Estudo de Acoplamento Molecular e NBO das Interações entre a Molécula 5-FU e o Alvo Biológico HER-2

Michell O. Almeida, Daiane A. S. Barros, Sheila C. Araújo,
Sergio H. D. M. Faria & Kathia Maria Honório

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.

Método

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, D⁵) 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 N1	RY* O16	0,84	cc-pVDZ
LP N1	RY* O16	1,17	6-31G(2d,2p)
ASP-863 e PHE-864 para 5-FU			
LP O16	BD*(π) C3-O9	5,43	cc-pVDZ
LP O16	BD*(π) C3-O9	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.

Referências

1. T. L. Lemke, D. A. Williams, V. F. Roche, S. W. Zito. Foye's principles of medicinal chemistry. 6 ed.; Lippincott Williams & Wilkins (2008).
2. I. Kümler, M. K. Tuxen, D. L. Nielsen. Cancer Treat. Rev. 40 (2), 259, (2014).

3. E. T. H. Yeh, C. L. Bickford. J. Am. Coll. Cardiol, 53 (24), 2231, (2009).
4. J. P. Foster, F. Weinhold, J. Am. Chem. Soc, 102, 7211, (1980).
5. I. Kulakowska, M. Geller, B. Lesyng, K. L. Wierzchowski. Dipole moments of 2,4-diketopyrimidines: Biochim. Biophys. Acta, 361 (2), 119 (1974).

Michell O. Almeida^a, Daiane
A. S. Barros^b, Sheila C.
Araújo^a, Sergio H. D. M.
Faria^{c,d} & Kathia Maria
Honório^{a,b}

^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