

Superposição Molecular de Inibidores do Sítio Transaminase da Glicosamina 6-Fosfato Sintase- Potenciais Agentes Antifúngicos

Edilaine G. Ribeiro¹ (IC); Ricardo J. Alves¹ (PQ); Anna P. Butera¹ (PG); Thais H. A. da Silva^{1*} (PQ)

*e-mail: thais@farmacia.ufmg.br

Departamento de Produtos Farmacêuticos- Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627- 30.270-910 Belo Horizonte- MG.

Palavras Chave: antifúngicos, glicosamina-6-fosfato sintase, análogos de glutamina, superposição molecular, modelagem molecular, docking

Introdução

Poucos agentes antifúngicos estão disponíveis no arsenal terapêutico. A enzima glicosamina-6-fosfato sintase (GlcN6P sintase), que está envolvida na síntese da parede celular dos fungos e é responsável pela primeira etapa da síntese da quitina: a transformação da D-frutose-6-fosfato em D-glicosamina-6-fosfato, vem sendo estudada como alvo molecular para agentes antifúngicos. A GlcN6P sintase catalisa a reação a transferência de um grupo amino de L-glutamina à D-frutose-6-fosfato, seguida da isomerização da frutosamina-6-fosfato formada em glicosamina-6-fosfato. Duas classes de inibidores de GlcN6P sintase são descritas: análogos de glutamina, que atuam bloqueando o domínio transferase de ligação da glutamina e inibidores que se ligam ao domínio isomerase. Neste trabalho foram realizados experimentos de superposição molecular, utilizando o programa AUTODOCK¹, em que foram previstas as conformações de ligação dos inibidores descritos na literatura (Figura 1) à GlcN6P sintase (código PDB 1XFF).

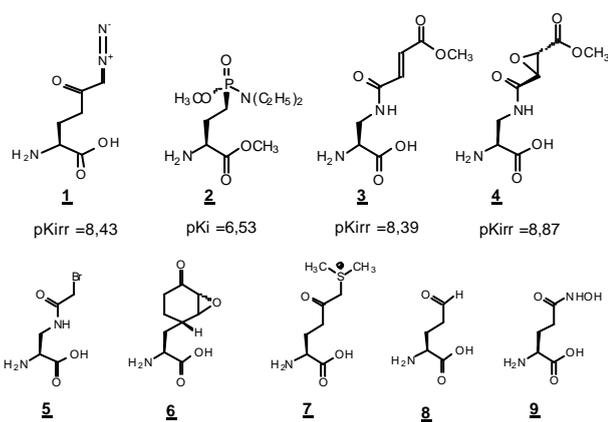


Figura 1. Análogos de glutamina inibidores de GlcN6P sintase².

Resultados e Discussão

Nos experimentos de superposição molecular, utilizando o programa AUTODOCK foram previstas as conformações de ligação do inibidor flexível à

macromolécula alvo, mantida rígida, utilizando o algoritmo genético Lamarckiano para a busca conformacional¹. Após os cálculos de superposição molecular e da variação de ΔG envolvida na formação do complexo ligante-enzima, analisaram-se as interações químicas da conformação energeticamente mais estável de cada ligante no sítio ativo da GlcN6P sintase. A solução de menor energia do glutamato foi superponível à da estrutura cristalográfica, confirmando a consistência do método. Os análogos **1** a **9** apresentaram os grupos amino e carboxilato do α -aminoácido ocupando posição semelhante à do glutamato cristalográfico. Para a solução de menor energia dos compostos **1**, **3**, **4**, **5**, **6** e **7** observou-se que o grupo eletrofílico encontra-se próximo ao enxofre da CYS1, confirmando a possibilidade de formação de ligação covalente e conseqüente inibição irreversível da enzima.

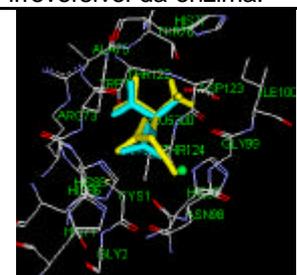


Figura 2- Superposição molecular de **1** (amarelo) com a GlcN6P sintase. Em ciano (glutamato) e verde (água).

Para o análogo **1** (Figura 2) observou-se que o grupo azido encontra-se em posição coincidente a uma das águas de hidratação existente no sítio ativo do complexo cristalino, possivelmente deslocando-a. O mesmo se observa para o átomo de bromo em **5** e para o oxigênio da carbonila do anel em **6**.

Para o análogo **2** observou-se, para a solução de menor energia, que a dietanolamida está voltada para fora do sítio ativo da GlcN6P sintase. Não se observou correlação entre os valores de constante de inibição calculados e experimentais, o que pode ser explicado, em parte, por ser a maioria de inibidores irreversíveis.

Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho serão de fundamental importância para planejamento de novos inibidores da GlcN6P sintase.

¹ Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K. And Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639.

² Milewski, S. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1597,173.