Estudo computacional na busca de potenciais fármacos derivados de plantas brasileiras em alvos relacionados com o câncer de mama

Autor(res)

Amanda Sutter Hammes Duval
Rebeca Marinho
Cristielle Fernandes Franco

Categoria do Trabalho

Iniciação Científica

Instituição

CENTRO UNIVERSITÁRIO ANHANGUERA DE NITERÓI

Introdução

O processo de fabricação de medicamentos requer muitos investimentos para garantir sua qualidade, uma maneira de reduzir esses custos é através de ensaios in silico capazes de simular comportamentos moleculares, sendo útil na busca de novos insumos farmacêuticos [1].
Estudos prévios identificaram possíveis interações entre dois flavonoides: Quercetina e Luteolina e duas proteínas: receptor de andrógeno humano (RA) e aromatase (ambas relacionadas à regulação de hormônios envolvidos no desenvolvimento de câncer de mama) [2], assim, a análise computacional foi escolhida para uma investigação mais específica.
Moduladores seletivos do receptor androgênico e inibidores de aromatase já são amplamente utilizados no combate ao câncer de mama, porém apresentam muitos efeitos adversos [3].
Ambos os flavonoides em estudo têm despertado interesse devido a seu potencial quimiopreventivo [4]. Portanto, este projeto visa obter informações para o desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos.

Objetivo

Estre trabalho tem como objetivo otimizar o docking de quercetina e Luteolina nas proteínas Aromatase e RA, buscando alta taxa de sucesso e conformações confiáveis através da realização de experimentos de redocking em proteínas selecionadas e a realização de docking através dos programas Autodock 4 [5] e Dockthor [6] para comparação da eficácia dos programas nos sistemas em estudo.

Material e Métodos

Neste trabalho foram utilizados dois programas de docking molecular: Dockthor e Autodock 4. Em cada um dos programas foram realizados todos os experimentos de docking e redocking necessários, sendo todos os ligantes parametrizados utilizando o mesmo tipo de cargas atômicas parciais empíricas. No programa Dockthor, cada composto gerou 200 conformações, cada experimento de docking foi realizado em uma malha tridimensional, com 20 pontos em cada dimensão, com uma discretização de 0.375 Å, demais parâmetros deste programa foram mantidos em seus valores usuais.
No programa Autodock 4, o protocolo foi de 50 rodadas independentes. A diferença de energia máxima entre o

melhor e o pior modo de ligação foi de aproximadamente 5Kcal/mol e o tamanho da malha 3D foi de 40Å em cada dimensão. Em ambos os programas a caixa foi centralizada no ligante.
Para visualização das moléculas foram utilizados os programas Pymol [7], Discovery Studio [8] e os servidores PLIP [9] e Proteins Plus [10].

Resultados e Discussão

Foram realizados redockings dos complexos escolhidos no banco de dados de proteínas (PDB) [11], nos programas escolhidos, através dos quais as conformações obtidas entre as proteínas aromatase (PDBid:5JKV) e Receptor de Andrógeno (PDBid:3L3X) e seus respectivos ligantes (ASD e DHT) puderam ser validados por um RMSD próximo de 0, dando seguimento ao processo de docking com os compostos em estudo.
No caso da conformação 5JKV, foram observadas interações hidrofóbicas, além de ligações de hidrogênio, enxofre e interações mediadas pelas forças de VdW, nos dockings com os dois compostos, demonstrando compatibilidade entre as proteínas e os flavonoides, fato que se repetiu nos dockings realizados com a proteína 3L3X. Além disso, os dockings apresentaram valores de energia muito próximos aos resultados do redocking com uma diferença de aproximadamente -5 Kcal/mol em algumas simulações, o que reitera a necessidade de mais estudos em relação a interação entre as proteínas e os compostos.

Conclusão

Os resultados obtidos demonstram um alto potencial farmacológico dos compostos quercetina e Luteolina para o tratamento do câncer de mama. Através da técnica de docking, tivemos um resultado satisfatório conseguindo posicionar as moléculas no mesmo sítio de ligação dos ligantes cristalográficos. Ainda assim, é necessário dar continuidade aos estudos in sílico para confirmar a estabilidade dessas substâncias no provável sítio de ligação utilizando técnicas de dinâmica molecular.

Agência de Fomento

FUNADESP-Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular

Referências

1.Mirzaei, M. Ciência e Engenharia In Silico. Jornal Avançado da Ciência e Engenharia. 2020.
2.Li, F. et al. Coadministrating Luteolin Minimizes Side Effects of Aromatase Inhibitor Letrozole. J Pharmacol Exp Ther. 2014.
3.Florencio-Silva, R. et al. Androgênios e Mama. Reprodução & Climatério. 2017.
4.Martinez, M. et al. Efectos Anticancerígenos de Quercetina y Luteolina en Cáncer de Ovário. DSpace. 2020.
5.Morris, GM. et al. AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility.
6.Grupo de Modelagem Molecular de Sistemas Biológicos (GMMSB). Dockthor: A Receptor-Ligand Docking Program.
7.Schrödinger, L., DeLano, W. PyMOL.
8.BIOVIA, Dassault Systèmes. BIOVIA Discovery Studio: Comprehensive Predictive Science for Life Sciences.
9.Salentin, S. et al. PLIP: Fully Automated Protein-Ligand Interaction Profiler.
10.Schöning-Stierand, K. et al. ProteinsPlus: Interactive Analysis of Protein-Ligand Binding Interfaces.
11.Berman, HM. et al. Worldwide Protein Data Bank.