

(BIOTECNOLOGIA E SAÚDE) ESTUDO COMPUTACIONAL DA REATIVIDADE DE UMA MOLÉCULA DE DITIOCARBAZATO E SUA INTERAÇÃO MOLECULAR COM ALBUMINA SÉRICA HUMANA (HSA)

Encontro Nacional dos Estudantes de Biotecnologia, 8ª edição, de 26/07/2021 a 30/07/2021

ISBN dos Anais: 978-65-89908-64-7

NEHME; Thaina Menegheti¹, GONÇALVES; Maria Eduarda Vilas Boas dos Santos², JÚNIOR; José Miguel³, MODOLO; Marcel Zicolau⁴, VIANA; Rommel Bezerra⁵

RESUMO

Ao longo dos últimos anos, a classe de moléculas ditiocarbazato têm sido amplamente estudados devido sua pronunciada atividade biológica como ação antimicrobiana, antimalárica, antivirais e anticancerígenas. Neste estudo, o foco será direcionado à molécula 5-hidroxi-3-metil-5-fenil-piraloquina-1-(S-benzilditiocarbazato), H₂bdtc, que tem demonstrado ser um agente eficiente contra a doença de Chagas. O composto H₂bdtc demonstrou ser três vezes mais eficaz que o Benzonidazol que é o medicamento de uso clínico para a doença de Chagas. Portanto, o objetivo deste estudo é apresentar uma análise computacional das propriedades eletrônicas do H₂bdtc por meio de cálculos químico quânticos voltados para a análise conformacional, o seu mecanismo de ciclização, a distribuição de carga por meio do mapa do potencial eletrostático (MEP) e a natureza de suas interações intramoleculares utilizando a Teoria Quântica dos Átomos e Moléculas (QTAIM). A interação molecular do composto H₂bdtc com a albumina sérica humana (HSA) foi estudada por meio de ancoragem molecular. Para os cálculos foi utilizado a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), onde foi aplicado o funcional PBE1PBE com as funções de base 6-31G(d,p). Os cálculos foram realizados no programa Gaussian09. O programa AIMALL foi utilizado para os cálculos da QTAIM. As simulações de ancoragem molecular foram realizadas no programa AUTODOCK. Para avaliar a cinética da reação de ciclização foi aplicado Teoria Canônica do Estado de Transição (cTST) na temperatura de 298.15K. A barreira de energia em 42 kcal mol⁻¹ e o tempo de meia-vida alto ($\gg 10^4$ s) apenas confirma a alta estabilidade da molécula cíclica na temperatura ambiente. A análise conformacional envolvendo o H₂bdtc na sua forma cíclica, cadeia aberta e os tautômeros na forma tiona e tiol indicaram grandes diferenças nos valores de energia relativa entre 11 e 25 kcal mol⁻¹ que também ressaltam a maior estabilidade da forma cíclica em comparação as demais. Por outro lado, os resultados de ancoragem molecular entre o ditiocarbazato e a HSA indicam dois principais sítios de ligação com pequenas diferenças nas energias de interação: nos resíduos TYR411 e TYR452. No entanto, o sítio do resíduo TYR411 indica ser o mais provável por ser o mais hidrofóbico e flexível, enquanto no sítio TYR452 a molécula ficaria mais exposta ao solvente. Agradecimentos: CENAPAD-SP, GridUNESP e CAPES

PALAVRAS-CHAVE: Docking, Teoria do Funcional da Densidade (DFT), cinética, reatividade

¹ Unifal - Universidade Federal de Alfenas - Instituto de Química, thainamene330@gmail.com

² Unifal - Universidade Federal de Alfenas - Instituto de Química, mariaeduarda.villasboas@hotmail.com

³ Unifal - Universidade Federal de Alfenas - Instituto de Química, jose.junior@sou.unifal-mg.edu.br

⁴ Unifal - Universidade Federal de Alfenas - Instituto de Química, marcelmodolo1@gmail.com

⁵ Unifal - Universidade Federal de Alfenas - Instituto de Química, rommel.b.viana@gmail.com