

TIOESTERES DERIVADOS DEL 2-SULFENILACETATO DE ETILO COMO INHIBIDORES DE UNA FOSFOLIPASA A₂ DE VENENO DE SERPIENTE

Isabel Cristina Henao Castañeda^a, Jaime Andrés Pereañez Jimenez^{a,b}, Aura María Muñoz López^a, Diana Carolina Muñoz Tamayo^a

^aPrograma de Ofidismo y Escorpionismo, Departamento de Farmacia, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Calle 67 N° 53-108 - Apartado Aéreo 1226, Medellín, Colombia. ihenao@farmacia.udea.edu.co

^bFacultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia. Medellín-Colombia.

Introducción

Las fosfolipasas A₂ (PLA₂) son enzimas comúnmente encontradas en venenos de serpientes y producen neurotoxicidad pre y/o postsináptica, miotoxicidad local y/o sistémica, anticoagulación, cardiotoxicidad, modulación de la agregación plaquetaria, actividades hemolítica, edematizante e hipotensora y daño directo en órganos como el riñón, pulmón e hígado.¹

Dado que los efectos locales causados por las PLA₂ son pobremente inhibidos por los antivenenos (único tratamiento disponible para el accidente ofídico), hemos decidido buscar inhibidores para el tratamiento complementario de mordeduras de serpiente. En un trabajo anterior encontramos que los benzoatos de tiobencilo inhiben las PLA₂ y por esta razón se realizó la síntesis de una nueva serie de tioésteres con solubilidad incrementada para hacer nuevos estudios de actividad *in vitro*.

Resultados

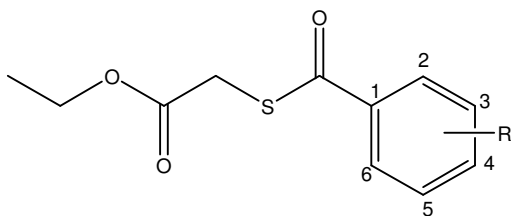


Figura 1: Estructura y numeración de los tioésteres derivados del 2-sulfenilacetato de etilo

Compuesto	R2	R3	R4	R5	R6	% Inhibición ^a	Afinidad Kcal/mol ^b
I	H	H	Cl	H	H	46,24±3,66	-6,7
II	H	NO ₂	H	H	H	45,89±4,54	-7,1
III	H	H	NO ₂	H	H	31,92±4,21	-6,8

^a Media \pm SEM de cuatro ensayos independientes. Ensayo usando el sustrato monodisperso 4-nitro-3-octanoiloxi ácido benzóico,

^cDocking Molecular usando Autodock Vina

[(4-clorobenzoil)sulfenil]acetato de etilo (I), [(3-nitrobenzoil)sulfenil]acetato de etilo (II), [(4-nitrobenzoil)sulfenil]acetato de etilo (III) fueron obtenidos como describieron Jios y colaboradores² y fueron completamente caracterizados utilizando RMN de ¹H y ¹³C, infrarojo y espectrometría de masas.

La purificación de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) del veneno de la serpiente cascabel *Crotalus durissus cumanensis*, fue llevada a cabo como describieron Pereañez y colaboradores³. Los estudios de inhibición fueron realizados preincubando (30 minutos a 37 °C) 40 microgramos de PLA₂ con 50 μ M de cada compuesto, siguiendo la metodología descrita por Pereañez y colaboradores⁴. Los estudios de docking fueron realizados en el programa Autocock Vina⁵. Para esto la estructura de los compuestos fue minimizada con GAUSSIAN 09⁶, usando B3LYP/6-31+G**. La estructura de la enzima fue extraída del PDB (2QOG, cadena B).

Conclusiones

Los tioésteres derivados del 2-sulfenilacetato de etilo presentan una disminución de la actividad enzimática de la PLA₂, aunque los estudios de docking sugieren que todos los compuestos se unen a la His48 del sitio activo por medio de un puente de hidrogeno y adicionalmente, los compuestos I y III se unen a la Gly30, de tal modo que es posible que desestabilicen el enlace de coordinación entre el calcio y este residuo para inhibir la acción de la fosfolipasa A₂

Referencias

¹ Kini, R.M., 2003. Excitement ahead: structure, function and mechanism of snake venom phospholipase A₂ enzymes. *Toxicon*. 42, 827-840.

² Jios JL, Kirin SI, Weyhermüller T, Metzler-Nolte N, DellaVédova CO. Synthesis, structural and spectroscopy study of aromatic thioester compounds. *J. Mol. Struct.* 2006; Dec; 825(1-3): 53-59.

³ Pereañez JA, Núñez V, Huancahuire-Vega S, Marangoni S, Ponce-Soto LA. Biochemical and biological characterization of a PLA2 from crotoxin complex of *Crotalus durissus cumanensis*. *Toxicon*. 2009; Apr; 53(5):534-42.

⁴ Pereañez JA, Núñez V, Patiño AC. Inhibitory effects of bile acids on enzymatic and pharmacological activities of a snake venom phospholipase A2 from group IIA. *Protein J*. 2011 Apr;30(4):253-61.

⁵ O. Trott, A. J. Olson, AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *Journal of Computational chemistry* 31 (2010)455-461

⁶ Frisch MJ, Trucks, GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb, MA, Cheeseman JR. Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.