodologias de planejamento de compostos bioativos como a modelagem molecular, através da determinação de propriedades físico-químicas, busca de cavidades nos receptores, ancoramento molecular, estudo de farmacóforo, triagem virtual com o uso de moléculas bioativas e do receptor, e toxicidade in silico, e busca de similaridade estrutural são importantes para a proposição de compostos protótipo candidatos a fármacos novos. Neste trabalho, as metodologias citadas foram aplicadas em conjuntos de estruturas químicas com ação antitumoral sugerida na literatura e de receptores biológicos como a enzima esfingosina kinase-1 (SPKH-1), envolvida no desenvolvimento de tumores, para fins de desenvolvimento de antitumorais potenciais.

O modelo de SPKH-1 escolhido no banco dados PDB sob código 3VZD. Neste estudo, utilizou-se o software CavityPlus para obter 10 sítios no modelo da SPKH-1 que poderiam ser locais de interação de moléculas bioativas. Apenas um sítio de interação foi considerado *druggable*, pois apresenta os resíduos de aminoácidos constituintes do sítio ativo e são importantes para serem empregados na busca de compostos que possam interagir com esta região molecular da proteína alvo.

A modelagem molecular ocorreu a partir de desenho de moléculas bioativas em computador que foram submetidas a cálculo de propriedades físico-químicas de efeito eletrônico por meio de minimização de energia e análise de conformação por busca sistemática, variação de ângulo a cada 30°, com o emprego de metodologias de mecânica molecular, e mecânica quântica, disponíveis em programa computacional Spartan'08 for Windows. Os estudos de ancoramento molecular foram realizados com o emprego de software Igemdock 2.1. A busca de farmacóforo e a triagem virtual foram realizadas com o emprego de web software Pharmit. As moléculas propostas foram submetidas a predição de toxicidade com o emprego de software Osiris Property Explorer e de alvo biológico com o website Similarity Ensemble Approach.

O modelo farmacóforo proposto apresenta regiões moleculares relativas a

propriedades físico-químicas de aromaticidade, doador de ligação de hidrogênio e hidrofobicidade. O modelo obtido foi utilizado para estudos de triagem virtual em banco de dados Zinc 15 (UCSF, USA), onde foram obtidas 50 moléculas que encaixam no farmacóforo obtido. Entre estas moléculas, uma apresentou potencial efeito sobre enzimas do tipo esfingosina kinase sem efeitos tóxicos potenciais. Os resultados obtidos a partir dos modelos gerados permitiram a obtenção de informações relativas sobre interações de compostos bioativos, com o alvo terapêutico potencial (SPKH-1). O modelo PDB 3VZD pode ser utilizado para a descoberta e o desenvolvimento de compostos candidatos a inibidores da SPKH-1.

Agradecimentos: CAPES, CNPq, FAPERGS, UNIPAMPA.

Palavras-chave: Câncer; Esfingosina kinase; Modelagem molecular; Farmacóforo.