

Análise quântica da ligação de eticloprida ao Receptor D3 de dopamina

Mellanie Dutra¹, Geancarlo Zanatta¹, Ito L. Barroso-Neto², Ewerthon W.S. Caetano³, Benildo S. Cavada², Valder N. Freire², Carmem Gottfried¹

¹ Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ² Departamento de Bioquímica e Departamento de Física da Universidade Federal de Fortaleza (UFC); ³ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia - Fortaleza.

E-mail: 00193007@ufrgs.br

Introdução

A dopamina é um importante neurotransmissor catecolaminérgico e o desequilíbrio nas suas vias de sinalização está envolvido em distúrbios do sistema nervoso central, incluindo a doença de Parkinson e a esquizofrenia.

Seu mecanismo de ação está intimamente relacionado com a sua ligação em receptores acoplados à Proteína G, subdivididos em dois grupos: D1-like (D1 e D5) e D2-like (D2, D3 e D4). Medicamentos antipsicóticos agem nestas rotas inibindo tais receptores.

Recentemente, a primeira estrutura cristalográfica de receptores de dopamina foi publicada contendo o antagonista eticloprida complexado com um receptor D3.

No presente estudo, por meio de análises de bioquímica quântica e utilizando-se dos dados da estrutura D3-eticloprida, busca-se elucidar a contribuição individual dos resíduos do sítio ativo, envolvidos nas interações e estabilização desta estrutura (Fig. 1).

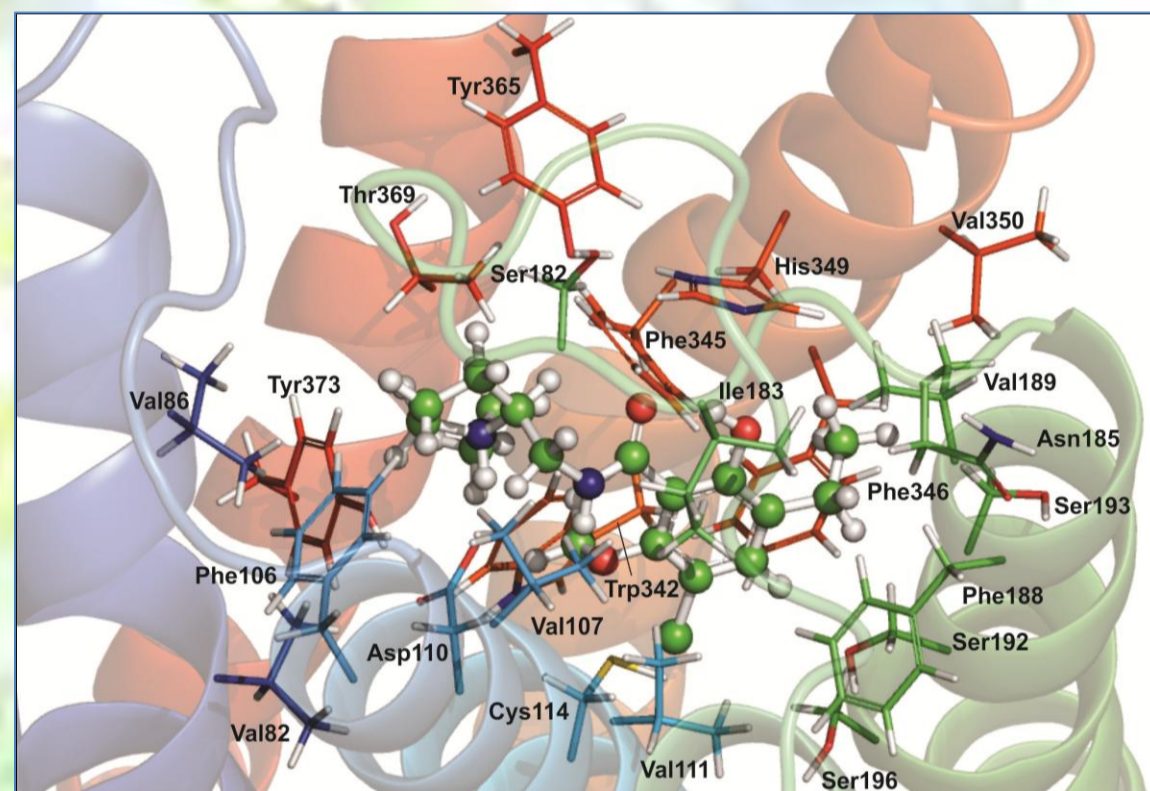


Fig. 1: Sítio de ligação da eticloprida no receptor D3.

Materiais e Métodos

A partir dos dados cristalográficos retirados do *Protein Data Bank* (PDBid = 3PBL), foram adicionados os átomos de hidrogênio, e as posições dos mesmos átomos foram ajustadas por meio da minimização energética (usando consistent-valence forcefield (cvff) com ajuste de tolerância de convergência ajustado para $2,0 \times 10^{-5}$ kcal/mol, $0,001$ kcal/mol/Å e de deslocamento em $1,0 \times 10^{-5}$).

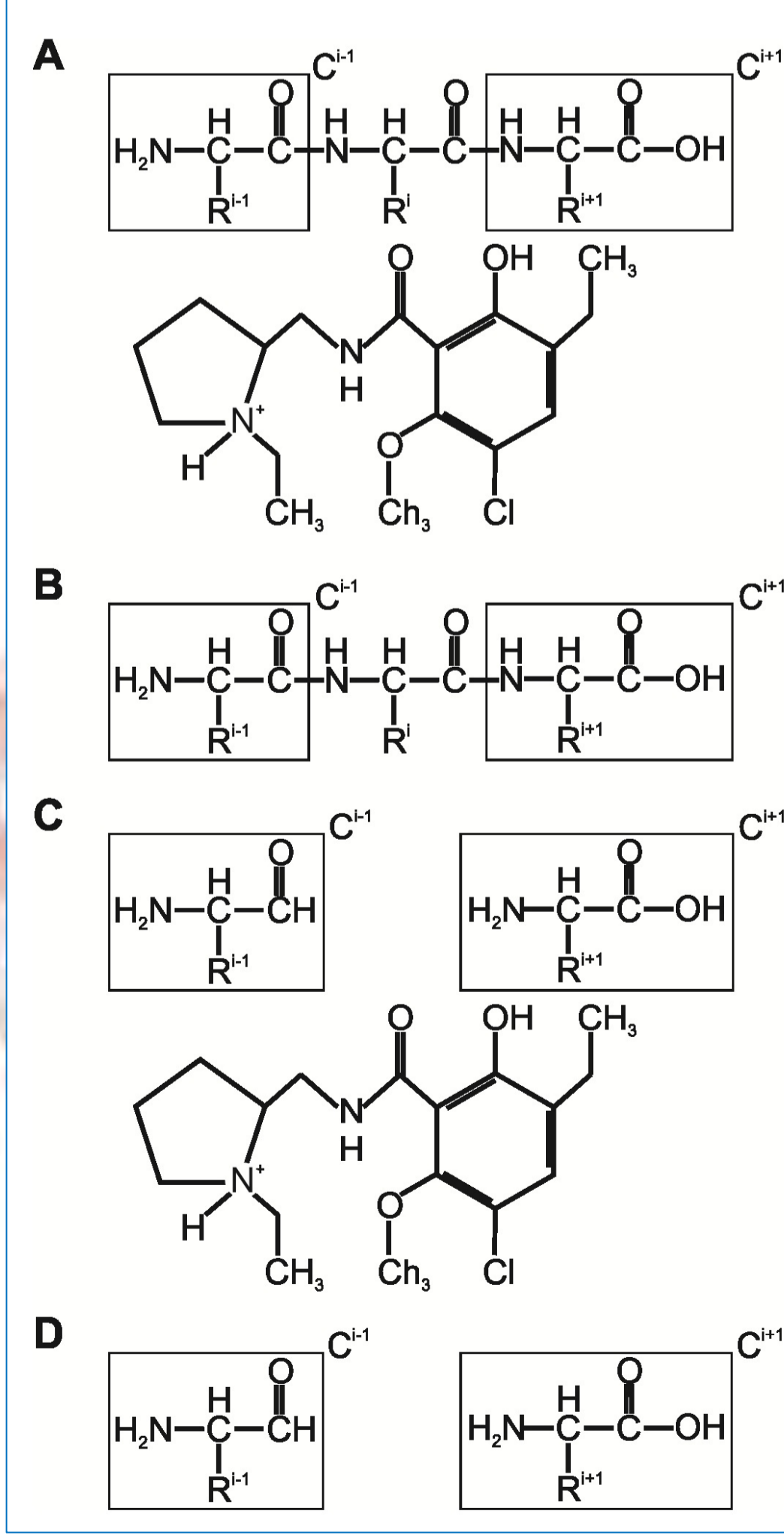


Fig. 2: Fracionamento Molecular com Caps Conjugados (MFCC).

Através do método de Fracionamento Molecular com Caps Conjugados (em inglês MFCC), o sítio de ligação foi fracionado, e a contribuição individual de cada resíduo pode ser avaliada (Fig. 2).

Para estabelecer o raio de análise no sítio a ser estudado, via bioquímica quântica, a estabilização da energia de interação foi analisada levando-se em consideração a contribuição dos resíduos em relação ao aumento do raio em $0,5$ Å.

A energia total de interação foi obtida pela soma das energias individuais.

Os cálculos foram realizados utilizando-se a Teoria do Funcional da Densidade pelo módulo DMOL3, da suíte Materials Studio.

Resultados

Resultados demonstraram a estabilização da energia de ligação a partir de $8,0$ Å (Fig. 3).

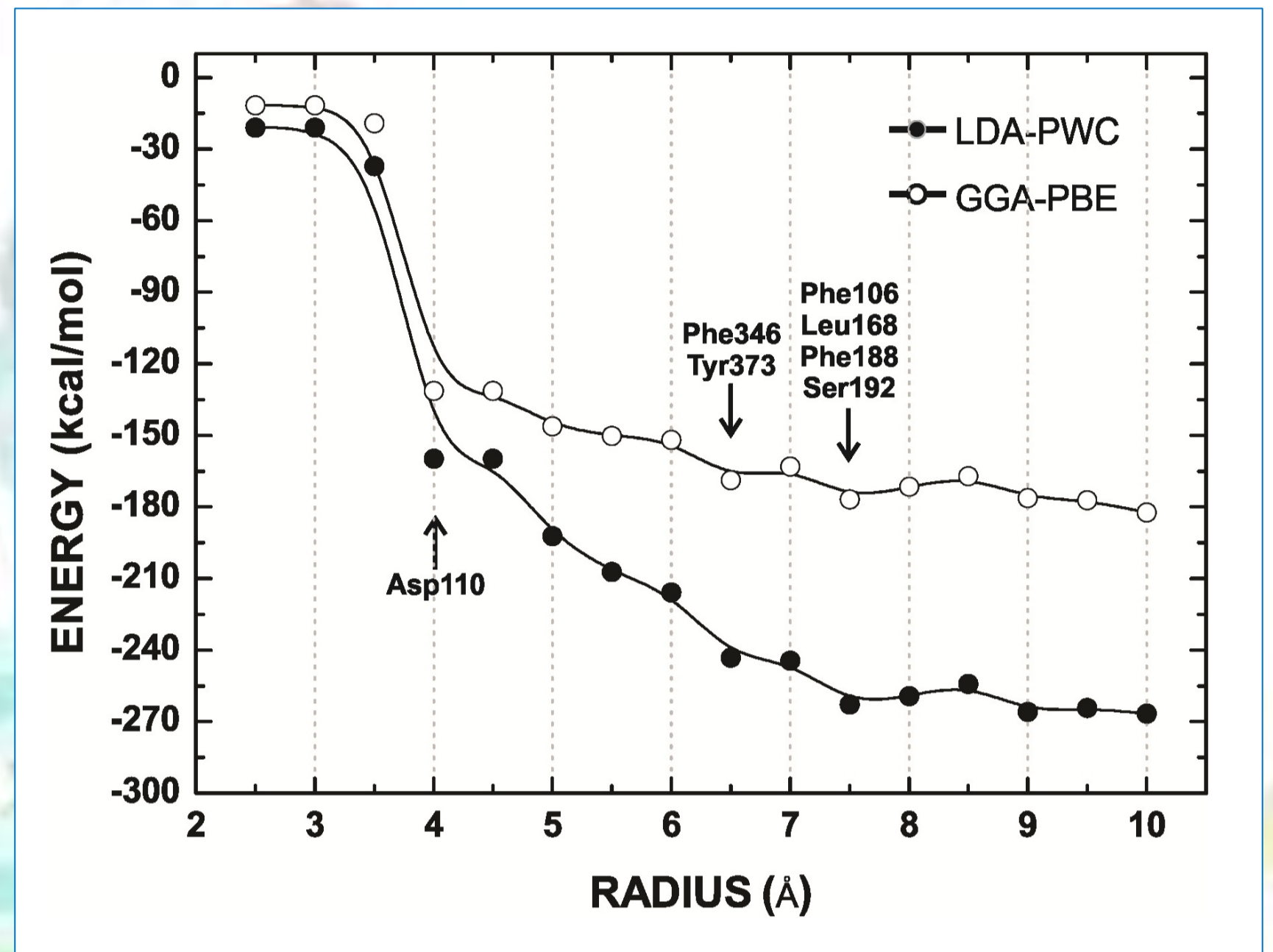


Fig. 3: Gráfico de Estabilização Energética.

Os dados de contribuição individual dos resíduos no sítio de ligação demonstraram grande interação atrativa entre a eticloprida e os resíduos Asp110, Phe346, Val107, Phe346, Ile183, Tyr373, entre outros. No caso de interações repulsivas, os resíduos Cys114, Ser182 e Val82 apresentaram altos valores energéticos, conforme ilustrado na figura 4.

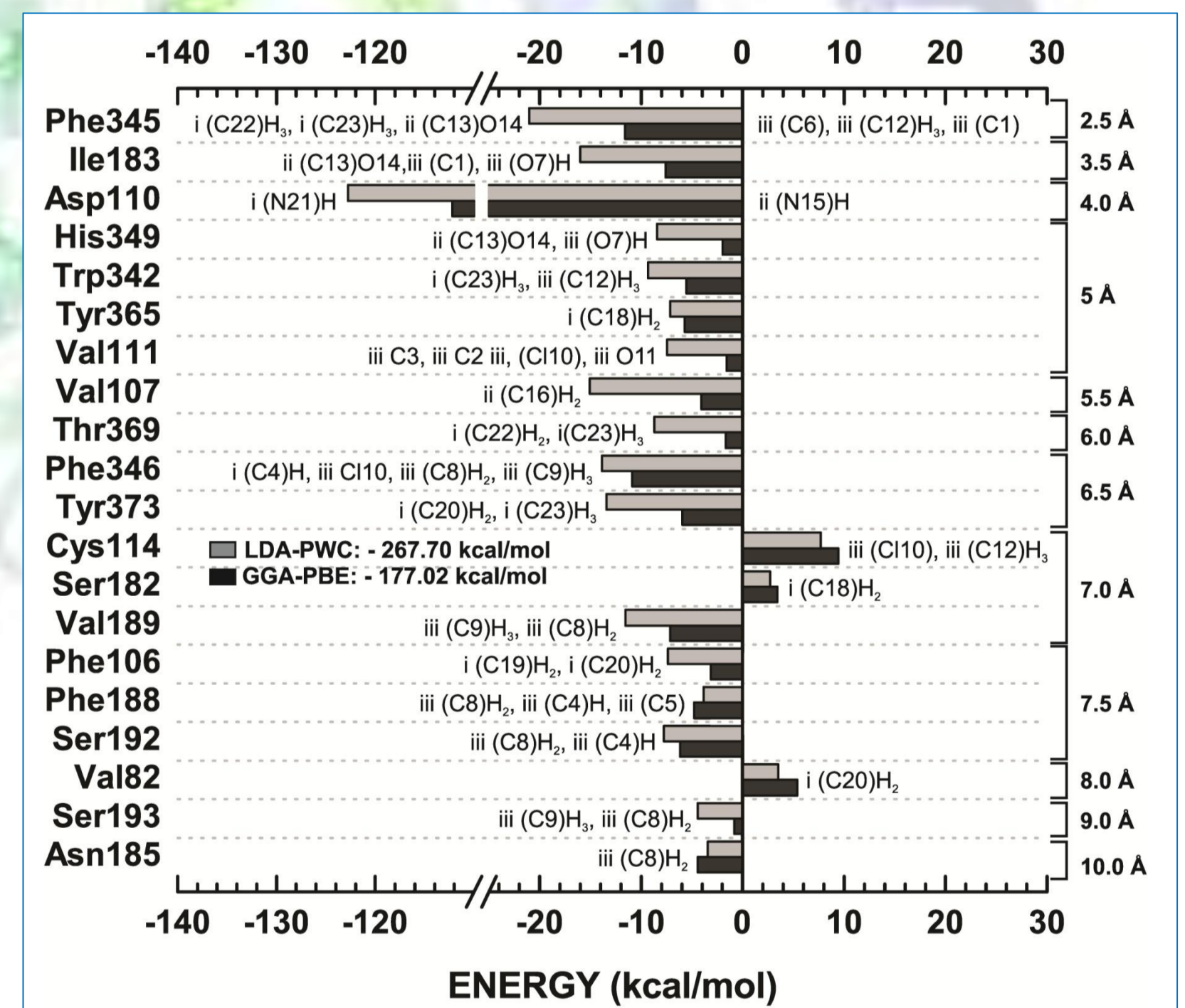


Fig. 4: Contribuição energética e principais resíduos envolvidos

Conclusões

O presente estudo apresenta a estabilização da eticloprida justificada pela contribuição energética individual de cada resíduo de aminoácido do sítio de ligação do receptor D3. O perfil de energia total de ligação foi desenhado em função do raio de interação considerado, abrangendo esses resíduos, possibilitando uma base para futuras análises de diversos antagonistas e receptores de dopamina.

Referências

- Wildenauer, et al., (2009). Mol. Biol. Neurops. Dis., Ed 1 – Springer. p 51-79.
Inta, et al., (2011). Schizophr. Bull. 37:674-680
Chien, et al., (2010). Science, 330 (6007): 1091-5.
Kohn, W, et al., (1964). J Natl Cancer Inst., 140: A1133–A1138.
Hohenberg, et al., (1964)., Physical Review. 136: B864–B871.