

BIOQUÍMICA QUÂNTICA DA LIGAÇÃO DA OLANZAPINA AO RECEPTOR D3 DE DOPAMINA

XXXVII Encontro de Iniciação Científica

Francisca Manuela Santos da Silva, Valder Nogueira Freire

A melhor hipótese para explicar a esquizofrenia, doença psiquiátrica caracterizada pela perda de contato com a realidade é a de que ocorre uma excessiva liberação de dopamina. Sendo o tratamento feito com antipsicóticos, como o antipsicótico atípico olanzapina. Uma compreensão maior das interações do receptor D3, alvo principal do tratamento, é importante para o desenvolvimento de fármacos melhorados. Neste estudo, por meio de análises de bioquímica quântica, buscou-se elucidar a contribuição individual dos resíduos de aminoácidos envolvidos nas interações e estabilização do complexo D3-OLZ. A estrutura do D3 foi obtida no PDB. A olanzapina foi montada, otimizada e o estado de protonação foi avaliado no software MarvinSketch, onde observou-se a existência de um estado neutro (olanzapina47) e outro protonado (olanzapina52). Para a formação do complexo D3-olanzapina realizou-se o Docking molecular no software AutoDock4.2.5. Uma otimização geométrica das poses do fármaco no sítio foi feita usando o software Forcite, em seguida a contribuição individual de cada resíduo foi calculada utilizando o método de fracionamento molecular (MFCC) com uma constante dielétrica homogênea no software DMOL3. Observou-se que os resíduos Phe345, Phe346, Ile183, Tyr373, Ser192, His349 e Val189 apresentam as energias de interação atrativas mais relevantes em D3-OLZ47. Identificamos também uma considerável repulsão nos resíduos Cys341, Cys166 e Cys181. Para o complexo D3-OLZ52, destacamos os resíduos com contribuição atrativa Thr179, Leu364, Phe345 e Hist349 e repulsiva Pro362, Cys341, Met83 e Cys181. Estes resultados estão de acordo com o estudo quântico de Zanatta et al., 2014, em que Phe345, Phe346, Ile183, Tyr373 e Val189 foram destacados como relevantes para a interação de D3 com a Dopamina e antipsicóticos. Estes resultados revelam resíduos importantes para o entendimento da estabilização do complexo D3-OLZ, auxiliando no desenvolvimento de fármacos com maior capacidade de bloqueio.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Dopamina. Antipsicótico. Olanzapina.