

Estudos por Dinâmica Molecular de potenciais inibidores da nucleosídeo hidrolase de *Bacillus anthracis*

*Ana Paula Guimarães¹ (PG), Aline A. Oliveira¹ (PG), Teodorico de C. Ramalho² (PQ), Tanos C.C. França¹ (PQ)

¹Laboratório de Modelagem Aplicada a Defesa Química e Biológica (LMDQB), Seção de Engenharia Química, Instituto Militar de Engenharia (IME), Praça general Tibúrcio 80, Urca 22290-270, Rio de Janeiro- RJ, Brasil.

²Laboratório de Química Computacional, Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras (UFLA), 37200-000 Lavras-MG, Brasil.

*E-mail: anapaula.guimaraesime@gmail.com

Dinâmica Molecular, Nucleosídeo Hidrolase, *Bacillus anthracis*

Introdução

O antraz é uma doença infecciosa altamente letal causada pela bactéria esporulante *Bacillus anthracis*. Já foi utilizado para fins de guerra biológica tanto por militares como por grupos terroristas, sendo comum em regiões agrícolas em todo o mundo onde normalmente infecta animais¹. As formas mais graves do antraz ainda não têm cura, fato que torna imprescindível a busca por novos fármacos bem como novos potenciais alvos moleculares no combate a esta doença. Dentre estes potenciais novos alvos podemos citar a enzima nucleosídeo hidrolase de *B. anthracis* (BaNH)². No presente trabalho foram realizadas simulações por dinâmica molecular de 6 potenciais inibidores de BaNH (Figura 1) e os resultados obtidos comparados com estudos anteriores dos mesmos inibidores por cálculos de ancoramento molecular³. As simulações foram realizadas com o programa GROMACS 4.0⁴ em caixas cúbicas de aproximadamente 364,885 nm³ contendo em torno de 10.577 moléculas de água. A parametrização dos ligantes foi realizada através do programa prodr⁵ e a otimização por três métodos distintos até 1 Kcal/mol.Å.

Resultados e Discussão

Os resultados das simulações por dinâmica molecular dos potenciais inibidores no sítio ativo da BaNH mostraram que os inibidores permanecem bem ancoradas e estáveis dentro do sítio para os 6000 ps simulados. Foi possível observar a proximidade e permanência dos resíduos que realizam ligações hidrogênio com cada inibidor e interações causadas pelo efeito hidrofóbico (Figura 2), assim como o número médio dessas ligações, corroborando com os resultados dos estudos por ancoramento molecular. Dentre os 6 compostos estudados (Tabela 1), a 3-deaza-adenosina foi eleita como o mais promissor inibidor da BaNH.

Tabela 1. Resultados de ancoramento molecular entre os inibidores e a BaNH.

Composto	R	K _i (μM)	E. I. (kcal mol ⁻¹)	EH
1	ONH ₂	4500	-71.18	-13.00
2	CH ₂ NH ₃	2283	-76.77	-13.91
3	C ₄ H ₉ N ₃	685	-85.89	-10.79
4	C ₄ H ₁₀ N	677	-91.57	-10.78
5	C ₃ H ₈ N ₃	309	-93.77	-13.03
6	C ₆ H ₅ N ₃	0.2	-114.42	-15.18

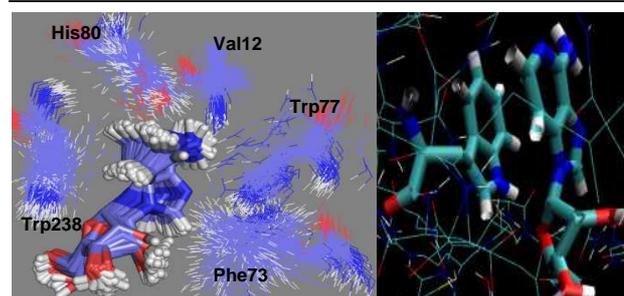


Figura 2. Quadros da dinâmica molecular à esquerda e interações causadas pelo efeito hidrofóbico à direita, entre a 3-deaza-adenosina e o Trp238 no sítio ativo da BaNH.

Conclusões

Com base nos resultados obtidos por dinâmica molecular, que corroboraram com estudos anteriores por ancoramento molecular, podemos sugerir que a 3-deaza-adenosina pode ser um promissor inibidor da BaNH.

Agradecimentos

FAPERG, FAPEMIG, CNPq, CAPES/PRODEFESA

¹Parkinson, R. Rajic, A. Jenson C. Can. Vet. J. 2003, 44, 315-318.

²Versées, W.; Steyaert, J. Curr. Opin. Struct. Biol. 2003, 13, 731.

³Guimarães, A.P. Anais do XXIII SBQ-MG, Juiz de Fora, 2009.

⁴www.gromacs.org.

⁵http://davapc1.bioch.dundee.ac.uk/programs/prodr/prodr.html.