

Introdução

A divisão celular mitótica caracteriza-se por um processo complexo de importância para o desenvolvimento do organismo. Sendo assim, a alteração desse processo pode acarretar o desenvolvimento de neoplasias. Uma das formas de contenção consiste no uso de diferentes antitumorais, dentre eles os inibidores de microtúbulos. No entanto, tais fármacos possuem efeitos colaterais como a neuropatia periférica.

As cinesinas pertencem à uma família de proteínas motoras que são expressas somente na fase mitótica da divisão celular e apresentam-se como um potencial alvo terapêutico visto que não desencadeiam os mesmos efeitos colaterais.

A utilização de ferramentas de quimioinformática resultou no primeiro inibidor da cinesina Eg5, Monastrol, e desde então inúmeros outros já foram descritos [1]. O presente trabalho visa estabelecer um padrão farmacofórico de 16 inibidores da enzima eg5, bem como a análise do sítio ativo e de suas ligações com os seus respectivos ligantes, de modo a orientar a síntese de novas diidropirimidinonas através da reação de Biginelli.

Materiais e Métodos

O farmacóforo foi construído através do servidor PharmaGist [2] com base nas estruturas de 16 inibidores da cinesina Eg5 em suas conformações bioativas obtidos do PDB (Figura 1), considerando a estrutura do monastrol como pivot.

A pesquisa e a determinação das cavidades hidrofóbicas foram determinadas através do servidor Q-SiteFinder [3]. O processo de sobreposição dos complexos cristalográficos, realizado com base nas sequências primárias da proteína, foi executado pelo programa Discovery Studio Visualizer 3.1 [4].

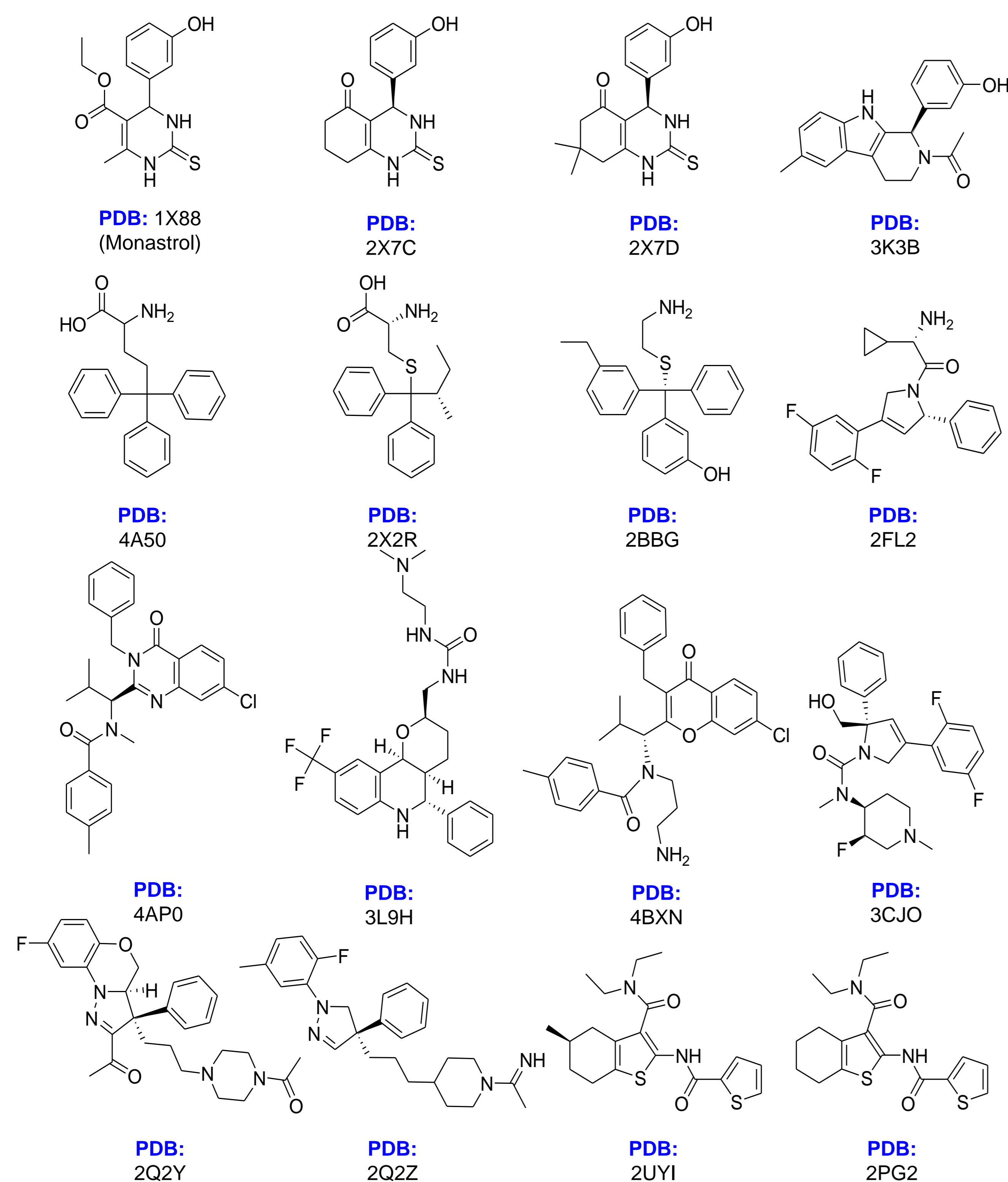


Figura 1: Inibidores da Eg5 usados para gerar o farmacóforo. Os compostos estão identificados pelo código PDB das estruturas cristalográficas correspondentes.

Resultados e Discussão

O melhor perfil farmacofórico obtido apresentou três grupos químicos: um anel aromático (azul) e dois grupos aceptores de ligações de hidrogênio (vermelho) (Figura 2A). A análise desse farmacóforo não indicou um consenso entre as estruturas. Além disso nenhum grupo químico do anel diidropirimidínico mostrou-se essencial para ligação ao sítio da proteína.

A sobreposição dos inibidores da Eg5 sugere que a maioria dos compostos possuem anéis aromáticos/heteroaromáticos interagindo da mesma forma que o fenol do monastrol (círculo azul). Da mesma forma, a sobreposição dos inibidores sugere a inserção de grupos lipofílicos próximo ao átomo de enxofre do monastrol (círculo vermelho) (Figura 2B).

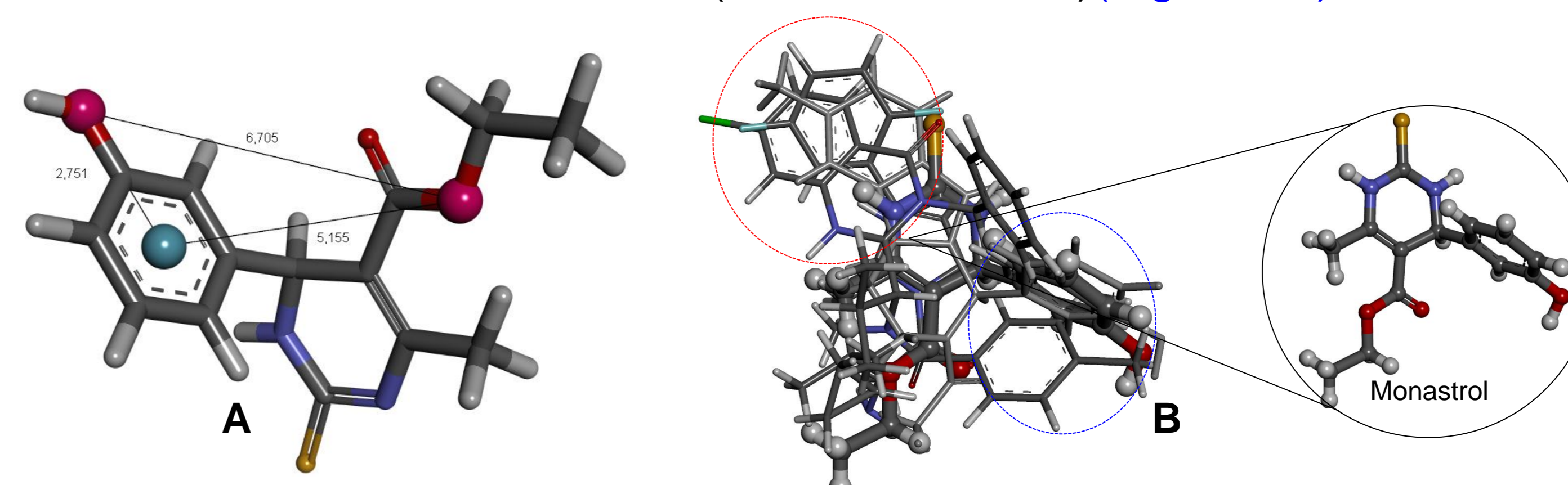


Figura 2: A) Perfil farmacofórico dos inibidores da Eg5 B) Sobreposição dos inibidores.

A análise das interações intermoleculares entre o monastrol e os resíduos de aminoácidos do sítio de ligação da Eg5 mostram a importância das ligações de hidrogênio entre a hidroxila fenólica do monastrol com o Glu118 e entre o N3 do anel diidropirimidínico com o Glu116. (Figura 3A). Não foram observadas interações nas posições N1 ou S do monastrol, sugerindo possíveis locais de modificação química.

Além disso, a análise das cavidades hidrofóbicas sugerem a existência de uma cavidade entre N1 e S que poderia acomodar um pequeno grupo lipofílico (anel aromático/heteroaromático) (Figura 3B).

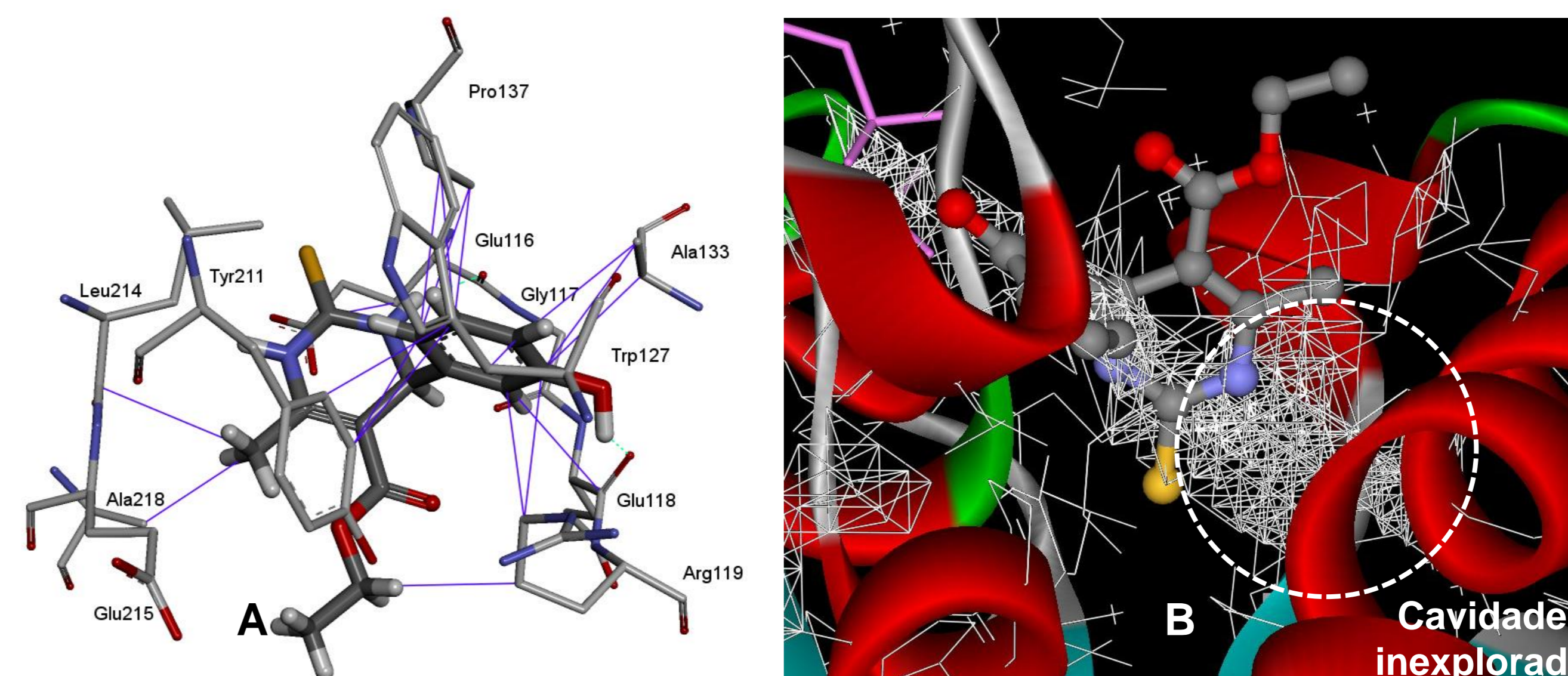
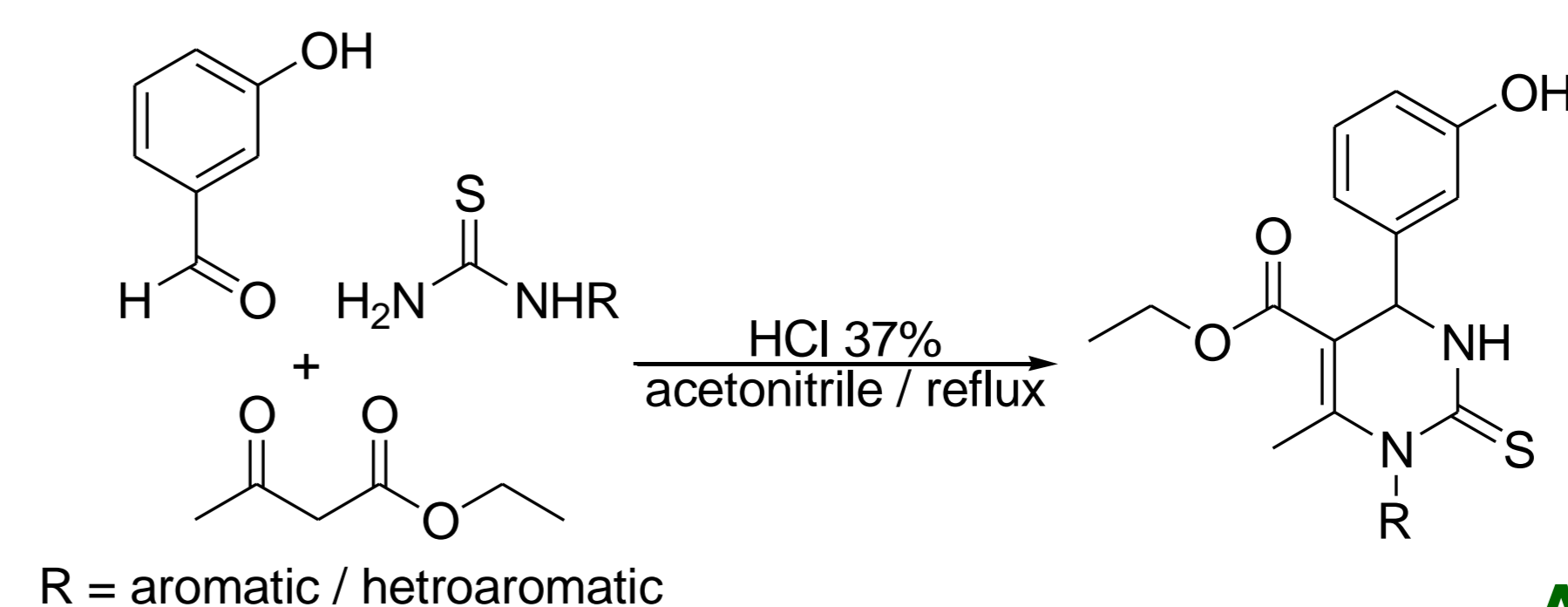


Figura 3: A) Análise das interações intermoleculares entre o Monastrol e os resíduos de aminoácidos do sítio de ligação da Eg5. B) Determinação das cavidades hidrofóbicas inexploradas do sítio de ligação da Eg5.

Conclusões

Os resultados obtidos podem guiar o desenvolvimento de novas diidropirimidinonas semelhantes ao monastrol através da reação de Biginelli como potenciais inibidores da cinesina Eg5. Uma série de análogos modificados na posição N1 do anel diidropirimidínico estão sendo sintetizados no LaSOM por uma aluna de mestrado.



Referências

- Huszar, D et al. Cancer Metastasis Rev., 28:197, 2009.
- Schneidman-Duhovny, D et al. Nucleic Acids Res., 36:W223, 2008.
- Laurie, AT & Jackson RM. Bioinformatics, 21:1908, 2005.
- Accelrys Software Inc., DS Visualizer, Release 4.0. San Diego: Accelrys Software Inc., 2013.

Agradecimentos

