

## Cálculos QM/MM ONIOM para a obtenção de informações sobre inibidores da toxina A da ricina (RTA)

Acassio Rocha-Santos (PG)<sup>1</sup>, Gerd Bruno Rocha (PQ)<sup>1</sup>

acassioroch@gmail.com

<sup>1</sup>Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB– Brasil.

Palavras-Chave: RTA, QM/MM ONIOM, Energias de Ligação.

### Introdução

A ricina é uma proteína citotóxica produzida na semente da mamona (*Ricinus communis*); pertence à família de proteínas inativadoras de ribossomos (tipo 2). Trata-se de uma das toxinas biológicas mais potentes conhecidas, sendo constituídas de duas subunidades, RTA e RTB, unidas por uma ponte de dissulfeto. A RTA (com 267 resíduos) é uma N-glicosidase que inativa ribossomos eucarióticos e a RTB (com 262 resíduos) é uma lectina responsável pela internalização do complexo RTA-RTB no citosol da célula [1]. Autoridades mundiais têm demonstrado preocupação em relação à toxicidade da ricina devido ao seu potencial uso como armas químicas por grupos terroristas. A ausência de medidas contra o envenenamento por ricina tem contribuído ainda mais para essas preocupações [1]. Desse modo, diversas abordagens de química teórica e computacional têm sido empregadas para obter informações acerca dos mecanismos de inibição da ricina, na qual a RTA é o principal alvo de candidatos a inibidores.

### Metodologia

Nesse trabalho, realizamos cálculos *single-point* das energias de ligação para seis estruturas do complexo RTA-ligante: RTA-19M (PDB: 4HUP), RTA-RS8 (PDB: 4HUO), RTA-ORB (PDB: 4ESI), RTA-1MX (PDB: 4MX1), RTA-JP2 (PDB: 3PX8) e RTA-JP3 (PDB: 3PX9) e comparamos os resultados com dados experimentais de  $IC_{50}$ . Todos os complexos foram relaxados e equilibrados através de simulações de DM [2], sendo que o último frame da trajetória foi utilizado para realização dos cálculos do  $\Delta E_{bind}$  através do método QM/MM ONIOM [3]. Para todos os cálculos, utilizamos os critérios padrão para cálculos QM/MM ONIOM [3] do programa Gaussian 09. Na parte QM da RTA e dos complexos RTA-ligante, foram utilizados os funcionais B3LYP [4],  $\omega$ B97X-D [5] (que inclui correções de dispersão DFT-D2) e funções de base 6-31+G(d). Na parte MM foi utilizado o campo de força universal UFF. A parte QM da proteína RTA (189 átomos), incluiu os seguintes resíduos: Glu-177, Arg-180 (importantes para a catálise enzimática), Tyr-80, Val-81, Gly-121 e Tyr-123 (importantes para a ligação e reconhecimento do sítio ativo) [1]. Além desses, incluímos os resíduos Asn-122, Ser-176, Asn-209, Gly-212 e Arg-213 que estão a cerca de 3,0 Å de distância de algum dos seis ligantes, produzindo interações do tipo ligação

de hidrogênio. As energias de ligação para os complexos RTA-ligante foram calculadas de acordo com a seguinte equação:

$$\Delta E_{bind} = \Delta E_{QM/MM}^{RTA-ligante} - (\Delta E_{QM}^{ligante} + \Delta E_{QM/MM}^{RTA})$$

### Resultados

**Tabela 1:** Energias de ligação,  $\Delta E_{bind}$  (em hartrees) para os seis complexos RTA-ligante obtidos através de cálculos single-point QM/MM ONIOM.

Complexo	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	$\Delta E_{bind}/$ B3LYP (au)	$\Delta E_{bind}/\omega$ B97X -D (au)
19M	15 (1)	-0,136 (1)	-0,230 (1)
RS8	20 (2)	-0,119 (2)	-0,202 (2)
ORB	70 (3)	-0,106 (3)	-0,178 (3)
1MX	209 (4)	-0,062 (6)	-0,130 (4)
JP2	230 (5)	-0,070 (4)	-0,129 (5)
JP3	380 (6)	-0,057 (5)	-0,088 (6)

Ao analisarmos os resultados da Tabela 1, verificamos que os cálculos *single-point* QM/MM ONIOM com o funcional B3LYP foram capazes de identificar os três melhores ligantes (19M, RS8 e ORB), apresentando uma correlação de 0,929 com os dados de  $IC_{50}$ . A única exceção foi o ligante 1MX que apresentou  $\Delta E_{(bind)}$  menor que com os ligantes JP2 e JP3. Quando mudamos o funcional B3LYP para o funcional  $\omega$ B97X-D, que inclui correções de dispersão DFT-D2, verificamos que correlação aumentou de 0,929 para 0,972. Além disso, os resultados obtidos com funcional  $\omega$ B97X-D classificaram corretamente todos os ligantes de acordo com dados de  $IC_{50}$ .

### Conclusões

Os cálculos das energias de ligação obtidas através de métodos QM/MM ONIOM apresentaram boas correlações com dados experimentais de  $IC_{50}$ , sendo que a performance é aumentada com a utilização de funcionais com correção de dispersão.

### Agradecimentos

Capes, Fapesq, CNPQ e NPAD-UFRN.

### Referências

- [1] Rocha-Santos, A. *et al.* ACS Omega **2021**, 6(13), 8764-8777.
- [2] Chaves, E. J. F. *et al.* JCIM **2018**, 58(6), 1205-1213.
- [3] Dapprich, S. *et al.* THEOCHEM **1999**, 461, 1-21.
- [4] Lee, C. *et al.* Phy. Rev. B **1998**, 37(2), 785.
- [5] Chai, J-D. *et al.* PCCP **2008**, 10(44), 6615-6620.