

Estudo de Acoplamento Molecular e NBO das interações entre a molécula 5-FU e o alvo biológico HER-2

Michell O. Almeida^a (PG), Daiane A. S. Barros^b (G), Sheila C. Araújo^a (PG), Sergio H. D. M. Faria (PG)^{c,d} e Kathia Maria Honório^{a,b} (PQ)

^aCentro de Ciências Naturais e Humanas - UFABC

^bEscola de Artes, Ciências e Humanidades – USP

^cInstituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

^dInstituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, Campinas-SP

Palavras Chave: HER-2, 5-FU, Acoplamento Molecular, NBO.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que atualmente afeta grande parte da população. Essa doença crônica tem como características a proliferação e o crescimento celular rápido e descontrolado. A cada ano, o número de casos de câncer aumenta e devido a este fato, diversos estudos vêm sendo realizados com o intuito de tratar o câncer¹. Alguns estudos mostram que existem diversos alvos biológicos relacionados a essa enfermidade. Um desses alvos é o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), sendo que a amplificação do gene faz com que haja produção excessiva da proteína contribuindo, assim, para a progressão do câncer². Desta forma, busca-se inibir essa proteína. Uma molécula utilizada em estudos sobre o câncer é a 5-FU (5-fluorouracil)³. Desta forma, neste trabalho foram utilizados os seguintes métodos computacionais: acoplamento molecular, cálculos quânticos em meio solvatado (para validar os métodos teóricos) e cálculos NBO⁴ (orbitais naturais de ligação), tendo como objetivo estudar as possíveis interações que ocorrem entre a molécula 5-FU e sítio ativo de HER-2.

MÉTODOS

O acoplamento molecular foi realizado utilizando o programa GOLD, tendo como intuito inserir a molécula 5-FU no sítio ativo de HER-2 (PDB 3PP0) e analisar as interações intermoleculares entre 5-FU e HER-2. Após a análise do acoplamento, foram realizados cálculos da molécula 5-FU em solvente dioxano (métodos IEFPCM e Osanger), pois a comparação dos valores dos momentos de dipolo teóricos e experimentais ($4,11 \pm 0,5$ Debye, D^5) é utilizada para escolher e validar as funções de bases a

serem selecionadas (B3LYP/6-31G (2d,2p) e B3LYP/cc-pVDZ) para o cálculo dos orbitais naturais de ligação (NBO). O cálculo NBO teve o intuito de analisar as interações de orbitais aceptores e doadores da molécula 5-FU e dos resíduos ASP-863 e PHE-864 (resíduos que fazem interações de ligação de hidrogênio com 5-FU, mostradas pelo acoplamento molecular).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A **Figura 1** ilustra a interação intermolecular (ligação de hidrogênio) entre 5-FU e o sítio ativo de HER-2 (resíduos ASP-863 e PHE-864).

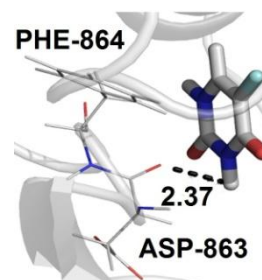


Figura 1. Análise do acoplamento molecular da estrutura 5-FU no sítio ativo de HER-2 (PDB 3PP0).

Após as análises do acoplamento, foram realizadas comparações dos valores de momento de dipolo teórico e experimental (**Tabela 1**).

Tabela 1. Valores teóricos de momento de dipolo para 5-FU em solvente dioxano, comparados com o valor experimental ($4,11 \pm 0,5$ D)

B3LYP	PCM	Osanger
6-31G(2,2p)	4,35	4,17
cc-pVDZ	4,35	4,15

Os resultados mostram que ambas as funções de base são válidas para cálculos computacionais, sendo que a próxima etapa foi a realização da análise NBO, que se encontra na **Figura 2** e **Tabela 2**.

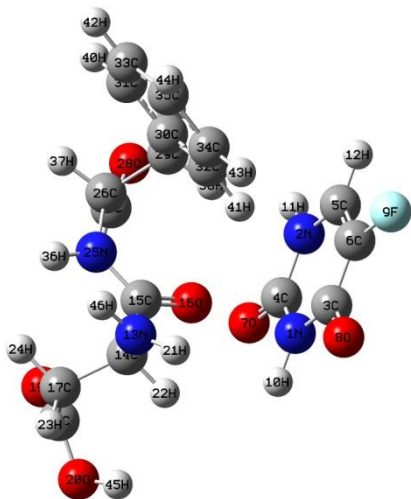


Figura 2. Estruturas de 5-FU, ASP-863 e PHE-864 utilizadas na análise NBO.

Tabela 2. Análise NBO para a molécula 5-FU*

NBO Doador	NBO Aceitador	ΔE^2 (kcal/mol)	
5-FU para ASP-863 e PHE-864			
LP N ₁	RY* O ₁₆	0,84	cc-pVDZ
LP N ₁	RY* O ₁₆	1,17	6-31G(2d,2p)
ASP-863 e PHE-864 para 5-FU			
LP O ₁₆	BD*(π) C ₃ -O ₉	5,43	cc-pVDZ
LP O ₁₆	BD*(π) C ₃ -O ₉	4,47	6-31G(2d,2p)

BD (Ligante), BD (Anti-ligante), LP (Lone Pair, par solitário) e RY* (Rydberg anti-ligante).

A Tabela 2 apresenta as interações de transições eletrônicas que ocorrem entre os orbitais aceptores e doadores NBO de 5-FU e dos resíduos ASP-863 e PHE-864 e também mostra o valor da energia perturbativa de segunda ordem, a qual estabiliza esse sistema doador-aceitador. Nota-se que para ambas as funções de base, o maior valor de transição eletrônica que ocorre é entre os resíduos ASP-863 e a molécula 5-FU. Sendo assim, os

resultados apresentados sugerem uma transferência do par de elétrons do átomo O₁₆ para os orbitais anti-ligantes BD*(π) C₄-O₇, indicando um mecanismo de reação entre ASP-863 e 5-FU.

CONCLUSÕES

Os métodos empregados neste estudo de modelagem molecular, tais como cálculo teórico da molécula 5-FU em solvente, acoplamento molecular e a análise dos orbitais de naturais de ligação (NBO), fornecem dados significativos para o planejamento de novas substâncias, candidatas ao tratamento do câncer. Os resultados obtidos no acoplamento molecular indicam possíveis interações que podem ocorrer entre o composto 5-FU e resíduos do sítio ativo de HER-2, onde se notou que o composto interage com o resíduo de aminoácido ASP-863. Os resultados obtidos dos cálculos de 5-FU em solvente se mostraram próximos dos valores experimentais, sendo que os métodos escolhidos para o cálculo NBO são válidos. Por fim, os resultados obtidos pela técnica NBO foram capazes de indicar a interação intermolecular que ocorre entre os orbitais aceptores e doadores de elétrons do composto 5-FU e dos resíduos de aminoácido ASP-863 e PHE-864, sendo que essas informações são de extrema importância no estudo das interações desses compostos com o sítio ativo de HER-2.

AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos pelo apoio dado pela FAPESP, UFABC, CAPES e CNPq.

¹T. L. Lemke, D. A. Williams, V. F. Roche, S. W. Zito. Foye's principles of medicinal chemistry. 6 ed.; Lippincott Williams & Wilkins (2008).

²I. Kümler, M. K. Tuxen, D. L. Nielsen. Cancer Treat. Rev, 40 (2), 259, (2014).

³E. T. H. Yeh, C. L. Bickford. J. Am. Coll. Cardiol, 53 (24), 2231, (2009).

⁴J. P. Foster, F. Weinhold, J. Am. Chem. Soc, 102, 7211, (1980).

⁵I. Kulakowska, M. Geller, B. Lesyng, K. L. Wierzchowski. Dipole moments of 2,4-diketopyrimidines: Biochim. Biophys. Acta, 361 (2), 119 (1974).