

Modelagem Molecular e estudos de docking na catepsina B humana de ligantes derivados do 1,2,4-tiadiazol

Sarah El Chamy Maluf^{1*}(IC), Camila Ramalho Bonturi¹(IC), Anderson Prestes¹(IC),
Mauricio Vega-Tejido²(PD); sarah_maluf@fc.unesp.br

¹Curso de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru-SP. ²BioMat - Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru-SP.

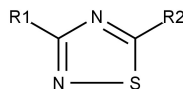
Palavras Chave *docking*, catepsina B, 1,2,4-tiadiazol.

Introdução

Algumas das doenças relacionadas ao descontrole da catepsina B (**CatB**) são: artrites reumática, osteoporose, distrofia muscular e metástase tumoral^[1]. Recentemente Leung-Toung *et al.*^[2] apresentaram uma série de 8 compostos derivados de tiadiazóis capazes de formar pontes dissulfeto com o S da Cys29 da **CatB**, com a concomitante abertura do anel tiadiazol. O objetivo deste trabalho é a modelagem e estudo dos complexos moleculares de uma série de 8 compostos derivados de 1,2,4-tiadiazol no sítio ativo da **CatB**.

Resultados e Discussão

A modelagem dos oito ligantes (**a-h**) foi feita manualmente em etapas otimizando a geometria pelo método semi-empírico PM6^[3] em cada uma delas (Eq. 1).



- | | |
|---|----------------|
| a) R1 = MeO; R2 = -NH-Leu-Pro-OH | Grupo A |
| b) R1 = fenil; R2 = -NH-Leu-Pro-OH | |
| c) R1 = metil; R2 = -NH-Leu-Pro-OH | |
| d) R1 = HOOC; R2 = -NH-Leu-Pro-OH | |
| e) R1 = MeO; R2 = -NHCONH-Leu-Pro-OH | Grupo B |
| f) R1 = MeO; R2 = -NHCONH-Leu-isopentil | |
| g) R1 = MeO; R2 = -NH-Phe-Cbz | |
| h) R1=MeO;R2=-NH-Ala-Phe-Cbz | |

Esquema 1. Série dos 8 1,2,4 tiadiazóis

Para os estudos de *docking*^[4] foi utilizada a estrutura cristalográfica de código **2dcd** no Protein Data Bank^[5]. Nos cálculos foram gerados 20 complexos (soluções). Na Tabela 1 são apresentados os valores relativos ao estudo de docking para cada ligante da série. O fragmento dipeptídeo dos ligantes ocupa seletivamente os subsítios S1 e S2^[6]. A análise dos resultados foi feita partir de 2 comparações: **A**, onde há variação em R1 (ligantes **a-d**) e **B**, com variação de R2 (ligantes **e-h** e **a**). A comparação **A**, com a metodologia do trabalho, não evidenciou nenhuma correlação com os dados experimentais. É entendível esta discordância dado que o efeito das substituições em R1 é principalmente eletrônico e não estrutural, Leung-Toung *et al*, chamam R1 de “Reactive Turner”, ou

seja, aquele substituinte que regula a abertura do anel tiadiazol.

Tabela 1. Valores do escore de ajuste (kcal/mol) da selecionada, da média, do desvio padrão da distância entre os S e da constante cinética de segunda ordem k (M⁻¹ s⁻¹) de cada série de soluções .

Ligante	Selec.	Média	Desv.Pad	S-S	k
a	62,49	60,50	1,11	3,09	5630
b	68,11	63,24	1,80	3,46	175
c	63,51	61,75	1,96	3,03	55
d	55,44	54,42	0,96	3,13	293
e	67,17	64,95	1,68	3,02	36
f	48,81	47,22	2,54	3,05	84
g	54,66	52,33	1,99	4,80	658
h	60,25	54,38	5,28	2,81	864

Já a comparação **B** dos ligantes foi correlativa com os dados experimentais sugerindo uma ordem **a>h>g>f**. O ligante **e**, sendo muito semelhante ao **a** (apenas NHCO inserido na estrutura de **a**), pode ter “enganado” a metodologia utilizada, pois é previsto para este ligante um escore alto e uma distância S-S adequada. O seu valor de k experimental é na realidade o menor de todos, sugerindo que outros efeitos podem estar participando do controle cinético deste composto.

Conclusões

Com a metodologia utilizada foi possível um ordenamento correlativo com os dados experimentais para a comparação **B** onde varia R2, posição sugerida como reguladora da seletividade desta família de compostos

Agradecimentos

À FAPESP (06/56078-4; 09/52189-4, 09/52188-8, 07/52734-7), e CNPq (473265/2008-7). CENAPAD-SP.

¹ Lecaillie, F. *et al.*; *Chem. Rev* (2002) **102**(12): 4459.

² Leung-Toung, *et al.*; *Bioorg. Med. Chem.* (2003) **11**: 5529.

³ a) PM6: Stewart, J.J.P.; *J Mol Model* (2007) **13**:1173–1213 b) MOPAC2009: <http://openmopac.net/MOPAC2009.html>

⁴ GOLD4.0.1: http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold.

⁵ a) Watanabe, D., *et al.*; *J. Mol. Biol.* (2006) **362**:269.; b)Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/Welcomes.do>.

⁶ Schechter, I.; Berger, A.; *Biochem Biophys Res Commun* (1967) **27**: 157