

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

*Aline A. Oliveira¹ (PG), Ana Paula Guimarães¹ (PG), Teodorico de C. Ramalho² (PQ) e 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: lineoliveira.ime@gmail.com

Ancoramento Molecular, Nucleosídeo Hidrolase, *Bacillus anthracis*

Introdução

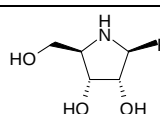
O *B. anthracis* é uma bactéria Gram-positiva em forma de bastonete, encontrada em muitas partes do mundo e capaz de produzir esporos quase indestrutíveis¹, sendo considerado um potencial agente de guerra biológica. Essa bactéria é causadora do antraz, uma doença altamente infecciosa que pode afetar humanos de três formas: cutânea, pulmonar ou gastrointestinal. Embora haja quimioterapia disponível para o tratamento do antraz, o risco de desenvolvimento de resistência bem como diversos efeitos colaterais, está sempre presente. Além disso, é também muito provável que os fármacos em uso hoje em dia sejam ineficientes contra cepas geneticamente modificadas do *B. anthracis*. Sendo assim, é urgente a busca por novos fármacos e, também, de novos alvos moleculares na luta contra esta bactéria.

No presente trabalho, propomos a enzima Nucleosídeo Hidrolase² de *B. Anthracis* (BaNH) como alvo molecular para o planejamento de fármacos contra o Antraz. Adicionalmente foram estudadas, utilizando cálculos de energia de ancoramento molecular (*docking*) as interações de inibidores da NH de *Trypanosoma vivax* (TvNH) com o sítio ativo da BaNH. Os ancoramentos foram realizados com o programa *Molegro Virtual docking*³, utilizando-se os 6 inibidores de TvNH propostos por Goeminne et al. (2008)⁴ e Boutellier et al. (1994)⁵ apresentados na Tabela 1. As estruturas 3D e as cargas desses compostos foram obtidas com o programa *PC Spartan Pro*⁶.

Resultados e Discussão

Os resultados dos cálculos das energias de ancoramento apresentados na Tabela 1 mostram uma boa correlação com os dados experimentais propostos por Goeminne et al. (2008)⁴ e Boutellier et al. (1994)⁵. O imucilim A (composto 3) e o para-nitro-fenil-riboamidrazona (composto 6) apresentaram maior estabilidade no sítio ativo, com menores resultados de energia intermolecular e ligação hidrogênio total, assim como menor valor de constante de inibição.

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



Composto	R	K _i (μM)	E. I. (kcal mol ⁻¹)	E. H Bond
1	C ₃ H ₈ N ₃	1,80x10 ⁻¹	-99,40	-13,78
2	C ₈ H ₁₀ N ₃	7,00x10 ⁰	-108,63	-10,80
3	C ₄ H ₄ N ₅	6,20x10 ⁻³	-110,51	-16,97
4	N ₂ H ₃	10,00x10 ⁰	-67,05	-15,85
5	C ₆ H ₇ N ₂	2,10x10 ⁻¹	-103,85	-17,38
6	C ₆ H ₆ N ₃ O ₂	1,00x10 ⁻²	-121,48	-20,40

Conclusões

A boa correlação entre os dados teóricos e experimentais sugere que esses compostos podem ser potenciais protótipos de inibidores para a BaNH. O imucilim A e o para-nitro-fenil-riboamidrazona foram eleitos como os mais promissores, apresentando maiores estabilidades no sítio ativo da BaNH em relação aos demais compostos estudados.

Agradecimentos

FAPERJ, FAPEMIG, CNPq, CAPES/PRODEFESA

¹ Dixon, T.C.; Meselson, M.; Guillemin, J.; Hanna, P.C. N.E.J.M. **1999**, 341,815.

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

³ Tonnsen, R.; Christensen, M.H. J. Med. Chem. **2006**, 49, 3315-3332.

⁴ Goeminne, A. McNaughton, M.; Bal, G.; Surpateanu, G.; Van Der Veken, P.; De Prol, S.; Versées, W.; Steyaert, J.; Haemers, A.; Augustyns, K. Eur. J. Med. Chem. **2008**, 43, 315-326.

⁵ Boutellier, M.; Horenstein, B.A.; Semenyaka, A.; Schramm, V.L.; Ganem, B. Biochemistry **1994**, 33, 3994-4000.

⁶ Hehre, W.J.; Deppmeier, B.J.; Klunzinger, P.E. **1999** PC SPARTAN Pro, Wavefunction Inc.: Irvine, California.