Estudo sobre os movimentos funcionais da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e as interações moleculares com ligantes para tratamento do diabetes tipo II

Simone Queiroz Pantaleão (PG)[1], Angélica Nakagawa Lima (PQ)[1,2], Eric Allison Philot (PQ)[1], Luis Paulo Barbour Scott (PQ)[1], Káthia Maria Honório (PQ)*[1,3]

[1]Centro de Ciências Naturais e Humanas – Universidade Federal do ABC (UFABC)
[2]Departamento de Física – Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)
[3]Escola de Artes, Ciências e Humanidades – Universidade de São Paulo (USP)
**kmhonorio@usp.br*

Key words: *Diabetes, DPP-4, Docking, Modos normais.*

Abstract

Studies from the functional movements of dipeptidyl peptidase protein-4 (DPP-4) and molecular interactions with bioactive ligands to treat type II diabetes.

For a better understanding of the DPP-4 enzyme, this work presents a study of normal modes and molecular docking with various ligands.

Introdução

O diabetes consiste em uma patologia que engloba o déficit total ou parcial da produção de insulina no organismo. Em alguns casos, o pâncreas ainda consegue produzi-la, porém há dificuldade de entrada de glicose nas células, que acaba se acumulando na corrente sanguínea. Muitas vezes, quando não tratado ou tratado tardiamente, o diabetes pode ocasionar agravos ou até favorecer o surgimento de outras patologias. Por isso, é imprescindível o estudo de formas de controlar/amenizar seus efeitos, buscando novos fármacos mais eficazes e seguros.[1] A enzima DPP-4 é responsável pelo controle das incretinas GLP-1 e GPI que, juntamente com a produção de insulina pelo pâncreas, regulam os níveis de glicose. Para compreender o mecanismo enzimático da DPP-4 e suas principais interações com uma série de ligantes bioativos, neste trabalho foi empregada a técnica de modos normais (MN) seguida de várias análises de *docking* empregando as estruturas médias geradas pelos modos normais.

Resultados e Discussão

Para o cálculo dos MNs, utilizou-se a estrutura da enzima com código PDB = 4A5S, contendo 2 moléculas de água estruturais posicionadas entre os resíduos Ser630-Tyr547 e Tyr547-Tyr666. Dos 87 modos gerados, foram selecionados os de número 7 a 45 para prosseguir com as etapas de dinâmica curta, uma vez que estes indicavam a região mais flexível da proteína, seguido de dinâmica curta de 100 ps a partir de uma minimização para preparar o sistema. Na Figura 1 é possível observar os vetores da movimentação do modo 7.

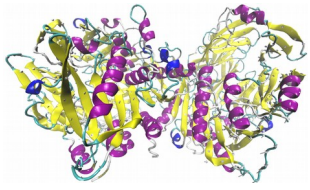

Figura 1. Indicação dos vetores no modo 7.

Entre os diversos parâmetros testados para a dinâmica aplicada, optou-se por número de réplicas de 1 a 500; temperatura de 2K e 10 excitações, com geração de *clusters*, seguidos da desexcitação do sistema e nova geração de *clusters* com base nos resíduos do sítio ativo: Ser630, Asp708, His740, Tyr631, Tyr547, Val656, Trp659, Tyr662, Tyr666, Val711, Arg125, Asn710, Glu205, Glu206, Phe357, Ser209 e Arg358. O acoplamento molecular dos 82 ligantes bioativos, sintetizados e testados por Banno *et al.*[2], Maezaki *et al.*[3], Miyamoto *et al.*[4,5], foi realizado nas 4 estruturas médias geradas pelo raio de corte 0,175, além da estrutura 4A5S original; as simulações de *docking* foram realizadas com o programa AutoDock Vina e as análises dos resultados foram realizadas utilizando o programa Binana. Os detalhes do alinhamento podem ser observados na Figura 2 e as interações moleculares do composto mais ativo (pIC_{50} = 8,959) constam na Figura 3.

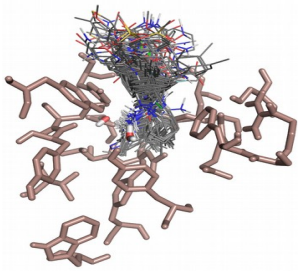

Figura 2. Ligantes no sítio ativo - estrutura r489_e9.

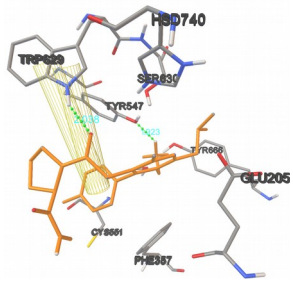

Figura 3. Interações com o composto mais ativo (verde = ligações de hidrogênio; amarelo = interação π-π).

Conclusões

A aplicação das técnicas MN e *docking* possibilitou estudar os movimentos funcionais da enzima DPP-4 e compreender as principais interações entre a enzima e a série de ligantes estudada.

Agradecimentos

FAPESP e UFABC.

[1] Robbins, S. L.; Cotran, R. S.; Abbas, A. K.; Kumar, V.; Fausto, N. Patologia: Bases patológicas das doenças. **1999,** p. 610-117.
[2] Banno Y. et al. Bioorg. Med. Chem. **2011**, 4953–4970.
[3] Maezaki, H. et al. Bioorg. Med. Chem. **2011**, 4482–4498.
[4] Miyamoto, Y. et al. Bioorg. Med. Chem. **2011**, 172–185.
[5] Miyamoto, Y. et al. Bioorg. Med. Chem. **2011,** 831–850,