

Estudos por ancoramento molecular de potenciais inibidores da Dihidrofolato Redutase de *Yersinia pestis*

*Morena Duarte Bertuzzi¹ (PG), Wilian Augusto Cortopassi Coelho¹ (IC), Magdalena Nascimento Rennó² (PQ), Teodorico de Castro Ramalho³ (PQ), Tanos Celmar Costa 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.

²Faculdade de Farmácia Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Campus Macaé Rua Aloísio da Silva Gomes, nº 50, Granja dos Cavaleiros, 27930-560, Macaé - RJ.

³Laboratório de Química Computacional, Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras (UFLA), 37200-000 Lavras-MG, Brasil.

*E-mail: morenadb@gmail.com

Ancoramento Molecular, Dihidrofolato redutase, *Yersinia pestis*

Introdução

A peste é uma zoonose causada pela bactéria gram positiva *Y. pestis*, que já causou 03 grandes epidemias mundiais nos séculos VI, XIV and XX, matando mais pessoas que qualquer outro agente infeccioso conhecido^{1,2}. A *Y. pestis* é sensível a maioria dos antibióticos exceto a penicilina e seus derivados. Todavia já foram detectadas cepas resistentes todos os antibióticos³. Esta característica por si já torna a *Y. pestis* um agente de guerra biológica muito perigoso. Todavia o eventual uso desse agente com finalidades bélicas poderia fazer uso de cepas geneticamente modificadas para as quais não existe terapia disponível. Com base nesses fatos, é de crucial importância a busca constante por novos antibióticos e também novos alvos moleculares contra a peste. No presente trabalho foram realizados estudos por ancoramento molecular do folato (substrato natural) e 04 inibidores conhecidos de Dihidrofolato Redutase (DHFR) nas DHFR humana e de *Y. pestis* (*HsDHFR* e *YpDHFR*) (Figura 1), com o objetivo de avaliar a seletividade destes compostos bem como o seu uso como eventuais protótipos de inibidores para a *YpDHFR*. Os resultados sugerem pistas para o planejamento de novos e mais potentes inibidores de *HsDHFR* bem como para a inibição seletiva de *YpDHFR*.

Os resultados dos cálculos por ancoramento molecular na *HsDHFR*, e num modelo 3D previamente proposto para a *YpDHFR*⁴, são apresentados na Tabela 1. Os valores de energia obtidos sugerem que embora estes compostos possam ser bons inibidores da *YpDHFR*, eles não seriam seletivos. Todavia foram observados resíduos extras no sítio da *YpDHFR* que poderiam ser explorados no planejamento de potenciais inibidores seletivos para esta enzima.

Tabela 1. Valores de energias de ancoramento (Kcal/mol) e principais resíduos interagindo com os inibidores estudados. Os resíduos extras estão sublinhados.

	<i>YpDHFR</i>	<i>HsDHFR</i>
Fol	-7.63	-9.14
	<u>A7; A8; M21; D28; L29;</u> <u>W31; F32; K33; I51; L55;</u> <u>R58; M95; T114; NADPH</u>	I8; V9; Q31; F32; Y34; F35; N65; R71 T137; NADPH
	-7.51	-9.61
MTX*	---	I61; P62
AMT*	-6.32	-7.48
	<u>I6; W23</u>	A10; L23; I61; P62; L68
TMQ*	-8.52	-8.76
	<u>N19; A20; W23; S50</u>	L28; S60; I61; P62
CYC*	-7.48	-8.98
	S50	A10; W25; P27; L28; I61

*Resíduos não comuns aos do Folato.

Resultados e Discussão

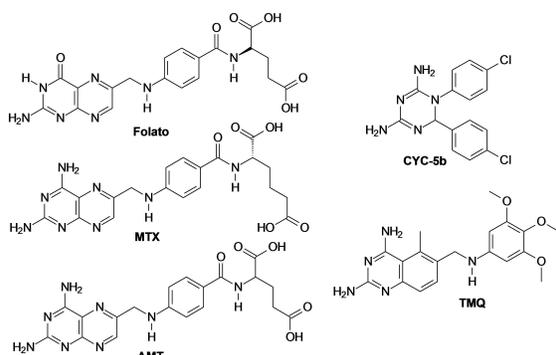


Figura 1. Estruturas dos inibidores estudados.

33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Conclusões

Os resultados obtidos sugerem que os inibidores estudados podem ser bons inibidores da *YpDHFR* todavia com pouca seletividade. Porém foram observados resíduos que podem ser úteis no planejamento de inibidores seletivos da *YpDHFR*.

Agradecimentos

FAPERG, FAPEMIG, CNPq, CAPES/PRODEFESA

¹Perry, R.D. Fetherston, J.D. Clin Microbiol Rev. **1997**, 10, 35.

²M. Kukkonen, Mol. Microbiol. **2001**, 40, 1097.

³<http://www.cpqam.fiocruz.br> accessed in January 2009.

⁴Mattos, C. S. A.; Bertuzzi, M. D.; França, T. C. C. Anais da VII Jornada de IC do IME, RJ, 2007.