



## Docking molecular com a proteína BSA e os ligantes: Tianeptina e seus ésteres derivados

Daniel Baldin Franceschini - danielbaldinfranceschini@hotmail.com

Orientador: Paulo Augusto Netz - netz@iq.ufrgs.br

Instituto de Química - UFRGS

### Introdução

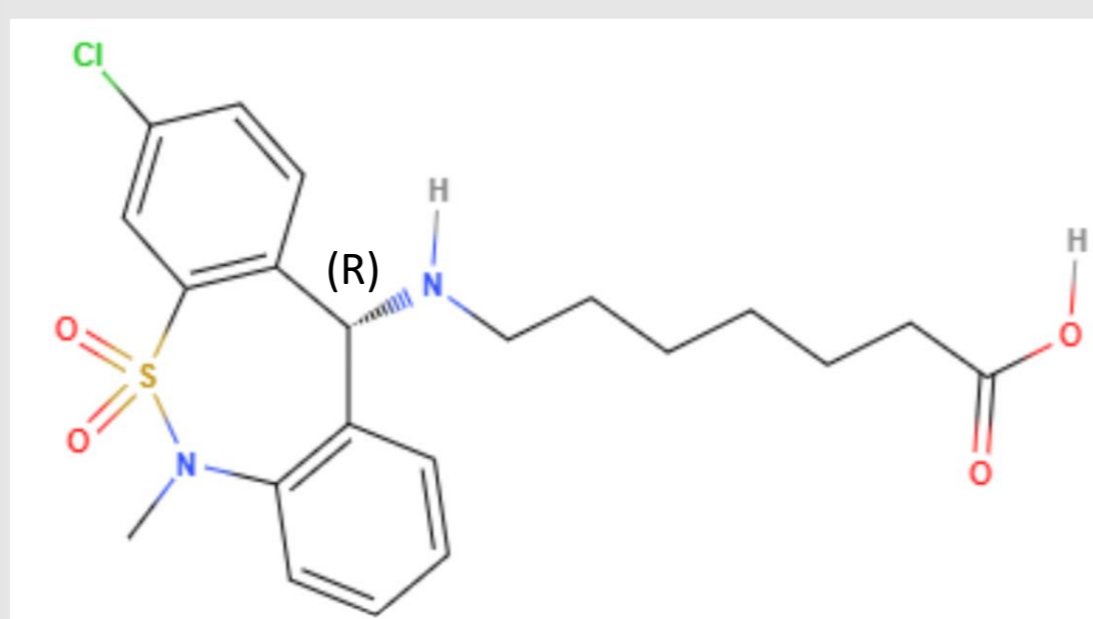
Juntamente com um grupo de pesquisa em síntese orgânica decidiu-se observar a redução da intensidade de emissão de fluorescência da proteína do soro bovino BSA (com cerca de 70% de semelhança do sequenciamento da análoga humana) ao adicionar a molécula ativa presente em drogas antidepressivas, a tianeptina, e seus ésteres derivados. Esse efeito, chamado de *fluorescence quenching*, pode ocorrer de dois modos, através do mecanismo estático ou dinâmico. Então, através da ferramenta de docking molecular pode-se ter uma base qualitativa da posição e da energia da interação para chegar à conclusão de qual mecanismo será predominante, objetivo deste projeto.

### Metodologia

Primeiramente, as moléculas foram construídas utilizando o GausView e otimizadas com o mínimo de energia através do Gaussian. A tianeptina para ser ativa possui conformação (R) no carbono assimétrico e, portanto, teve que ser levada em consideração.

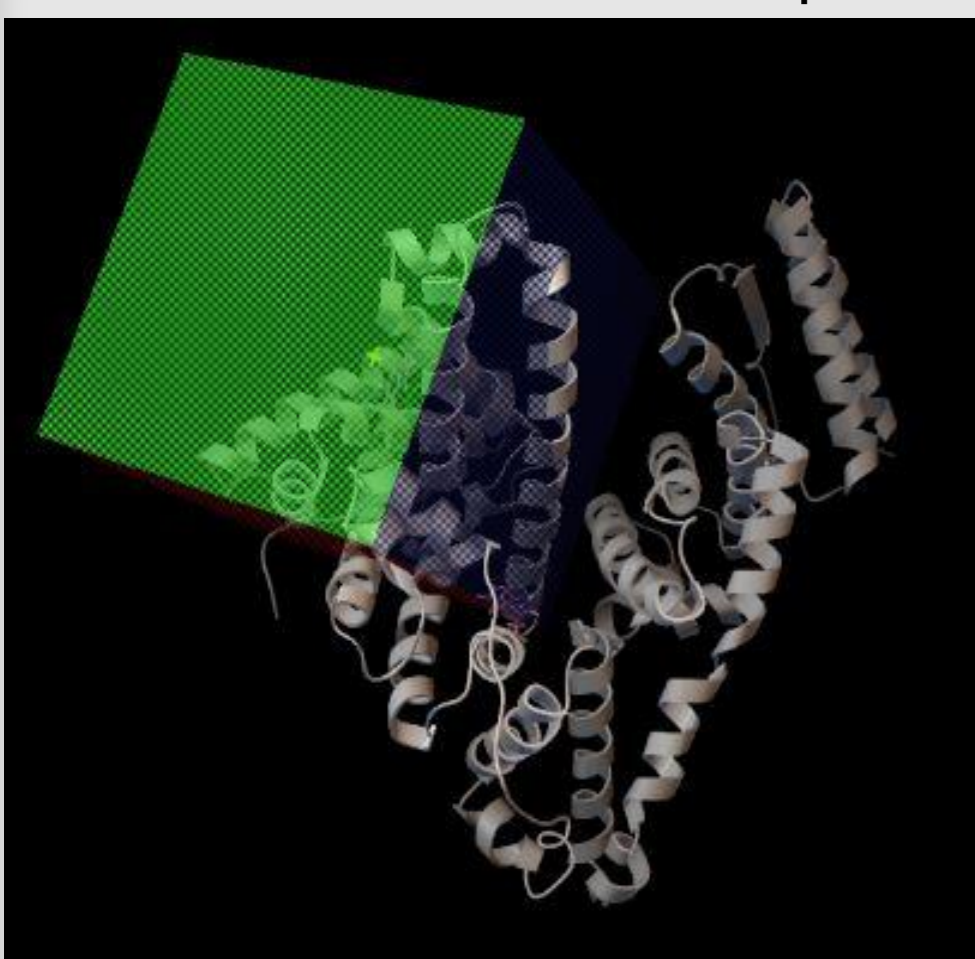


BSA

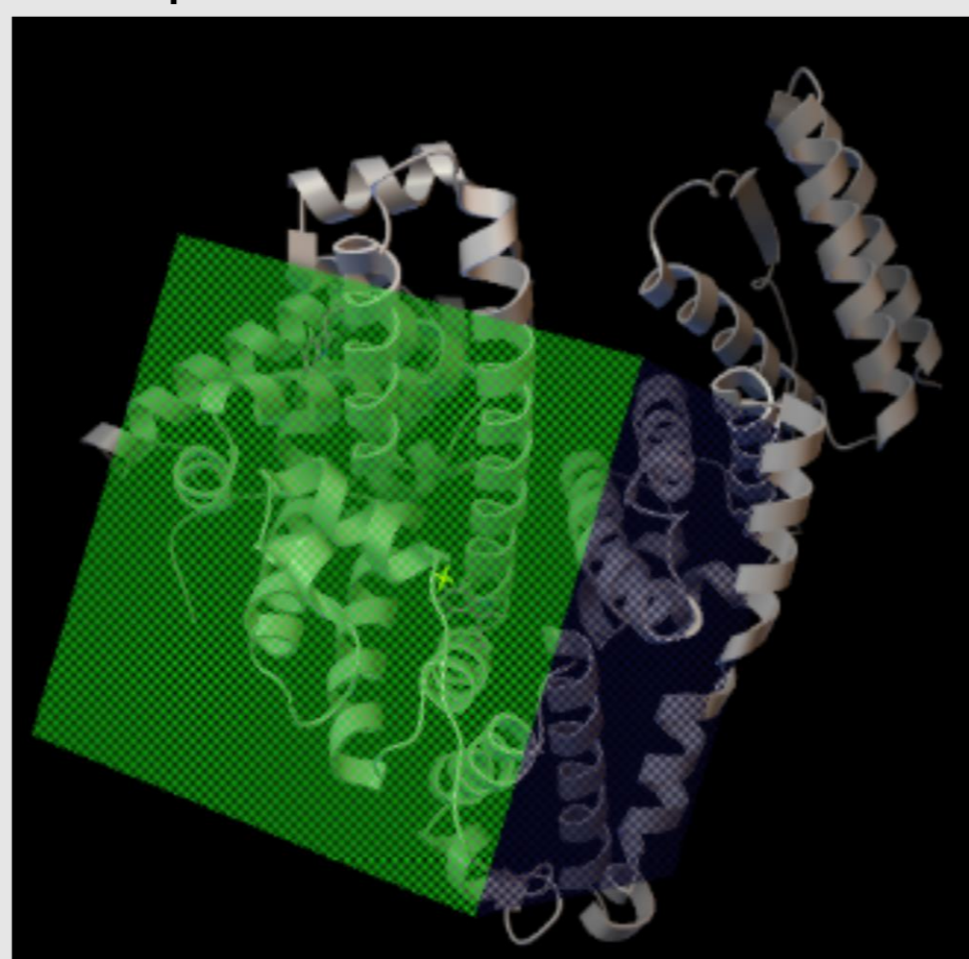


Tianeptina

Sabendo que na BSA a emissão de fluorescência é predominante nos resíduos triptofanos (TRP), mapeou-se então duas regiões cada uma contendo um dos dois TRP's presentes na proteína:



TRP134



TRP213

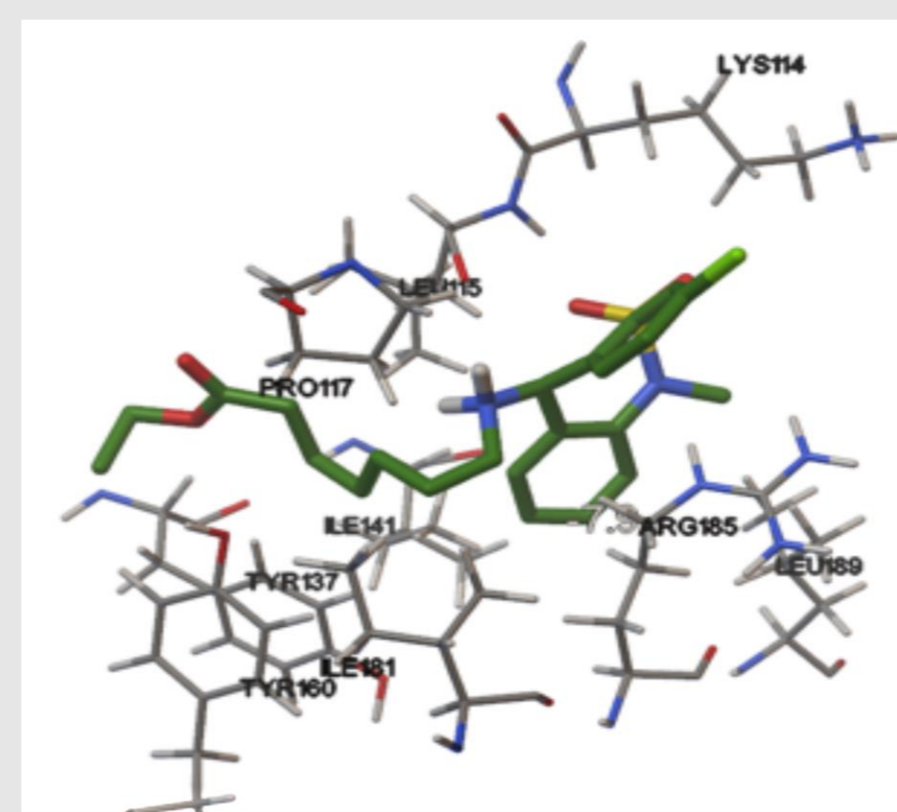
As simulações foram feitas através do AutoDockVina em triplicata para a tianeptina e seus ésteres derivados (trocando o H do ácido carboxílico por um radical R:  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-C_4H_9$ ,  $-C_5H_{11}$ ,  $-C_6H_{13}$ ,  $-C_7H_{15}$  e  $-C_8H_{13}$ ).

### Resultados

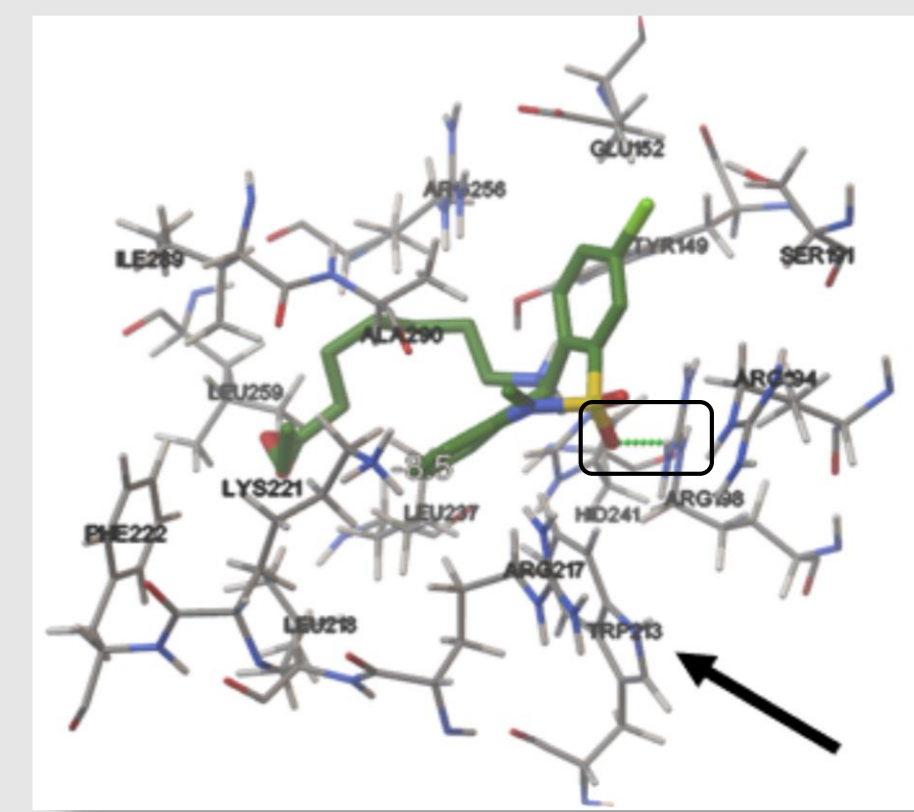
Como o AutoDockVina fornece uma estimativa da entalpia e uma razoável estimativa da entropia do sistema, pode-se assumir que os resultados tem alguma relação com a energia livre de Gibbs. Portanto foram escolhidos para análise os resultados com scores mais negativos.

Ligante	Score(kJ/mol)	
	TRP134	TRP213
H	-6.9	-8.6
CH <sub>3</sub>	-6.9	-9.0
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-7.9	-8.5
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-8.0	-8.3
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-7.2	-8.4
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	-7.9	-8.5
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-8.0	-8.4
C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	-7.8	-8.4

Como exemplo de análise, foi escolhida uma imagem detalhada da interação de um dos ligantes para cada região:



TRP134



TRP213

### Conclusões

Percebe-se que para a região do TRP213 os scores são, em conjunto, mais negativos em relação à região do TRP134. Também, pode-se destacar que na região do TRP213 há formação de ligação de hidrogênio, o que não ocorre na região do TRP134, isso torna a interação mais rígida e há a formação de um complexo proteína-ligante. Portanto, pode-se assumir que o mecanismo envolvido é predominantemente estático.

### Agradecimentos

Ao professor Paulo A. Netz na orientação do projeto, aos colegas do Laboratório de Química Teórica por toda ajuda e esclarecimento das dúvidas e aos órgãos responsáveis pelo evento.