

Our Own Molecular Targets Data Bank (OOMT)

CARREGAL, A. P¹; COMAR, Jr. M¹; TARANTO, A. G.¹

RESUMO

Os bancos de dados são uma ferramenta importante de gerenciamento de informações. A organização de alvos moleculares em um banco específico possibilita a rápida triagem de compostos protótipos e agiliza os ensaios biológicos, diminuindo os custos e o tempo de pesquisa de novos compostos bioativos. A criação do banco de alvos moleculares irá contribuir para a maior integração e eficiência da pesquisa de novos fármacos na UFSJ/CCO.

Palavras-chave: Modelagem Molecular, Desenvolvimento racional de fármacos com auxílio do Computador, Bioinformática, Química Computacional, Química Medicinal.

INTRODUÇÃO

O sequenciamento do genoma humano trouxe consigo um grande aumento no sequenciamento de proteínas. Esta enorme quantidade de informação motivou a criação de vários bancos de dados. Um exemplo de um banco de dados muito utilizado atualmente é o *Protein Data Bank*¹ (PDB). O PDB organiza um banco de dados de estruturas de macromoléculas biológicas, sendo atualmente uma ferramenta muito utilizada por diversos grupos de pesquisadores. Atualmente o PDB conta com diversos implementos para facilitar o uso e análise dos dados estruturais disponíveis, tornando-se um recurso extraordinário para a pesquisa biológica.

De forma similar, a Triagem Virtual Inversa² (TVI) é uma ferramenta que permite a rápida identificação de novos alvos moleculares. Através da TVI é possível fazer a predição da atividade, bem como da seletividade de um composto e com isso obter um grupo de compostos para serem testados em ensaios biológicos. No entanto, embora as metodologias de TVI sejam

capazes de encontrar alvos moleculares específicos, nem sempre os ensaios biológicos estão disponíveis para as pesquisas brasileiras, dificultando os projetos de desenvolvimento de fármacos. Assim, o objetivo deste trabalho é a criação do nosso próprio banco de alvos moleculares, denominado de *our own molecular targets data bank (OOMT)*, que será continuamente aperfeiçoado a fim de realizar ensaios de TVI e, posteriormente ensaios biológicos num curto período de tempo, integrando químicos sintéticos, medicinais e biólogos moleculares. O diferencial encontra-se na disponibilidade de realização dos ensaios biológicos no próprio *campus*.

MATERIAL E MÉTODOS

Todas as proteínas incluídas no **OOMT** são objetos de pesquisas experimentais na Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ/CCO). As estruturas cristalográficas foram obtidas do PDB. Para quantificar a similaridade entre o complexo cristalográfico obtido do PDB e o complexo obtido pela ancoragem molecular usando o Autodock Vina³, foi realizado um cálculo de desvio médio quadrático (*root mean square deviation - RMSD*), através do software Discovery Studio Visualizer 2.5⁴. Aqueles complexos que apresentaram um RMSD menor ou igual a dois, foram incluídos no banco de dados, aqueles cujo valor excedia dois foram descartados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos valores de RMSD foram incluídos 34 alvos no **OOMT**. A Figura 1 mostra a sobreposição dos ligantes cristalográficos das proteínas com código PDB 3BZ3 em A e 2VV9 em B. Essas proteínas apresentaram valores de RMSD de 0,325 e 0,520, respectivamente. Esses valores indicam que o programa Autodock Vina é capaz de reproduzir de maneira similar as interações intermoleculares dos complexos depositados no PDB.

¹ e-mail: anapaulacarregal@gmail.com
Universidade Federal de São João del Rei - Campus CCO - Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 - Chanadour - MG - CEP 35.501-296.

Figura 1: Sobreposição dos ligantes cristalográficos com os ligantes obtidos pela metodologia de ancoragem molecular. A e B) alvos moleculares com código 3BZ3 e 2VV9, respectivamente. Em alaranjado o ligante obtido do PDB e em verde o ligante obtido pelo Autodock Vina.

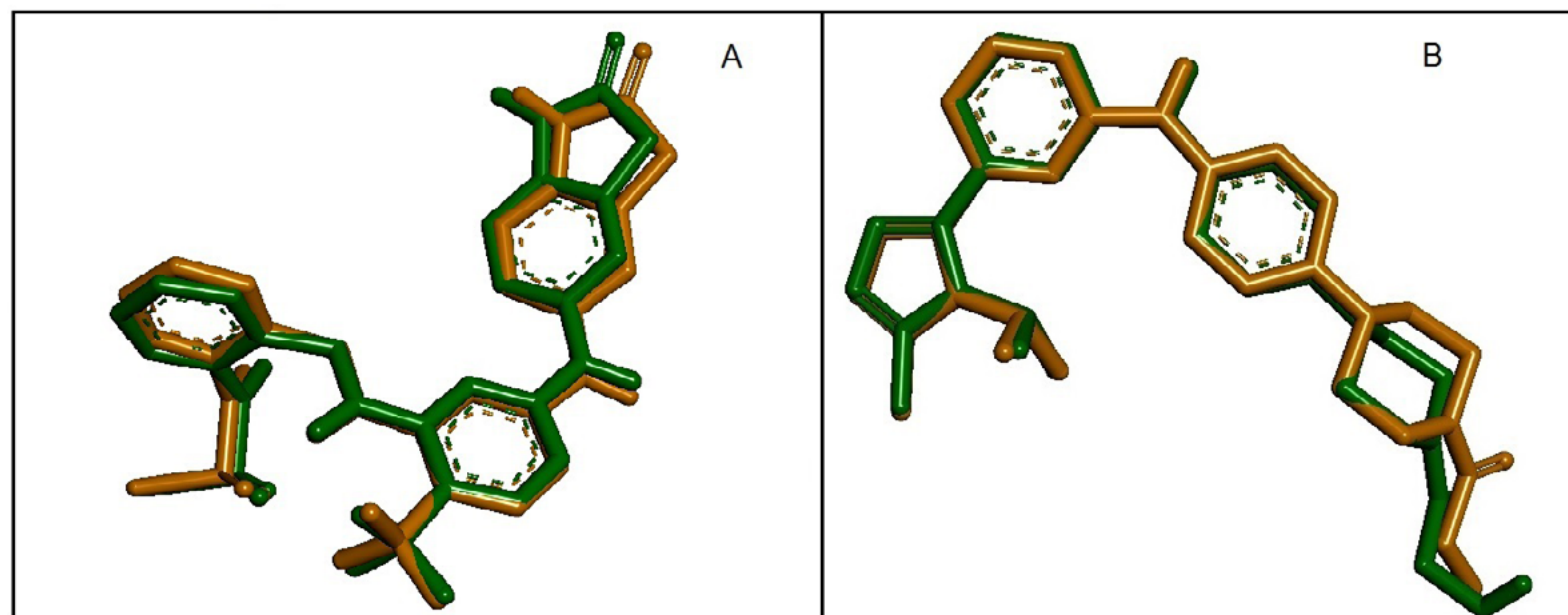
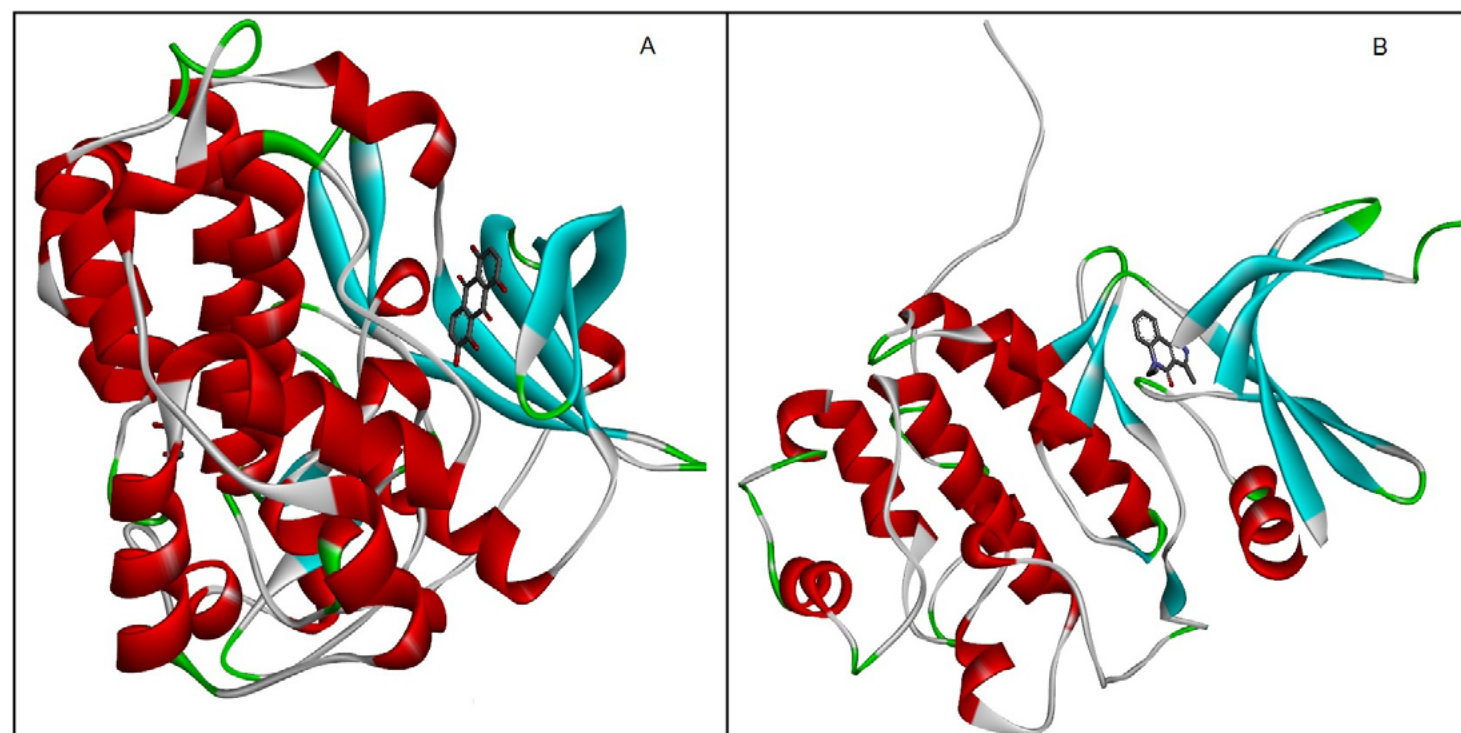


Figura 2. Estrutura terciária de duas proteínas incluídas no OOMT. Em vermelho estrutura secundária de α -hélice, em verde regiões de folhas β e em branco regiões de alças. A e B) alvos moleculares com código 3FL5 e 2QHN, respectivamente.



CONCLUSÕES

O programa Autodock Vina tem mostrado eficiência e velocidade para prever as energias de ligação para diversas posições do ligante no sítio ativo, por isso mostra-se adequado para o nosso estudo, uma vez que pretendemos testar um grande número de compostos. No entanto, os cálculos de refinamento são necessários para simular com maior autenticidade as interações que acontecem no meio biológico e eliminação de, sobretudo resultados falsos positivos. Embora o **OOMT** encontra-se ainda em na fase inicial, um caso de sucesso foi obtido através da identificação de receptores de compostos organometálicos. A divulgação destes resultados estão em processo de elaboração.

AGRADECIMENTOS

Carregal, A.P agradece a UFSJ e FAPEMIG pela bolsa PIBIC 004/2012/PROPE.

REFERÊNCIAS

- (1) BERMAN, H. M.; BATTISTUZ, T.; BHAT, T. N.; BLUHM, W. F.; BOURNE, P. E.; BURKHARDT, K.; FENG, Z.; GILLILAND, G. L.; IYPE, L.; JAIN, S.; FAGAN, P.; MARVIN, J.; PADILLA, D.; RAVICHANDRAN, V.; SCHNEIDER, B.; THANKI, N.; WEISSIG, H.; WESTBROOK, J. D.; ZARDECKI, C. The Protein Data Bank. **Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography**, v. 58, p. 899-907, 2002.
- (2) ROGNAN, D. Development and virtual screening of target libraries. **Journal of Physiology**, v. 99, p. 232-244, 2006.
- (3) TROTT, O.; OLSON, A. J. Software News and Update AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455-461, 2010.
- (4) **Accelrys Software Inc.**, Discovery Studio Modeling Environment, Release 2.5, San Diego: Accelrys Software Inc., 2009.