

# ESTUDO COMPUTACIONAL DAS INTERAÇÕES MOLECULARES ENTRE O SULFORAFANO E A ISOENZIMA PIRUVATO QUINASE M2 (PKM2).

Gleyciane Pires Canela da Silva Ramos<sup>1</sup> (IC), Luciana Scotti<sup>2</sup> (PQ), Marcus Tullius Scotti<sup>3</sup> (PQ), Hamilton Mitsugu Ishiki<sup>1\*</sup>.

\* hamilton@unoeste.br

<sup>1</sup>Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE – SP, <sup>2</sup>Hospital Acadêmico da Universidade Federal da Paraíba, Campus I – PB, <sup>3</sup>Universidade Federal da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Campus I – PB.

Palavras Chave: *Sulforafano, Câncer, Docking, PKM2*

## Abstract

Computer study of molecular interactions between sulphoraphane and the isoenzyme pyruvate kinase M2 (PKM2).

Several natural substances can be used to inhibit the tumor growth. The sulforaphane, for example, is a natural compound derived from broccoli/broccoli sprouts and can inhibited proliferation and induced apoptosis in cancer cells. However, the inhibition mechanism remain unclear. In this way, a molecular docking analysis were performed with the iGemDock v 2.1 software, employing the sulforaphane optimized geometry with four PDB enzymes, all considered essential for tumor growth. These studies suggested that the main interaction with sulforaphane occur with the isoenzyme PKM2, supporting the literature data. Additionally, the sulforaphane may be used as a lead molecule for the development of potent and selective PKM2 inhibitor for the cancer therapy.

## Introdução

Na natureza existem substâncias que são ingeridas na alimentação e que podem evitar alguns cânceros. Como exemplo, pode-se citar o brócolis, que possui o sulforafano, uma substância quimioprotetora. Entretanto, o mecanismo de sua ação ainda é desconhecido, sendo que alguns estudos na literatura indicam que a inibição deva ocorrer através da complexação com a isoenzima PKM2, essencial para a replicação das células tumorais. Deste modo, neste trabalho foi realizada a interação molecular entre a isoenzima PKM2 e o sulforafano através do *docking*.

## Resultados e Discussão

Após a otimização da geometria do sulforafano, através de cálculos *ab initio*, com o emprego do programa GAMESS, a mesma foi submetida ao estudo de docking com o emprego do software iGemDock v 2.1. As estruturas tridimensionais das proteínas foram extraídas do RCSB Protein Data Bank.

Na tentativa de verificar se a ligação do sulforafano ocorre apenas através da inibição da enzima PKM2 foram realizados os estudos de docking com várias proteínas, todas potenciais alvos para a inibição de algum tipo de tumor: PDB: **1T5A** – piruvato quinase muscular 2 (PKM2); PDB: **2BIM** – p53; PDB: **3BBB** – nucleotídeo difosfato quinase e PDB: **3E8N** – proteína quinase.

As energias calculadas para as interações entre o sulforafano e as enzimas estão apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Valores das energias obtidas no docking entre a molécula do sulforafano e as estruturas tridimensionais das diversas proteínas estudadas.

PDB ID	Energia
1T5A	-74,28
2BIM	-63,79
3BBB	-62,10
3E8N	-69,86

Pode-se notar que a melhor interação ocorre com a proteína PKM2 (PDB 1T5A), indicando que o sulforafano realmente deve interagir com esta proteína. Os resultados demonstram que no sítio de ligação o sulforafano interage com a lisina 433, serina 434, serina 519, treonina 432 e serina 519.

## Conclusões

Estes resultados indicam que a inibição do sulforafano deve realmente ocorrer através da inibição da enzima PKM2. Ao se conhecer o sítio ativo pode-se, em um passo seguinte, utilizar estas informações para se propor modificações estruturais ao sulforafano a fim de se aumentar a sua especificidade.

## Agradecimentos

UNOESTE e CNPq