

Estudos de docking aplicados à inibição da Catepsina B por compostos do tipo TeCl_2R_2

Camila Ramalho Bonturi^{1*}(IC), Sarah El Chamy Maluf¹(IC), Anderson Prestes¹(IC),
Mauricio Angel Vega-Tejido²(PD); camilabonturi@fc.unesp.br

¹Curso de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru-SP. ²BioMat - Departamento de Física, Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru-SP.

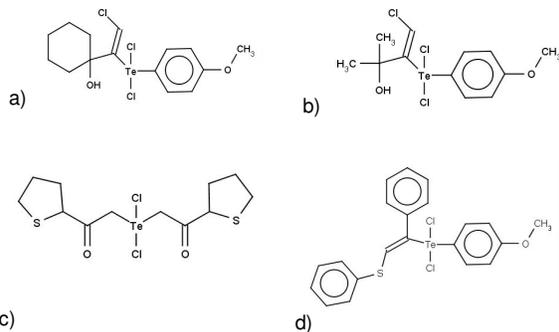
Palavras Chave: *docking*, cisteino-protease, catepsina B, telúrio.

Introdução

A catepsina B (**CatB**) é uma cisteino-protease cuja atividade proteolítica é essencial para o funcionamento normal das células, entretanto esse mecanismo deve ser mantido sob controle para evitar excessiva degradação protéica, a qual pode derivar em doenças degenerativas, como artrose, osteoporose, câncer e Alzheimer¹. Recentemente Cunha *et al.*² mostraram que haletos orgânicos de Te(IV) são potentes inibidores da **CatB** humana. O objetivo deste trabalho é a modelagem teórica dos complexos de inibição de 4 compostos do tipo TeCl_2R_2 com **CatB**.

Resultados e Discussão

Para os estudos de *docking* foi utilizada a estrutura cristalográfica da **CatB** depositada no Protein Data Bank (**PDB**)³, com o código **2dcd**⁴. A estrutura dos quatro ligantes (Esquema 1) foi obtida do Cambridge Structural Database (**CSD**)⁵; códigos: ASEHUB01, HOFKES, IBIFIJ e TELJUP. A estrutura destes compostos foi padronizada por otimização de geometria utilizando o funcional híbrido B3LYP com funções de base de Ahlrichs e ECP de Hay & Wadt para Te; 6-31G* para Cl; D95 para C, O e H (Vega *et al.*⁶).



Esquema 1 - Estrutura química dos 4 ligantes com os códigos do CSD: a) ASEHUB01, b) HOFKES, c) IBIFIJ e d) TELJUP.

Quatro estudos de *docking* foram realizados com cada ligante. Um *constraint* para a distância Te-S da Cys29 foi utilizada para auxiliar a orientação na busca dos complexos. Os cálculos foram submetidos à análise gráfica e numérica do escore

de ajuste (energia). A partir de cada cálculo foram obtidos 20 *outputs* dentre os quais foi feita a seleção de um complexo representativo de cada ligante da série; dados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de escore de ajuste (kcal/mol) do complexo selecionado, média, desvio padrão e distância Te-S.

Ligante	Selec	Média	DesvPad	Te-S
ASEHUB01	36,70	34,75	1,77	3,83
HOFKES	31,88	29,52	1,76	3,49
IBIFIJ	46,69	43,82	1,57	3,52
TELJUP	41,18	39,51	1,09	4,27

Conclusões

Os resultados sugerem IBIFIJ como o ligante mais favorável para que ocorra a ligação covalente entre o S da Cys29 e o Te do composto, sendo a sequência de valores IBIFIJ > TELJUP > ASEHUB > HOFKES. A distância Te-S é um pouco maior para TELJUP, o ligante mais volumoso. No entanto, segundo os resultados os 4 ligantes parecem ter boas chances de serem inibidores da CatB.

Agradecimentos

À FAPESP (06/56078-4; 09/52189-4, 09/52188-8, 07/52734-7), ao CNPq (473265/2008-7), CENAPAD-SP e Prof.Dr. Julio Zukerman-Schpector

¹Lecaille, F.; Kaleta, J. e Bröme, D.; Chem. Rev. (2002), 102(12): 4459.

²Cunha, R.L.O.R.; Urano, M.E.; Chagas, J.R., Almeida, P.C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I.L.S. e Comasseto, J.V.; Bioorg. Med. Chem. Lett. (2005) 15: 755

³Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/Welcomedo>.

⁴Watanabe, D., Yamamoto, A., Matsumoto, K., Murata, M., Kitamura, K., Tomoo, K., Ishida, T.; J. Mol. Biol. (2006) 362:269.

⁵Allen, F.H., Acta Crystallogr. (2002) B58: 380.

⁶Vega-Tejido, M.A.; Zukerman-Schpector, J.; Ventura, O.N.; Camillo, R.L.; Caracelli I.; Guadagnin, R.C.; Braga, A.L. e Silveira, C.C.; Z. Kristallogr. (2004) 219: 652.