

Estudo de *docking* para prever a seletividade de inibidores da proteína tirosina fosfatase Shp2

Sheisi F. L. S. Rocha¹ (PG), Carlos Mauricio R. Sant'Anna¹ (PQ)*

¹ Programa de Pós-graduação em Química, Dequim, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Palavras Chave: *docking*, câncer gástrico, Shp2, Shp1

Introdução

Fosfatases que contêm o domínio SH2 compõe uma pequena subfamília de proteína-tirosina fosfatases não receptoras, com dois membros na espécie humana, Shp1 e Shp2. A Shp2 tem sido relacionada com a patogenicidade de *Helicobacter Pylori*, uma bactéria associada à gastrite, úlcera duodenal, úlcera gástrica, linfoma gástrico e câncer gástrico.¹ As cepas de *H. pylori* CagA-positivas são mais virulentas e causam inflamações na mucosa do estômago e úlceras mais graves, aumentando o risco de câncer.² A proteína CagA fica retida na membrana plasmática das células epiteliais gástricas e recruta a Shp2, ativando-a e induzindo transformações nas células, como o aumento da multiplicação e da mobilidade celular.

Atualmente, a Shp2 tem sido um novo alvo para o descobrimento de fármacos anticâncer, especialmente o câncer gástrico. Porém, o desenvolvimento de um inibidor seletivo para a Shp2, que não iniba a Shp1, é importante para um tratamento efetivo contra o câncer, pois a Shp1 é supressora do tumor.³ O desenvolvimento de um inibidor seletivo para a Shp2 é complicado por causa da similaridade entre a Shp1 com a Shp2.

O objetivo deste trabalho foi estudar a seletividade da Shp2 em relação a Shp1 através do *docking* e escolher a função de escore que melhor reproduz os resultados experimentais da literatura.

Resultados e Discussão

O *docking* foi realizado através do programa Gold 5.2 (CCDC). Foram avaliadas as quatro funções de escore disponíveis no programa: *ChemPLP*, *Goldscore*, *ASP* e *Chemscore*. Foram selecionados 53 derivados da indolina da literatura que inibiram seletivamente a Shp2 em relação a Shp1, alguns com atividade submicromolar.⁴ (fig. 1)

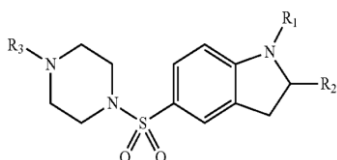


Figura 1. Estrutura geral dos derivados da indolina⁴

Estes ligantes foram desenhados no programa Spartan'08 (Wavefunction Inc.) e submetidos a uma otimização prévia através do método Monte Carlo com o campo de força MMFF (*Merck Molecular Force Field*), resultando em uma distribuição de

confôrmeros. O confôrmero mais estável de cada ligante foi reotimizado com o método PM3 (*Parametric Method 3*).

Os ligantes foram então ancorados no domínio catalítico da Shp2 (código 3B7O do PDB), próximo ao resíduo Cys459, e na Shp1 (código 1GWZ do PDB), próximo ao resíduo Cys455, usando-se as quatro funções de escore disponíveis.

Após o *docking*, observou-se que os ligantes ficaram ancorados de fato na fenda catalítica somente na Shp2, com todas as funções de escore utilizadas. No *docking* realizado com a Shp1, os ligantes saíram da fenda catalítica e ficaram interagindo apenas com alguns resíduos de aminoácidos da superfície da enzima, próximos à porção β 5-loop- β 6. Isso ocorreu com todos os 53 ligantes usados, indicando que o *docking* é uma ferramenta eficiente no estudo da seletividade de inibidores da Shp2.

Uma vez que os ligantes inibem seletivamente a Shp2, os valores de escore devem ser maiores nesta enzima do que na Shp1. Dessa forma, os valores de escores das quatro funções foram comparados para cada estrutura. Todas as funções apresentaram bons resultados, porém a função eleita por expressar melhor a seletividade dos compostos foi a *Chemscore*, que teve 100% de acerto (tabela 1).

Tabela 1. Porcentagem de compostos seletivos para Shp2 com escores maiores do que na Shp1.

| Função de escore | <i>ChemPLP</i> | <i>Goldscore</i> | <i>Chemscore</i> | ASP |
|------------------|----------------|------------------|------------------|------|
| % | 88,7 | 83,0 | 100 | 69,8 |

Conclusões

O *docking* mostrou-se ser uma ferramenta muito eficiente no estudo da seletividade de inibidores da Shp2 e a função de escore *Chemscore* foi a que melhor expressou a seletividade em termos numéricos (valores de escore). A principal razão observada para os ligantes não se ligarem no sítio da Shp1 está na porção β 5-loop- β 6, que difere em três resíduos de aminoácidos em relação à Shp2. Este procedimento será usado em compostos sintetizados por nosso grupo para se buscar candidatos a inibidores seletivos para a Shp2.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, Faperj, INCT-INOVAR

¹ Chem, L. et al., *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 80, 801.

² Kamiya, N. M., *Microbes and Infections.* **2011**, 13, 799.

³ Oka, T. et al., *Am. J. Pathol.* **2001**, 159, 1495.

⁴ Wu, J. et al., US 2012/0034186A1.