

Estudo Cristalográfico e de docking de um composto de Te (IV).

Stella Hernandez Maganhi¹(PG)*, Mauricio Vega-Tejido^{1,4}(PQ), Julio Zukerman-Schpector(PQ)¹, Rodrigo L.O.R. Cunha², João V. Comasseto³, Ignez Caracelli⁴ (PQ)
stella_maganhi@yahoo.com.br

¹LaCrEMM - Departamento de Química, UFSCar, São Carlos-SP.

²Departamento de Biofísica - UNIFESP, SP

³Instituto de Química – USP, São Paulo - SP

⁴BioMat - Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru-SP

Palavras Chave: Composto de Te (IV), docking, Catepsina B.

Introdução

A presença da enzima lisossomal Catepsina B na membrana plasmática resulta em dissolução focal de proteínas da matriz extracelular e permite desta forma, a invasão de células tumorais. Por esse motivo, a procura por agentes inibidores de este tipo de proteases se reveste de grande importância, uma vez que os mesmos podem ser aplicados no tratamento do câncer, retardando a invasão e o espalhamento das células tumorais.

Compostos de Te (IV) tem sido recentemente estudados com esta finalidade¹.

Neste trabalho é apresentada a estrutura cristalográfica de uma telurooxetana e o estudo de docking da mesma no sítio ativo da Catepsina B humana.

Resultados e Discussão

A estrutura do composto de Te (IV) em estudo foi determinada por difração de raio X e a posição dos hidrogênios foram otimizadas². O desenho da molécula é mostrado na figura 1.

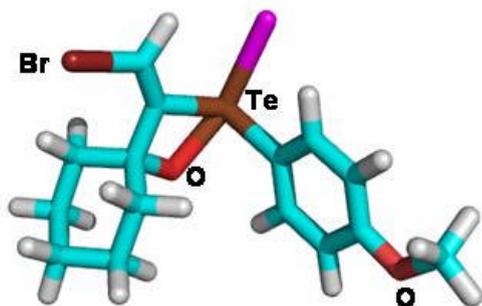
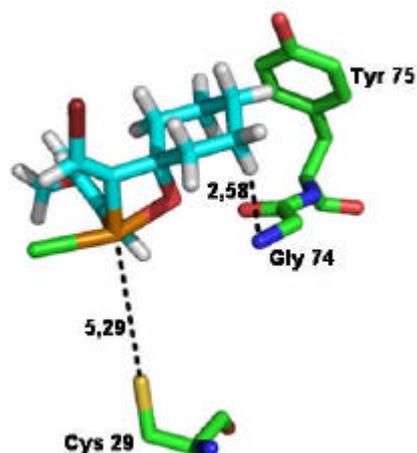


Figura 1. Estrutura cristalográfica de uma Telurooxetana

A estrutura tridimensional da Catepsina B selecionada foi a de código-PDB³ 1gmy. O método de docking utilizado foi o semi-rígido utilizando-se o programa GOLD⁴, baseado em algoritmos genéticos. A análise primária dos resultados foi feita levando-se em consideração como critério um elevado número de repetições da orientação global do ligante no sítio ativo sendo selecionado aquele de maior score; em

31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

seguida, um novo cálculo de docking de ajuste foi realizado utilizando-se a orientação obtida anteriormente⁵. Os resultados obtidos de docking mostram um posicionamento favorável do ligante no sítio ativo para a formação de uma ligação covalente entre o átomo de Te e o S da Cys29 (figura 2). Além disso, outras interações foram observadas indicando a estabilidade do complexo.



Figura

2. Interação entre a molécula e a proteína

Conclusões

Os resultados de docking mostram um posicionamento altamente favorável do composto em estudo no sítio ativo. A partir destes resultados possível o planejamento de novos inibidores da família das telurooxetanas em função das interações encontradas com o resíduo do sítio ativo da catepsina B estudada.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES

¹ Cunha, L.O.R.;Urano M. E; Chagas J. R.; Almeida P. C.; Bincoletto C.; Tersariol I. L. S.; Comasseto J. V., *Bioorganic & Medicinal Chem. Let.*, **2005**, 15, 755-760.

² Vega-Tejido, M; Zukerman-Schpector, J.; Ventura, O.N.; Camillo, R. L.; Caracelli, I. Guadagnin, R. C.; Braga, A. L.; Silveira, C. C. Z. *Kristallogr.*, **2004**, 219, 652-658

³ Protein Data Bank.

<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

⁴ Hartshorn M. J., Verdonk M. L., Chessari G., Brewerton S. C., Mooij W. T. M., Mortenson P. N., Murray C. W., *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 726-741.

⁵ Cunha, L.O.R.; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Comasseto J.V., *Journal of Organometallic Chem.*, **2006**, 691, 4807-4815.