

Fosfofrutoquinase: Modelagem por Homologia Aplicada ao Planejamento de Fármacos para a Tripanossomíase Africana

Leonardo L. G. Ferreira (PG)[†], Ricardo N. dos Santos (PG), Mariana L. de Souza (PG)
Otavio H. Thiemann (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)

*leonardo@ifsc.usp.br

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Palavras Chave: Fosfofrutoquinase, *Trypanosoma brucei*, Homologia, Tripanossomíase Africana

Introdução

O protozoário *Trypanosoma brucei* é o causador de uma endemia denominada tripanossomíase africana ou doença do sono, como é mais conhecida. A terapia disponível é ineficaz e causa sérios efeitos colaterais. A fosfofrutoquinase (PFK) é uma das enzimas responsáveis pelo controle do fluxo glicolítico no parasita e pode ser explorada no desenvolvimento de fármacos mais eficientes e menos tóxicos¹. Porém a abordagem de aspectos relacionados à toxicidade exige que sejam desenvolvidos compostos seletivos para a enzima do parasita, que, portanto não apresentem inibição significativa frente à enzima humana. Neste contexto, foi empregado o método de modelagem por homologia para a predição da estrutura tridimensional da PFK humana, na tentativa de identificar diferenças estruturais que possam ser exploradas no planejamento de inibidores seletivos para a enzima de *T. brucei*.

Resultados e Discussão

A PFK humana não possui a sua estrutura 3D caracterizada, portanto o método de modelagem por homologia foi utilizado para predição de sua estrutura. A sequência de aminoácidos da PFK humana (GI 975290) obtida no banco de dados do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) foi utilizada na busca por sequências homólogas, com a utilização da ferramenta BLAST. Dentre estas, foi selecionada a sequência de *T. brucei*, com 24% de identidade. A estrutura 3F5M, na forma de holoenzima, com 2,7 Å de resolução obtida a partir do PDB (*Protein Data Bank*) foi utilizada como molde para o processo de modelagem². O alinhamento da sequência da PFK humana com a sequência da enzima de *T. brucei* foi realizado com a utilização do programa CLUSTALW. Após o alinhamento, o programa de modelagem MODELLER 9v8, foi empregado na geração de 100 modelos. Dentre estes o melhor modelo foi avaliado pelo programa PROCHECK e selecionado para os estudos estruturais (Figuras 1 e 2).

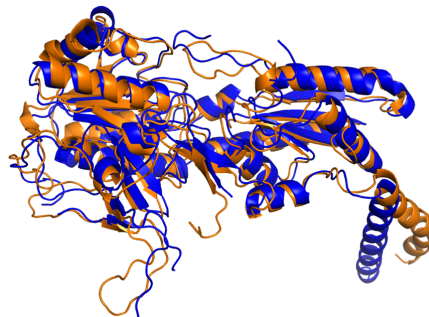


Figura 1. Modelo gerado para a PFK humana (laranja) sobreposto à estrutura molde (azul).

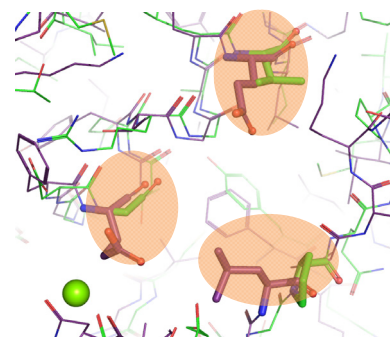


Figura 2. Sítio ativo do modelo (púrpura) sobreposto ao da estrutura molde (verde) evidenciando as diferenças estruturais encontradas.

Conclusões

O modelo obtido a partir da estrutura 3F5M não apresentou nenhum resíduo fora das regiões permitidas e mais de 90% dos resíduos nas regiões mais favoráveis. A análise do modelo gerado permitiu a identificação de diferenças estruturais entre o sítio ativo da enzima humana e do parasita que podem ser exploradas no desenvolvimento de inibidores seletivos para a PFK de *T. brucei*.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES

¹ Nowicki, M., Tulloch, L., Hannaert, V. Michels, P., Fothergill-Gilmore, L., Walkinshaw, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *9*, 5050.

² Martinez-Oyanedel, J. McNae, I., Nowicki, M., Keillor, J., Michels, P., *J. Mol. Biol.* **2007**, *4*, 1185.