

Docking de novos derivados do Ácido Kójico com potencial atividade Anti-tirosinase

Joyce Karen Lima Vale^a (PG), Nelson Alencar^b (PG), Tainá Barros^b (PG), Davi Brasil^a (PQ).

¹Laboratório de Modelagem Molecular e Materiais - Universidade Federal do Pará

²Laboratório de Planejamento de Desenvolvimento de Fármacos - Universidade Federal do Pará

joycelima@ufpa.br

Palavras Chave: *Docking*, Acoplamento molecular, Tirosinase, Ácido kójico, Tropolone, derivados

INTRODUÇÃO

A tirosinase (EC 1.14.18.1) é uma enzima binuclear que contém um cobre como cofator redox no seu sítio ativo, e através de reações de hidroxilação, (atividade monofenolase), oxidação (atividade difenolase), seguida de polimerização, forma melanina¹. A tirosinase, está envolvida tanto nos processos de escurecimento de frutos, quanto em mecanismos de neurodegeneração de Parkinson¹. O Ácido Kójico (AKJ) possui amplo perfil farmacológico, e é tido padrão positivo para tirosinase². Estes estudos ressaltam a importância do desenvolvimento de novos inibidores de tirosinase derivados do AKJ, pois, inúmeros compostos têm sido relatados, mas, a maioria não são potentes o suficiente, ou não possuem perfis terapêuticos adequados³.

MÉTODOS

Através do programa Molegro Virtual Docker (MVD®), foram realizados cálculos de energia de interação, do AKJ e 12 derivados, no sítio ativo da enzima tirosinase, utilizando o algoritmo MolDock ($E_{\text{Score}} = E_{\text{inter}} + E_{\text{intra}}$), onde E_{inter} é a energia de interação ligante-proteína e E_{intra} é a energia interna do ligante. A análise foi baseada no modelo cristalográfico da tirosinase tipo *Agaricus bisporus* (Data Bank Protein, código PDB: 2Y9X). A estrutura do Tropolone (OTR) foi submetida ao redocking e utilizada como guia para definir os parâmetros estruturais e validar a estratégia computacional no *docking* do AKJ e derivados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante as simulações observou-se que as orientações vinculativas e geometrias para o OTR acoplado no sítio ativo 2Y9X pode ser sobreposta e são consistentes com a estrutura de raios-X publicada⁴.

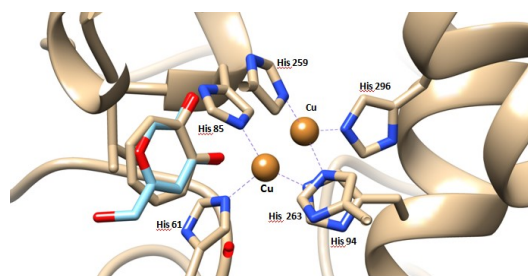


Figure 1. Docking molecular do AKJ no sítio ativo da tirosinase.

O AKJ e os 12 derivados testados foram ancorados na mesma região que o inibidor OTR. Esses resultados são consistentes com modelos obtidos para ancoragem em tirosinase de *A. bisporus*². Além disso, demonstraram boa afinidade com o sítio receptor e menor energia quando comparados ao inibidor (OTR: -57.478 kcal.mol⁻¹). Os derivados 2, 3, 8 e 9 demonstraram valores de MolDock Score (kcal.mol⁻¹) de -71.3983, -70.0027, -71.6849 e -72.6554, respectivamente. Estes resultados são corroborados por estudos anteriores que sugerem que a introdução de elementos eletronegativos pode contribuir para a ligação do possível inibidor à cadeia lateral da enzima⁵.

CONCLUSÕES

Os resultados das simulações de *Docking* foram satisfatórios. Os valores de energia obtidos sugerem que os derivados 2, 3, 8 e 9 podem ser potenciais candidatos a novos inibidores da tirosinase.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o auxílio financeiro dado pela CAPES.

¹Yang, M.H. Chen, C.M.J. Biosci. Bioeng. 2013.

² Saghiaie, M.; Res. in Pharm. Sci. 2013.

³ You, A.O. Zhou, J. Eur. J. Med. Chem. 2015.

⁴ Wangsa T. I. Henriette J. Biochem. 2011

⁵Noh, J-M; Bioorg. & Med. Chem. 2009.