

Análise de campos de interação molecular e construção do Farmacóforo seletivo para Di-hidrofolato redutase de *Schistosoma mansoni*

Martins, J. P. M. (PG)¹; Ferreira, G.M. (PG)¹ Castilho, M. S.^{2,3} (PQ), Teles, A. L. B.² (PG), Trossini, G.H.G. (PQ)¹; jpmachadomartins@usp.br

¹LITEC, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo – SP – Brasil;

²Programa de Pós-graduação em Biotecnologia- Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana - BA – Brasil, ³Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador – BA – Brasil.

Palavras-chave: Di-hidrofolato redutase, *Schistosoma mansoni*, GRID, fármacóforo.

Introdução

A esquistossomose é uma das principais causas de morbidade em países Tropicais e Subtropicais, gerando graves consequências socioeconômicas¹. Atualmente, os fármacos disponíveis para o tratamento desta doença são praziquantel e oxaminiquina, porém relatos de baixa susceptibilidade do parasita levam à necessidade de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da doença. Diante disso, a di-hidrofolato redutase (DHFR) se apresenta como um bom alvo na busca de novos fármacos, visto que sua inibição impede a formação do tetra-hidrofolato, composto essencial para a síntese das bases nitrogenadas². Visando compreender as diferenças entre a DHFR do parasita (DHFRSm) e humana (DHFRh), estudo de análise de campos de interação molecular foram realizados. Diante das diferenças observadas construiu-se farmacóforo seletivo para DHFRSm.

Resultados e Discussão (DHFR)

Para a construção do farmacóforo foi utilizado as estruturas da DHFRh complexada com NADPH e trimetoprima (pdb: 2W3A – resolução 1,50Å), e DHFRSm (pdb: 3VCO – resolução 1,95 Å). As estruturas foram alinhadas e, no programa GRID v1.2.2, foram gerados os campos de interação molecular por meio das sondas COO⁻ (Carboxilato alifático), DRY (Hidrofóbico), H (Doador de ligação de hidrogênio) e C3 (Carbono sp³ – hidrofóbico). As análises foram realizadas de maneira comparativa entre as enzimas humanas e do parasita, de modo a observar as diferenças de campos e seletividade por meio das propriedades físico-químicas. As características de doador de ligações de H seletivas para DHFRSm foram observadas em regiões próximas aos resíduos ASP 28 e a MET 29 (Figura 1).

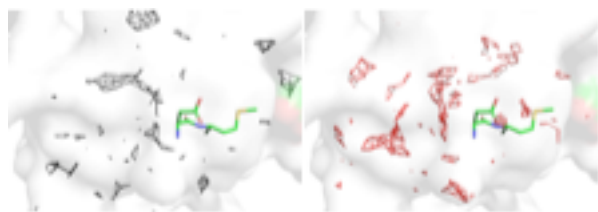


Figura 1. Campos de interação molecular gerados a partir da sonda H. Em preto DHFRh; e em vermelho DHFRSm.

As regiões com características hidrofóbicas seletivas para a enzima do parasita foram observadas a partir da análise da sonda DRY. A exemplo disso pode ser observada região próxima ao resíduo PHE 32.

A partir dos resultados obtidos da análise dos campos interação molecular seletivos para DHFRSm em relação à DHFRh, foi construído farmacóforo a ser utilizado em triagem virtual de inibidores. Contendo três pontos de

interação hidrofóbica, dois pontos doadores de ligação de hidrogênio e um ponto receptor de ligação de hidrogênio (Figura 3).

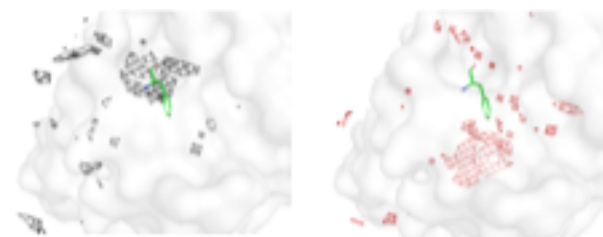


Figura 2. Campos de interação molecular com características hidrofóbicas gerados a partir da sonda DRY. Em preto DHFRh; e em vermelho DHFRSm..

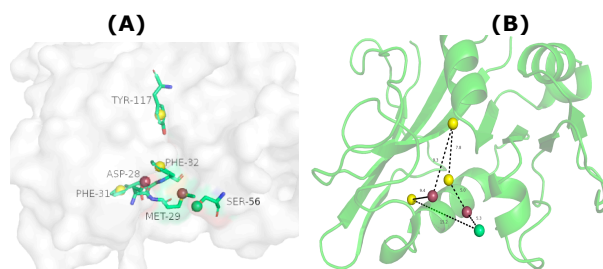


Figura 3 Farmacóforo construído com base nos campos de interação molecular seletivos para DHFRSm: amarelo ligações hidrofóbicas, vermelho resíduo receptor de ligação de hidrogênio e em verde resíduo doador de ligação de hidrogênio. A) Farmacóforo representado em modelo de superfície molecular da enzima, juntamente com os resíduos correspondentes às regiões de seletividade; B) Farmacóforo representado em modelo de cartoon, destacando as distancias entre os pontos do farmacóforo.

Conclusão

A análise dos campos de interação molecular nos permitiu observar regiões seletivas para a DHFRSm em relação a enzima humana. Com base nestes campos foi construído um farmacóforo a ser utilizado na triagem virtual de inibidores da DHFRSm candidatos a fármacos esquistossomicidas.

Agradecimentos

CAPES e CNPq (312009/2014-3 e 477002/2013-7)

¹ WHO - 2015.

² GANGJEE, A.; JAIN, H.D.;KURUP,S. Anticancer AgentesMed Chem, 2001.