

Estudos de Modelagem Molecular de Inibidores Potentes da Enzima Purina Nucleosídeo Fosforilase de *Schistosoma mansoni*.

Marcelo S. Castilho (PQ),^{1*} Mateus M. Postigo(PG)², Adriano D. Andricopulo(PQ)²
 castilho@ufba.br

¹Laboratório de Bionformática e Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia – UFBA, ²Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – Instituto de Física de São Carlos – USP

Palavras Chave: docking, PNP, esquistossomose.

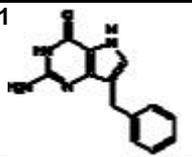
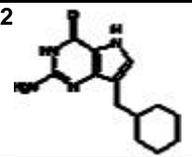
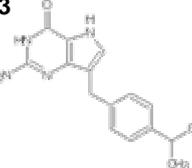
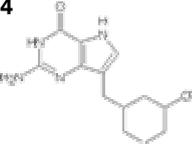
Introdução

A esquistossomose é uma doença endêmica tropical que afeta 74 países ao redor do mundo.¹ Atualmente, os fármacos disponíveis para o tratamento dessa doença (praziquantel e oxaminiquina) mostram forte tendência a reinfeção e aumento da carga parasitária com o passar do tempo.² Esse cenário nos levou a explorar a via de salvação de purinas do parasita, visando a identificação de alvos atrativos para o desenvolvimento de protótipos candidatos a novos fármacos contra a esquistossomose. Em particular, foi selecionada uma enzima de grande importância nessa via, a purina nucleosídeo fosforilase de *Schistosoma mansoni* (SmpPNP).³ O presente trabalho descreve a criação de modelos de interação ligante-enzima, que tem como objetivo auxiliar no entendimento dos fatores responsáveis pelo processo de reconhecimento molecular e relações quantitativas entre a estrutura e atividade de uma série de inibidores da enzima-alvo.

Resultados e Discussão

De um conjunto de dados de 35 inibidores da SmpPNP, foi selecionado um sub-conjunto de inibidores com substituintes na posição 9 do anel purínico (benzil e metil-hexil e derivados), por apresentarem melhor perfil de inibição (Tabela 1).

Tabela 1. Inibidores de SmpPNP e suas respectivas IC₅₀(μM).

Estrutura	IC ₅₀	Estrutura	IC ₅₀
	1,41		22
	0,15		18,28

A estrutura cristalográfica (código PDB: 1TCV), sem moléculas de solvente ou qualquer ligante foi utilizada nos estudos de modelagem. Os possíveis tautômeros

de His⁸⁸ e as duas orientações possíveis da Asn²⁴⁵ foram consideradas. Os modelos de interação ligante-enzima foram gerados com o auxílio do programa GOLD,⁴ utilizando os parâmetros de docagem padrão e a função de pontuação GOLDScore. Somente a orientação de melhor pontuação foi considerada. O padrão de interações da base purina é conservado para todos os ligantes (Glu²⁰³, Asn²⁴⁵, Thr²⁴⁴), entretanto a orientação e interações dos substituintes da posição 9 podem ser divididas em 2 tipos (Figura 1).

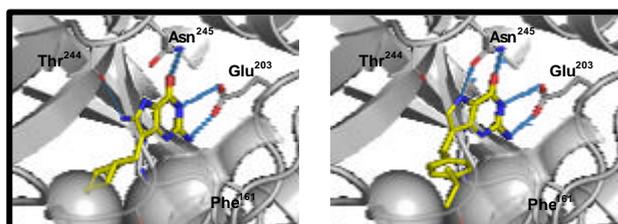


Figura 1. Diferentes orientações que os substituintes da posição 9 adotam no sítio ativo. Ligações de hidrogênio estão representadas em azul e a superfície da proteína em cinza

De acordo com o primeiro modo de interação sugerido, a maior potência desses inibidores está relacionada com boa complementaridade com o resíduo Phe¹⁶¹, sendo que os derivados aromáticos podem realizar interações do tipo transferência de carga com esse resíduo. No segundo modo de interação, a melhor potência está relacionada com formação de ligações de hidrogênio com a cadeia principal de Met²²¹ ou com a cadeia lateral de Tyr¹⁹⁴.

Conclusões

Os modelos gerados são úteis na elucidação de possíveis modos de ligação dos inibidores estudados, sugerindo importantes modificações moleculares para novas gerações de inibidores mais potentes e seletivos da enzima PNP do parasita.

Agradecimentos

FAPESB, FAPESP

¹ <http://www.who.int/tdr/diseases/schisto/diseaseinfo.htm> (2005).

² Coura, J. R., Amaral, R. S. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2004 99, 13

³ Pereira, H. D., Franco, G. R., Cleasby, A., Garratt, R. C. *J. Mol. Biol.* 2005, 353, 584

⁴ Verdonk, M. L., Cole, J. C., Hartshorn, M. J., Murray, C. W., Taylor, R. D. *Proteins*. 2003, 52, 609