

Docking Manual e Automático de Derivados do *mio*-Inositol em Lipase B de *Candida antarctica* (CaLB)

Marcos Vinicius Toledo e Silva ^{*1,2 (IC)}, Rafael Silva Assumpção ^{2 (PG)}, Magaly Girão Albuquerque ^{*2 (PQ)}, Ângelo Amaro Theodoro da Silva ^{3 (PG)}, Alessandro Bolis Costa Simas ^{3 (PQ)}, Aline Gomes Cunha ^{2 (PG)}, Rodrigo Volcan Almeida ^{2 (PQ)}, Denise Maria Guimarães Freire ^{2 (PQ)}, Carlos Rangel Rodrigues ^{1 (PQ)}, Helena Carla Castro ^{4 (PQ)}, Ricardo Bicca de Alencastro ^{2 (PQ)} magaly@iq.ufrj.br

1) Faculdade de Farmácia – UFRJ 2) Instituto de Química – UFRJ 3) NPPN – UFRJ 4) Instituto de Biologia – UFF

Palavras-Chave: Modelagem Molecular, Docking, Resolução Óptica, Lipase, *Candida antarctica*, CaLB

Introdução

Inositóis, incluindo o *mio*-inositol, são polióis cíclicos precursores de moléculas que participam de processos biológicos vitais em diversos organismos ^[1]. A diferença no metabolismo do *mio*-inositol no *Trypanosoma cruzi* (agente etiológico da doença de Chagas) e no hospedeiro humano, por exemplo, tem sido explorada no planejamento e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, seletivos contra enzimas-alvo do parasita ^[2].

Apesar de inúmeras metodologias ^[3] terem sido desenvolvidas para a síntese de derivados do *mio*-inositol, a síntese quiral, empregando lipases para a resolução óptica ^[4], ainda é pouco explorada. Desta forma, o objetivo deste trabalho é avaliar possíveis substratos de derivados do *mio*-inositol, frente à enzima lipase B de *Candida antarctica* (CaLB), usando técnicas de modelagem molecular.

Resultados e Discussão

A estrutura tridimensional (3D) do complexo T80-CaLB (1LBT), obtida por cristalografia de raios-X e disponível no *Protein Data Bank* (PDB), foi usada como referência para a construção dos complexos ligante-enzima (L-E). A estrutura da enzima (CaLB) foi modificada pela acetilação do resíduo de aminoácido catalítico (Ser105), usando o programa HyperChem 7.5 (Hypercube, Inc.). As estruturas dos ligantes (derivados do *mio*-inositol, Fig.1) foram construídas e otimizadas no mesmo programa, usando o campo de força MM+.

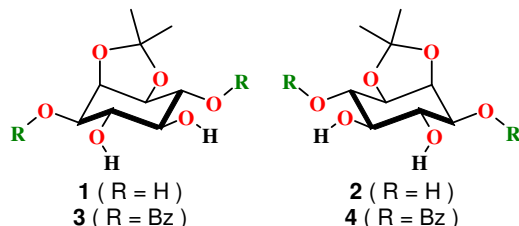


Figura 1. Estruturas dos derivados do *mio*-inositol.

No *docking* manual, o T80 foi substituído por cada um dos ligantes, usando o programa HyperChem, enquanto que no *docking* automático, o programa Molegro Virtual Docker (MolDock). Após a etapa de *docking* (manual e automático), as geometrias dos complexos foram otimizadas em etapas sucessivas, usando o campo de força MM+ (HyperChem).

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

As energias de complexação (E_{Comp}) foram calculadas de acordo com a Equação 1:

$$E_{Comp} = E_{[L-E]} - (E_{[E]} + E_{[L]}) \quad (Eq.1)$$

Na Eq.1, $E_{[L-E]}$ corresponde à energia do complexo L-E, enquanto que $E_{[L]}$ e $E_{[E]}$, às energias do ligante e da enzima isolados.

Como pode ser observado na Tabela 1, os ligantes **3** e **4** são os que formam os complexos mais estáveis com a CaLB, independente do *docking* ter sido manual ou automático.

Como estes ligantes correspondem aqueles protegidos por grupamento benzila (Bn), a maior estabilidade observada pode ser devida a uma melhor interação de van der Waals deste grupo mais volumoso com a enzima.

Considerando o par de enantiômeros **3** e **4**, o isômero **3** é o que forma o complexo mais estável, em ambas as metodologias de *docking*, porém, a diferença de energia é relativamente pequena (c.a. 2 kcal/mol).

Tabela 1. Energias de complexação (E_{Comp}) (kcal/mol) dos ligantes derivados do *mio*-inositol com a CaLB após *docking* manual e automático (MolDock).

Ligante	E_{Comp} Manual	E_{Comp} MolDock
1	-23,56	-31,25
2	-29,31	-27,50
3	-48,14	-54,79
4	-46,00	-52,27

Adicionalmente, em ensaio bioquímico preliminar, a CaLB comercial imobilizada foi capaz de mono-acetilar a mistura racêmica de **3** e **4**, na presença de acetato de etila.

Conclusões

A metodologia empregada foi capaz de prever os melhores substratos derivados do *mio*-inositol frente à CaLB, justificando o uso desta técnica na proposta de novos compostos como substratos desta enzima.

Agradecimentos

*** FAPERJ *** CNPq *** CAPES ***

[1] Potter, B.V.L.; Lamp, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1933.

[2] Oliveira, M.M.; Einicker-Lamas, M. *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2000**, 72, 413.

[3] Sureshan, K.M.; et al. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4477.

[4] Laumen, K.; Ghisalba, O. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 68, 1374.