

Modelagem computacional e estudo da formação do complexo fukugetina-catepsina G

Mirele Bastos¹ (IC)*, Marcelo H. dos Santos² (PQ), Ihosvany Camps¹ (PQ). mirelebastos@hotmail.com

¹ Laboratório de Cristalografia. Universidade Federal de Alfenas. Unifal-MG

² Laboratório de Fito Química Medicinal LFQM. Universidade Federal de Alfenas. Unifal-MG

Fukugetina, catepsina G, modelagem molecular, docking molecular.

Introdução

O objetivo deste trabalho é o estudo da formação do complexo fukugetina-catepsina G no intuito de analisar as propriedades inibitórias da fukugetina.

A fukugetina (ou morelloflavona) é um biflavonóide isolado da planta *Garcinia Brasiliensis*, de nome popular *Bacupari*, onde se encontra em maior abundância nas folhas. É conhecido na cultura popular que a bacupari tem efeitos analgésicos e antiinflamatórios e é utilizada no tratamento de doenças urinárias e tumores. Na figura 1 aparece a estrutura da fukugetina determinada a partir da difração de raios X.

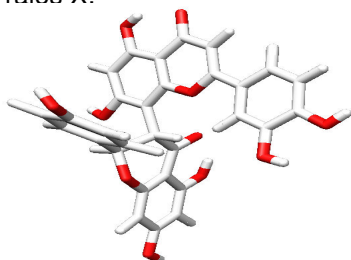


Figura 1. Molécula da fukugetina

A Catepsina-G (CatG) é uma proteína liso-somática da família das serinoproteases. Ela se encontra presente nas granulações azurofílicas dos leucócitos polimorfonucleares^{1,2}. Esta envolvida com a degradação de corpos estranhos ao organismo e nos tecidos lesionados delimitados por vesículas do tipo fagossomal durante a resposta inflamatória³. A CatG é um alvo importante no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

A chave para a compreensão da estrutura enzimática, de suas funções e, das interações estabelecidas entre ligantes (drogas inibidoras) e os resíduos de aminoácidos do sítio ativo das enzimas é a modelagem molecular. Os estudos de *docking* permitem avaliar interações como ligações de hidrogênio, que na enzima são extremamente importantes⁴. Neste trabalho foi utilizada a estrutura da CatG obtida do *Protein Data Bank* (código 1CGH⁵, figura 2). Para realizarmos os estudos de *docking* molecular foi utilizado o software Molegro⁶. Finalmente, no intuito de termos uma compreensão melhor dos mecanismos de ligação entre a fukugetina e a CatG, assim como ter valores mais precisos das energias de interação, foi utilizado o MOPAC2009⁷ para a realização de cálculos semi-empíricos utilizando a técnica de escalonamento linear MOZYME.



Figura 2- Estrutura da catepsina G

Resultados e Discussão

Na tabela 1 aparece um comparativo apresentando as energias de ligação das 3 melhores poses e do inibidor. Como podemos ver, a melhor pose obtida tem uma energia de ligação -111,55, sendo menor que a do inibidor. Isto mostra a fukugetina como um potencial inibidor da atividade da catepsina G.

Tabela 1. Melhores poses da Fukugetina e do inibidor

Pose	1	2	3	Inibidor
Energia KJ/mol	-111,55	-108,22	-103,13	-84,46

Conclusões

Neste trabalho foram realizados estudos de *docking* molecular e cálculos semi-empíricos para estudar a formação do complexo fukugetina-catepsina G. Os resultados mostraram que a fukugetina apresenta potencial inibitório perante a atividade da CatG e a destaca como possível inibidor de outras proteínas da família das serinoproteases.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Unifal-MG, à FAPEMIG e ao CNPq pelo apoio recebido.

¹Baggiolini, M.; Bretz, U.; Dewald, B.; Feigenson, M.E.; Agents Actions **1978**, 8, 3-10.

²Barrett, A.J.; Methods Enzymol. **1981**, 80, 561-565.

³Watorek, W.; Farley, D.; Salvesen, G.; Travis, J.; Adv. Exp. Med. Biol. **1988**, 240, 23-31.

⁴Schwede, T.; Peitsch, M.; Computational Structural Biology. Methods and Applications. World Scientific. **2008**.

⁵Hof, P.; Mayr, I.; Huber, R.; Korzus, E.; Potempa, J.; Travis, J.; Powers, J.C.; Bode, W.; EMBOJ., **1996**, 15, 5481-5491.

⁶Thomsen, R.; Christensen, M.H.; MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking, J. Med. Chem., **2006**, 49(11), 3315 – 3321.

⁷MOPAC2009, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, HTTP://OpenMOPAC.net, **2008**.