XIV Salão Iniciação Científica da PUCRS

Validação De Protocolo De Docagem Molecular Para A Enzima CDK5

Andrea Gomes Tavanti², Walter F. de Azevedo Jr.¹ (orientador)

¹Faculdade de Biociências, PUCRS, Av. Ipiranga, 6681 - Partenon - Porto Alegre/RS - CEP: 90619-900; ² Instituto de Biociência, UFRGS, Av. Paulo Gama, 110 - Bairro Farroupilha - Porto Alegre - Rio Grande do Sul CEP: 90040-060.

Resumo

Quinase dependente de ciclina 5 (CDK5) é uma enzima expressa predominantemente no sistema nervoso central (SNC). Essa enzima desempenha um papel chave no desenvolvimento normal do SNC regulando diversas funções. Muitas delas ocorrem através de fosforilação de substratos, incluindo as proteínas do citoesqueleto, proteínas sinápticas e fatores de transcrição. O defeito na atividade da CDK5 é destrutivo para o SNC, a sua hiperativação é tóxica para os neurônios, através da fosforilação anormal de alguns substratos, fator que está relacionado à morte celular na Doença de Alzheimer (DA). Tendo em vista a importância do uso de inibidores para se obter controle sobre a atividade da CDK5, torna-se importante a validação de protocolos de docagem molecular para posterior utilização em simulações *in silico* para a descoberta de novos potenciais supressores da atividade enzimática. A primeira fase de validação de protocolo de docagem molecular é focada na seleção de um protocolo de encaixe do ligante na enzima, nessa fase foram usados diferentes algoritmos visando encontrar um em que a posição do ligante na enzima achada pelo programa tenha uma diferença de distância de RMSD <2,0 Å da posição já conhecida da estrutura cristalográfica. Dos 16 protocolos testados, o de número 10 foi selecionado como melhor, sendo o algoritmo usado o MolDock (Simplex Evolution) SE; na fase 2, foi selecionado um banco de dados com mais de 2000 moléculas e dentro dele 50 delas são conhecidas como inibidores da CDK5. Após, ocorreram as simulações de encaixe na enzima para cada ligante presente no banco de dados selecionado, usando o protocolo refinado na fase 1, dessa simulação foram passadas para uma tabela os ligantes com as 420 melhores energias de interação e com esses dados analisaram-se quais desses são de fato inibidores da enzima. Usamos então os números encontrados para calcular os fatores de enriquecimento e verificar se nosso protocolo foi efetivo; a pesquisa encontra-se atualmente na fase 3, onde através do banco de dados *The Binding Database* organizamos uma tabela com informações cinéticas de 320 inibidores conhecidos para a CDK5, as informações cinéticas são Ic_{50} , K_i e K_d . Também armazenam-se os arquivos em formato SDF dos ligantes para futura aplicação do protocolo refinado na fase 1 para que quando se obtiver os resultados, seja feita uma comparação com a literatura e possa se chegar a conclusão de se é um protocolo válido e efetivo de docagem molecular para a CDK5.

Palavras-chave

Docagem; CDK5; Fármaco; Bioinformática; MVD