

Análise quântica da ligação de eticloprida ao Receptor D3 de dopamina

Mellanie Dutra¹, Geancarlo Zanatta¹, Ito L. Barroso-Neto², Ewerton W.S. Caetano³, Benildo S. Cavada², Valder N. Freire⁴, 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.

Alterações na sinalização dopaminérgica estão envolvidas em várias patologias de desordens psíquicas, entre elas a esquizofrenia. Os receptores de dopamina pertencem à família de receptores acoplados a proteína G e são divididos em duas subfamílias: *D1-like* (D1 e D5), que ativam adenilato ciclase e *D2-like* (D2, D3 e D4), que inibem adenilato ciclase. Recentemente, a elucidação da estrutura cristalográfica do receptor dopaminérgico D3 complexado com o antagonista seletivo eticloprida trouxe uma contribuição significativa para o estudo do mecanismo de sua interação com antagonista. Em nosso estudo, a partir dos dados cristalográficos da estrutura D3-eticloprida, realizamos uma investigação das interações entre a eticloprida e D3 aplicando princípios de bioquímica quântica. Inicialmente, os átomos de hidrogênios foram adicionados e sua posição foi otimizada através da minimização energética. A preparação das amostras para análise foi realizada através do esquema de Fragmentação Molecular com Caps Conjugados e a análise pontual da energia de interação entre os resíduos de aminoácido e a eticloprida foi realizada aplicando-se a Teoria do Funcional da Densidade com Aproximação de Densidade Local. A análise da energia de ligação dos resíduos de aminoácidos foi avaliada a partir do centróide do fármaco, estendendo-se até 10 Å, com estabilização em 6,5 Å, resultando em energia de ligação total de -137,43 kcal/mol. Os três resíduos que apresentaram maior contribuição energética atrativa foram Asp110 (-97,96 kcal/mol), Phe345 (-8,36 kcal/mol) e Tyr373 (-7,20 kcal/mol). Entre os resíduos com maior interação repulsiva, destacam-se: Cys114 (+6,8 kcal/mol), Val86 (+4,22 kcal/mol), Ser182 (+3,78 kcal/mol) e Val82 (+3,37 kcal/mol). Este estudo demonstra a contribuição energética individual de cada resíduo de aminoácido na estabilização da eticloprida no sítio ativo, bem como o perfil de energia total de ligação em função do raio de interação considerado. Além disso, servirá de base para a análise de diferentes antagonistas e de diferentes subfamílias de receptores de dopamina, possibilitando a melhor compreensão do efeito farmacológico.

Fomento: CNPq, CAPES, PROPESQ-UFRGS.