

Docagem molecular e método *de novo* aplicados as neolignanas como inibidoras da enzima purina nucleosídeo fosforilase de *S. mansoni*

Fábio J. B. Cardoso^{1*} (PG), Fábio A. Molfetta¹ (PQ), Lourivaldo S. Santos¹ (PQ)

¹Laboratório de Modelagem Molecular-Universidade Federal do Pará *fabiojbcardoso@gmail.com

Palavras Chave: Esquistossomose, neolignanas, purina nucleosídeo fosforilase, docagem molecular.

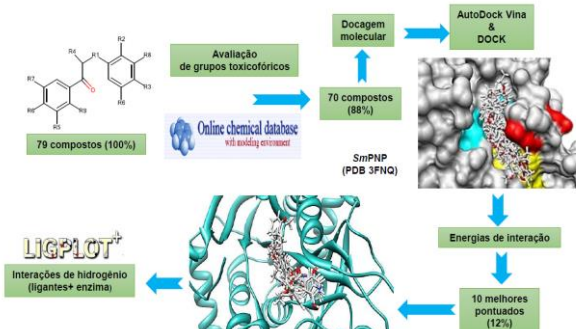
Introdução

A esquistossomose é a segunda maior doença tropical negligenciada. No Brasil existem cerca de 25 milhões de pessoas que vivem em áreas endêmicas, onde 5 milhões estão infectadas, sendo o *Schistosoma mansoni* o principal causador da doença¹. Em função do surgimento de cepas de parasitos resistentes², torna-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos. Em virtude de uma ampla variedade de atividades biológicas³, as neolignanas podem ser exploradas para o desenvolvimento de novos agentes anti-schistosoma. Métodos de docagem molecular foram empregados a um conjunto de 79 neolignanas tendo como alvo a enzima purina nucleosídeo fosforilase de *S. mansoni* (*SmpNP*). O estudo incluiu também a proposição de novos ligantes através do método *de novo*.

Resultados e Discussão

A Figura 1 representa a estratégia empregada no estudo realizado. Os resultados da docagem molecular mostraram que os 70 compostos ficaram localizados no sítio ativo da enzima que é formado por três subsítios (ciano, amarelo e vermelho), sendo escolhidos os dez melhores pontuados com os programas AutoDock Vina e DOCK para a verificação das interações com os resíduos de aminoácidos da enzima.

Figura 1. Estratégia utilizada no estudo realizado.



A Tabela 1 mostra que a docagem feita com ambos os programas geraram interações com resíduos dos subsítios de *SmpNP*, porém as interações obtidas com o programa AutoDock Vina são mais significativas, com destaque para M221 e N245 que estão presentes na maioria dos compostos, sendo que os resíduos N245 e E203 (ligantes 16 e 47) possuem importância na ligação e na reação catalítica da enzima⁵.

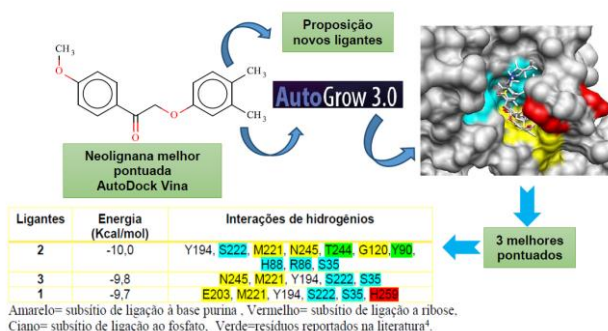
Tabela 1. Interações de hidrogênio dos ligantes selecionados

Ligantes	Energia AutoDock Vina	Energia DOCK 6.5	Rank	Interações AutoDock Vina	Interações DOCK 6.5
24	-9,9	-37,3117	1,521	N245, M221, Y194, S222, S35	S222, H88
23	-10,1	-35,8293	1,456	Y194, S222, M221, N245, T244	T244, N245, S222, H88, R86
25	-9,8	-37,0330	1,453	N245, M221, Y194, S222	G36, H88
62	-9,4	-36,3725	1,424	N245, H88, S222, A118, R86, R88	M221, Y194, S222
34	-9,2	-38,8957	1,395	H88, M221, S222, Y194, A118, S35, Y34	R86, R88, N245, Y34, S222
10	-9,3	-38,3060	1,377	N245, T244, S222, Y194, M221	A118, S222, S35, R86
47	-8,5	-41,4181	1,360	T244, N245, E203, N197, C201, G120, M221	E203, N245, T244, R86, H88
33	-9,1	-38,3177	1,298	M221, S222, Y194, S35	Y194, A118, H88, S222, M221
65	-8,9	-41,2412	1,263	S222, Y194, M221, R86	H88, R88
16	-8,5	-40,0353	1,225	N245, E203, R86, H88, M221, T244	M221, A118, H88, S222, S35

Amarillo=resíduos do subsítio de ligação à base purina, Vermelho=resíduos do subsítio de ligação a ribose, Ciano=resíduos do subsítio de ligação ao fosfato, Verde=resíduos reportados na literatura⁴.

Já a Figura 2 ilustra a obtenção de 3 novos ligantes, a partir da neolignana 24 (Tabela 1), pelo método *de novo*. Observam-se os compostos com uma boa localização nos subsítios da enzima e com importantes interações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos de *SmpNP*, principalmente os resíduos E203 e N245. Além disso, o ligante 2 destaca-se por apresentar maior número de ligações de hidrogênios com os resíduos do sítio ativo da enzima.

Figura 2. Novos ligantes propostos



Conclusões

Os resultados da docagem molecular mostram que as neolignanas escolhidas para o estudo apresentaram boa complementaridade com o sítio ativo da enzima *SmpNP*, sendo portanto promissoras para a realização dos cálculos de dinâmica molecular. O método *de novo* originou novos ligantes com importantes interações de hidrogênios com os aminoácidos da enzima.

Agradecimentos

CNPq, UFPA, Laboratório de Modelagem Molecular.

¹ WHO, *First WHO report on neglected tropical diseases*, 2010.

² Doenhoff, M. J., et al, *Curr. Op. Infec. Dis.* 2008, 21,659.

³ Kumar, B. S., et al, *Bioor. Med. Chem.*, 2014, 22, 1342.

⁴ Pereira, H. M., et al, *Acta Tropica*, 2010, 114, 97.

⁵ Pereira, H. M., et al, *J. Mol. Biol.*, 2005, 353, 584.