ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR DA GSK-3β VOLTADOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES COMO POTENCIAIS CANDIDATOS A FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Palavras-Chave: Modelagem; Inibidores; GSK-3β

Autores(as):

Gabriel Barbosa Alves – FCF, UNICAMP

Prof. Dra. Wanda Pereira Almeida - FCF, UNICAMP

Prof. Dr. Ricardo Pereira Rodrigues - FCF, UNICAMP

A doença de Alzheimer (DA) representa a forma mais prevalente de demência na população idosa, caracterizando-se por uma deterioração progressiva das funções cognitivas através da perda neuronal e acúmulo de beta-amiloide e proteína tau (HUANG, Y.-J. *et a*l, 2025) . As terapias farmacológicas atuais, que consistem principalmente na administração de inibidores de acetilcolinesterase (AchE), como donepezila, rivastigmina ou galantamina, isoladas ou combinadas com antagonistas do receptor NMDA (memantina), promovem alívio sintomático apenas parcial e não interrompem a neurodegeneração subjacente ao AD (HUANG, Y.-J. *et a*l, 2025). Além disso, estudos clínicos evidenciam adesão reduzida a essas terapias a longo prazo, com aproximadamente 50% dos pacientes abandonando o tratamento em 12 meses (PARKER, S. *et al*, 2024). Em vista dessas limitações, destaca-se a necessidade de buscar novas entidades químicas capazes de modular os alvos moleculares que contribuem para o tratamento da Doença de Alzheimer.

A enzima glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK-3β) tem se tornado um alvo terapêutico promissor para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no tratamento da doença de Alzheimer. Neste contexto, literatura especializada, especializadas, programas computacionais e ferramentas de modelagem foram utilizados com o objetivo de identificar e caracterizar inibidores capazes de atuar de forma eficiente sobre essa enzima.

Dentre as estratégias mais promissoras para a descoberta de novos candidatos a fármacos, destaca-se o docking molecular, uma abordagem computacional que permite prever e estudar detalhadamente as interações moleculares entre potenciais compostos inibidores e alvos

enzimáticos específicos. No contexto da doença de Alzheimer, o alvo GSK-3β tem despertado grande interesse devido ao seu papel crítico na hiperfosforilação da proteína tau, um evento central na patologia da doença. A utilização de bases estruturais tridimensionais detalhadas, disponíveis em bancos de dados especializados como o Protein Data Bank (RCSB PDB), ChemBL, contribuem significativamente para o entendimento das principais interações químicas que ocorrem no sítio ativo da enzima.

MATERIAIS E MÉTODOS

Busca por complexos cristalográficos

Para o desenvolvimento do modelo de docking molecular, foi realizada a busca por estruturas tridimensionais do complexo da enzima glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK-3β) obtida a partir do repositório Protein Data Bank (RCSB PDB). Foram identificadas para estudo, os complexos 1PYX, 1Q3W, 4ACD (Tabela 1). E para complementar as análises estruturais, utilizou-se a plataforma web PDBsum, que permite visualizar detalhadamente as interações químicas entre os ligantes e o sítio ativo da enzima [RCSB PROTEIN DATA BANK].

Docking Molecular

O estudo computacional foi realizado utilizando a metodologia de docking molecular, empregando-se o programa AutoDock Vina. A estrutura tridimensional da glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK-3β) foi obtida a partir do complexo cristalográfico disponível no Protein Data Bank (RCSB PDB), identificado pelo código 1PYX. Além do ligante original do complexo (1PYX), outros ligantes estruturalmente relacionados foram extraídos dos complexos cristalográficos identificados pelos códigos 1Q3D, 1Q3W, 1Q41 e o ligante ATP, todos disponíveis no formato pdbqt. Estes ligantes adicionais foram incluídos para análise comparativa, considerando que apresentam diferentes modos de interação com o sítio ativo, especialmente envolvendo os resíduos-chave Asp133, Val135 e Lys85, que são essenciais para a seletividade e afinidade de ligantes ATP-competitivos.

As estruturas do receptor e dos ligantes foram preparadas para docking molecular por meio da adição de hidrogênios polares, atribuição das cargas de Gasteiger e determinação dos ângulos rotacionáveis, utilizando o software AutoDock Tools (ADT). O grid box foi ajustado para abranger completamente o sítio ativo da enzima, definido pelas coordenadas do ligante original (1PYX), com dimensões de 20 × 20 × 20 Å nos eixos x, y e z, respectivamente.

As simulações foram executadas com o nível de exaustividade (exhaustiveness) definido em

64, sendo mantidos os parâmetros padrão da função de escore do AutoDock Vina.

Os resultados obtidos das simulações foram visualizados e analisados utilizando-se o software Discovery Studio e complementados com as análises gráficas detalhadas fornecidas pela plataforma PDBsum, para uma interpretação mais precisa das interações moleculares previstas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Complexos cristalográficos da enzima GSK-3β utilizados no estudo. Estão listados os códigos PDB, títulos dos depósitos, ano de publicação e informações relevantes sobre os ligantes co-cristalizados. Esses dados foram empregados para a seleção e comparação de diferentes conformações da enzima no contexto das simulações de docking molecular.

Código PDB	Título	Resolução	Espécie	Referência	Ano
1PYX	GSK-3 Beta complexed with AMP-PNP	2.40 Å	Homo Sapiens	https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.08.031	2003
1Q3D	GSK-3 Beta complexed with Staurosporine	2.20 Å	Homo Sapiens	https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.08.031	2003
1Q3W	GSK-3 Beta complexed with Alsterpaullone	2.30 Å	Homo Sapiens	https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.08.031	2003
1Q41	GSK-3 Beta complexed with Indirubin-3'-monoxime	2.10 Å	Homo Sapiens	https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.08.031	2003

Validação do Modelo de Docking

Para validação do protocolo de docking, foi realizado o redocking do ligante co-cristalizado no sítio ativo da GSK-3β com o objetivo de comparar a pose gerada pelo Vina com a orientação experimental, avaliando o RMSD entre ambas (Figura 1, Tabela 2).

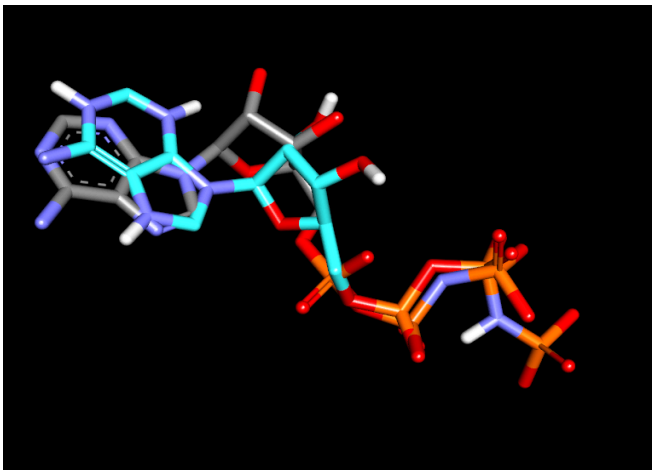

Figura 1. Redocking do ligante original no sítio ativo da enzima GSK-3β (PDB: 1PYX). Sobreposição das conformações cristalográfica (em cinza) e calculada pelo docking molecular (em azul claro). O valor de RMSD (Root Mean Square Deviation) obtido foi inferior a 2,0 Å, indicando boa validação do protocolo computacional empregado.

Tabela 2. Resultado da validação por redocking, pelo AutoDock Vina para o ligante no sítio ativo da enzima GSK-3β (PDB: 1PYX).

modo	afinidade (kcal/mol)	rmsd inferior (Å)	rmsd superior (Å)
1	-9.409	0	0
2	-9.024	0.9766	1.76
3	-8.927	1.381	2.678
4	-8.838	1.641	3.043
5	-8.792	1.736	3.659
6	-8.754	1.007	1.925
7	-8.600	3.074	4.676
8	-8.587	7.124	9.94
9	-8.571	1.75	3.299
10	-8.516	4.769	8.245

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo indicam que o protocolo de docking molecular aplicado foi eficaz na previsão dos modos de ligação do ligante ao sítio ativo da GSK-3β, com RMSD inferior a 2,0 Å para as principais poses, validando a abordagem computacional utilizada. A análise das interações revelou a participação recorrente dos resíduos Asp133, Val135 e Lys85, reforçando seu papel crítico no reconhecimento molecular da enzima. Além disso, a comparação entre diferentes ligantes cristalográficos contribuiu para a compreensão das variações estruturais relevantes à afinidade e seletividade dos inibidores. Esses achados oferecem subsídios importantes para o planejamento racional de novos compostos com potencial aplicação no tratamento da Doença de Alzheimer.

Bibliografia.

CHEMAXON. *Marvin: Chemical Editor*. Disponível em: https://chemaxon.com/marvin. Acesso em: 21 jun. 2025.

DASSAULT SYSTÈMES. *Discovery Studio Visualizer – Download*. Disponível em: https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download. Acesso em: 21 jun. 2025.

EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE. *PDBsum: pictorial database*. Disponível em: https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/pdbsum/GetPage.pl?pdbcode=n/a&template=doc_about.html. Acesso em: 21 jun. 2025.

HANWELL, M. D. *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. Journal of Cheminformatics, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 1–17, 2012. **DOI: 10.1186/1758-2946-4-17.**

HUANG, Y.-J. et al. A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer's disease continuum. Journal of the Chinese Medical Association, v. 88, n. 7, p. 645-653, 2025. Disponível em: https://journals.lww.com/jcma/fulltext/2025/07000/a_2025_update_on_treatment_strategies_for_the.2.aspx. Acesso em: 4 ago. 2025.

PARKER, S. et al. Factors influencing discontinuation of cholinesterase inhibitors and memantine in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics, v. 23, n. 95, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12131239/. Acesso em: 4 ago. 2025.

RCSB PROTEIN DATA BANK. *About Us*. Disponível em: https://www.rcsb.org/pages/about-us/index. Acesso em: 21 jun. 2025.

SANG, Huachun et al. *Phosphorylation of tau by glycogen synthase kinase 3β in intact mammalian cells influences the stability of microtubules*. Neuroscience Letters, v. 312, n. 3, p. 141-144, 26 out. 2001.
Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394001022066

SCHRÖDINGER, LLC. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5. New York: Schrödinger, 2015. Disponível em: https://pymol.org. Acesso em: 4 ago. 2025.

SIGNAL Transduction and Targeted Therapy. Alzheimer's disease: challenges, opportunities, and recent advancements in treatment strategies. Nature, v. 9, n. 42, 2024. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41392-024-01911-3. Acesso em: 4 ago. 2025.

SORIA LOPEZ, Jose A.; **GONZÁLEZ**, Hector M.; **LÉGER**, Gabriel C. *Alzheimer's disease*. In: HANDBOOK OF CLINICAL NEUROLOGY. Amsterdam: Elsevier, v. 167, cap. 13, p. 231-255, 2019.
Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128047668000133

UBUNTU. *Guia do usuário Kubuntu – Terminais*. Disponível em: https://help.ubuntu.com/kubuntu/desktopguide/pt_BR/terminals.html. Acesso em: 21 jun. 2025.

VASSAR, R. et al. *Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE*. Science, v. 286, n. 5440, p. 735–741, 22 out. 1999.
Disponível em: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-neuro-061010-113613