Estudos de Modelagem Molecular e Planejamento Estrutural de Novos Inibidores da Enzima IKK-β

Carolina M. Avila[1,2] (PG)[*], Nelilma C. Romeiro [1,3] (PQ), Carlos M. R. Sant'Anna [4] (PQ)
Eliezer J. Barreiro[1,2] (PQ) e Carlos A. M. Fraga[1,2] (PQ)

[1] *Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 68023, 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.* [2] *Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, ICB, UFRJ.* [3] *Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, UFRJ.* [4] *Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 23890-000, Seropédica, RJ, Brasil.*

Palavras Chave: *Inflamação, IKK, Ancoramento Molecular*

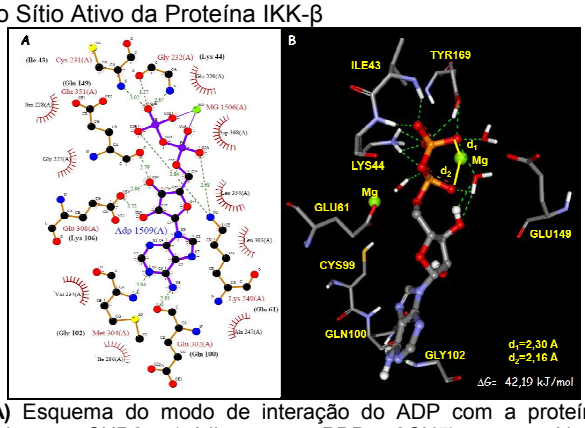
Introdução

O NFκB é um fator de transcrição envolvido na indução de respostas auto-imunes e inflamatórias, assim como na regulação da apoptose[1]. A ativação celular pelas citocinas pro-inflamatórias, *e.g.* interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) disparam a ativação da quinase kappa B (IKK-β), que fosforila as proteínas IκB, resultando na sua degradação e na liberação de NF-κB no citoplasma[2]. A inibição de IKK-β resulta no controle da liberação do NF-κB, representando um alvo interessante para o tratamento das doenças inflamatórias crônicas[2]. Dessa forma, a busca por novos inibidores de IKK-β com alta atividade antiinflamatória vem se constituindo numa abordagem atraente na busca de novos fármacos antiinflamatórios, demandando um conhecimento aprofundado das interações necessárias para o reconhecimento do ligante pelo biorreceptor. Destacam-se, nessa área, os estudos de modelagem comparativa e ancoramento molecular que orientam as modificações moleculares necessárias à otimização das propriedades farmacológicas de compostos-protótipos e auxiliam no planejamento racional de candidatos a fármacos. Neste contexto, descrevemos nesta comunicação um modelo tridimensional da enzima IKK-β e estudos iniciais de ancoramento molecular visando compreender as razões moleculares da interação com seu inibidor endógeno, o ADP, e utilizar essa ferramenta para o planejamento de novos inibidores que apresentem propriedades antiinflamatórias.

Resultados e Discussão

A estrutura cristalográfica da proteína IKK-β não está disponível. Sua estrutura tridimensional foi obtida por modelagem comparativa da quinase CHK2 (código no PDB 2CN5[3]) com o programa Swiss Model[4] para Windows. A proteína foi analisada no programa Procheck v.3.5.4[5] apresentando 85% de aminoácidos em regiões favoráveis. Na **Figura 1** está representado o ancoramento molecular, feito no programa GOLD 3.0[6], do inibidor endógeno ADP no sítio ativo da proteína. IKK-β, mostrando a interação com resíduos importantes para a atividade catalítica da enzima, *e.g.* Lys44, Ile43, Gly102[7].

Figura 1. Representação do Modo de Interação do ADP no Sítio Ativo da Proteína IKK-β



(A) Esquema do modo de interação do ADP com a proteína quinase CHD2 (código no PDB 2CN5) e resíduos correspondentes na seqüência de aminoácidos da proteína IKK-β. Dados obtidos do cristal da CHK2. **(B)** Inspeção visual do modo de interação do ADP no sítio ativo do modelo de homologia da proteína IKK-β. Complexo obtido com o método de ancoramento molecular.

Conclusões

O modelo tridimensional da proteína IKK-β nos auxiliou no entendimento das razões moleculares da interação do inibidor endógeno (ADP) com a enzima. Através dos estudos de ancoramento molecular foi possível observar quais resíduos são importantes para esta interação, destacando-se Lys44, Ile43, Gly102. Dessa forma, esta ferramenta será explorada no planejamento de novos candidatos a ligantes da proteína IKK-β.

Agradecimentos

CNPq (#563191/2008-2), IM-INOFAR, FAPERJ, FUJB, FINEP

[1]Baldwin, A. S. *et al.* (1996) *Annu. Rev. Immunol., 14*, 649; [2]Zandi, E. *et al.* (1998) *Sci., 281*, 1360; [3]Oliver, A. W. *et al.* (2006) *Embo J., 25*, 3179; [4]Schwede, T. *et al.* (2003) *Nucl. Acids Res.*, 31, 3381. [5] Laskowski R.A. *et al.* (1993) *J. Appl. Cryst.*, 26, 283-291. [6]Verdonk, M. L. *et al.* (2003) *Prot.*,52, 609. [7]Mercurio, F. *et al.* (1997) *Sci.*, 278, 860-866.