

A Simulação Computacional na Investigação de Novos Fármacos



Ignéz Caracelli^{a,b} (ignez@fc.unesp.br) &
Julio Zukerman-Schpector^b (julio@power.ufscar.br)



^aLaCrEMM – Laboratório de Cristalografia, Esterodinâmica e Modelagem Molecular – UFSCar - São Carlos – SP

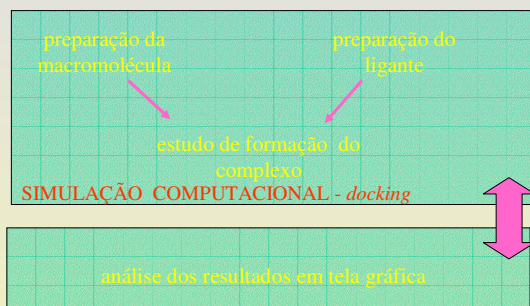
^bBiomat - Grupo de Física Teórica de Materiais e Biomoléculas – Dep. de Física – Faculdade de Ciências – Bauru – UNESP

O PROBLEMA

Porque a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos são tão árduos? Primeiro, as probabilidades de encontrar um novo composto com a combinação exata de atividade, seletividade, estabilidade e segurança são desfavoráveis. Segundo, para realizar os estudos clínicos e preparar o fármaco para ser disponibilizado para uso, requer de 5 a 10 anos e cerca de 200 milhões de dólares.

A FÍSICA

O método de *docking* usa descrições geométricas das fendas e reentrâncias nas superfícies da proteína para guiar a busca de orientações espaciais [1,2].

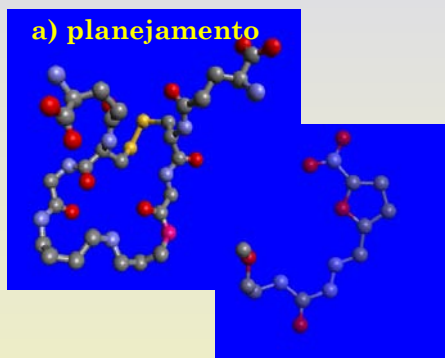


A preparação do sítio receptor, necessita de duas rotas de trabalho: em uma é realizada a preparação topológica do sítio; na segunda rota, é gerada uma grade de potenciais, cujos pontos contém a informação estérica e eletrostática do sítio receptor. Busca-se um posicionamento ótimo para o ligante sobre a superfície do sítio de ligação, avaliando-se as interações energéticas entre o grupo funcional e os resíduos presentes neste sítio, através de resultados de cálculos teóricos, informações experimentais, e avaliação e análise em tela gráfica, dos complexos formados.

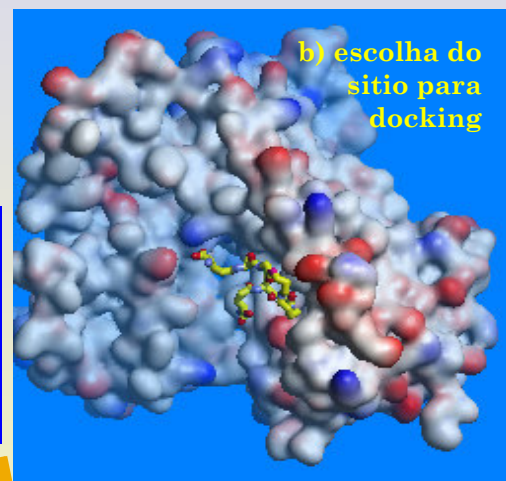
UMA APLICAÇÃO – Chagas, Leishmania [3-6]

Tomando as enzimas tripanotona redutase (triptanossomas) e glutatona redutase (humanos) como proteínas-alvo e considerando suas similaridades e suas diferenças, várias famílias de compostos têm sido largamente estudadas, na intenção de correlacionar os mecanismos de atividade destes compostos com as moléculas-alvo, estabelecer similaridades, características essenciais para a atividade inibitória, e quais tem maior chance de serem mais eficazes como inibidores.

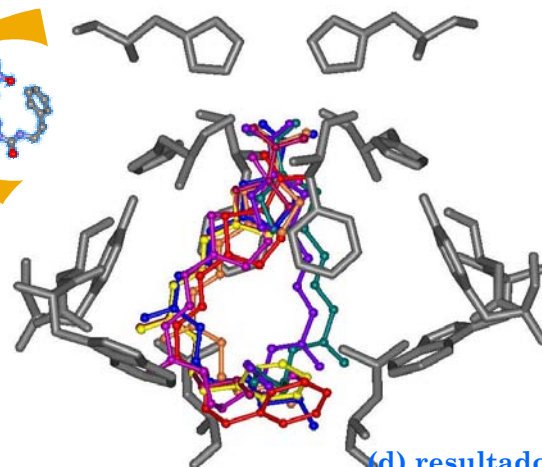
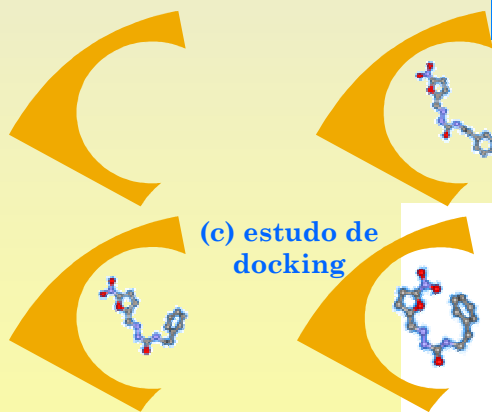
a) planejamento



b) escolha do sítio para docking



(c) estudo de docking



(d) resultados

Referências

- [1] Kuntz *et al.* J. Mol. Biol. 161, 269, 1982
- [2] Shoichet & Kuntz, J. Mol. Biol. 221, 327, 1991
- [3] Paulino, Zukerman-Schpector, Caracelli *et al.* J. Mol. Struct. (Theochem), 584, 95-105, 2002
- [4] Vega-Tejido, Caracelli, & Zukerman-Schpector, 3rd Workshop on Chemical Structure and Biological Activity. USP, 2001.
- [5] Caracelli *et al.* Docking de produtos naturais biologicamente testados na trypanothiona redutase. 20a SBQ, 1997.
- [6] Zukerman-Schpector *et al.* 6th COST/ACRIVAL/IOCD Congress on Antiparasitic Chemotherapy, Bélgica, 1997.



Agradecimentos:

