

Docking molecular na busca de inibidores da timidilato quinase de *Plasmodium falciparum* candidatos a antimaláricos

Glauco M. Ferreira, (PG)^{1*}; Gustavo H. G. Trossini (PQ)¹, Pedro A. B. Morais (PQ)². gmf@usp.br

1. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. 2. Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, Espírito Santo, Brasil.

Palavras-chaves: timidina, click chemistry, modelagem molecular, antimalárico

Introdução

A malária é uma grave doença infecciosa causada por parasitas do gênero *Plasmodium*. De acordo com estimativas mais de 207 milhões de casos de malária ocorreram no ano de 2012, os quais em aproximadamente 627 mil mortes. A malária começa quando parasita chamado Plasmodium, que é transmitido através da picada do hospedeiro do gênero Anopheles. Visto isso, a busca por novos e eficientes fármacos contra essa doença é premente¹. Na busca de novos fármacos, a descoberta de alvos biológicos específicos de algumas doenças têm se tornado cada vez mais freqüente². Neste sentido, a enzima envolvida na biossíntese de pirimidina no *Plasmodium falciparum* é a timidilato quinase (PfTMPK), que catalisa a fosforilação do monofosfato de timidina (TMP) a timidina-difosfato, e representando um interessante alvo para a descoberta de agentes contra a malária³. Considerando a versatilidade dos métodos computacionais, utilizamos o planejamento com base na estrutura do receptor (SBDD), docking molecular, na avaliação das interações entre ligantes análogos da TMP e a PfTMPK de modo a sugerir ação inibidora desta enzima.

Resultado e Discussão

Baseado nas interações moleculares da timina, substrato natural, com a PfTMPK, foram planejados uma série de análogos contendo o anel da timina, os quais são potenciais inibidores desta enzima por mimetizassem as interações com o receptor. Todos os ligantes planejados são pacíveis de síntese pela aplicação da metodologia de *click chemistry*. Para avaliar as possíveis interações entre os ligantes planejados e o sítio ativo PfTMPK realizou-se estudo de docking molecular utilizando o software GOLD 5.0. O procedimento de docking foi realizado uma

série de 20 ligantes, previamente planejados, a estrutura cristalográfica da PfTMPK (código PDB: 2WWF), utilizando uma caixa de docagem de 5 Å a partir do substrato natural. A validação da metodologia aplicada foi realizada por meio de re-docking do ligante co-cristalizada timidina-5-fosfato (RMSD de 0,895 Å). A função de ranqueamento GOLDScore foi utilizada na seleção das melhores poses para os análogos de timidina planejados. A Figura 1, apresenta a interação do composto melhor ranqueado, indicando as mesmas interações que o substrato co-cristalizado, sugerindo um protótipo para inibição da PfTMPK.

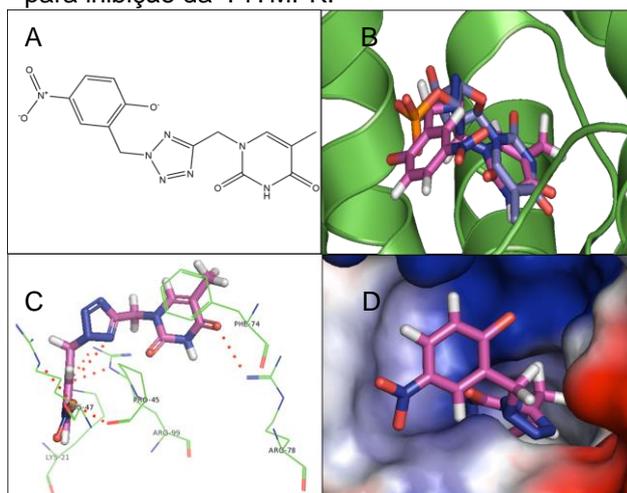


Figura 1. Estudo de docking do análogo de TMP melhor ranqueado (A) na PfTMPK. A) Estrutura 2D. B) Superposição com substrato; C) Interações com PfTMPK; D) bolso de ligação na PfTMPK.

Conclusão

Os estudos de docking realizados para os análogos planejados com base na estrutura da substrato de timidina (TMP), sugerem as mesmas interações do substrato natural, indicando que esses ligantes são potenciais inibidores da PfTMPK.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹ Alonso, P. L.; Tanner, M. *Nature Medicine*. **2013**, *19*, 150.

² Cui, H. et al. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1094.

³ Whittingham, J. L. et al. *Biochem. J.* **2010**, *428*, 499.