

Análise dos sítios ativos de *Yp*DHFR e *Hss*DHFR através de estudos por ancoramento molecular

*Ana Paula Guimarães¹ (PG), Aline Alves Oliveira¹ (PG), Teodorico de Castro 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.

²Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Campus Universitário, Caixa-Postal: 3037, 37200-000, Lavras – MG, Brasil

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

Ancoramento Molecular, DHFR, *Yersinia pestis*

Introdução

Pandemias devastadoras de peste bubônica já assolaram a humanidade ao longo da História. Essa doença é causada pela bactéria *Yersinia pestis*, infecta o homem e outros animais e é vista como um dos mais perigosos agentes de guerra biológica¹. Atualmente há uma grande demanda pela descoberta de novos alvos para o planejamento de novos fármacos anti-pestes, uma vez que o surgimento de cepas resistentes ou modificadas geneticamente tem aumentado o risco de novas pandemias ou de uso desse agente para fins terroristas. A enzima dihidrofolato redutase de *Y.pestis* (*Yp*DHFR) é um alvo interessante para o tratamento da peste uma vez que inibidores dessa enzima interrompem o ciclo do ácido fólico matando a bactéria. No presente trabalho foi realizado o estudo das características do sítio ativo da *Yp*DHFR, em comparação com a *Hss*DHFR, através de ancoramento molecular utilizando 5 inibidores de DHFR de outros organismos e o substrato natural folato (Figura 1). As estruturas 3D dos inibidores estudados foram construídas no programa *PC Spartan Pro*² e as cargas atômicas foram calculadas utilizando o método semi-empírico AM1. O ancoramento foi realizado com o programa *Molegro Virtual Docker*³ seguindo o protocolo padrão.

Resultados e Discussão

Os estudos por ancoramento molecular sugerem que os compostos TMP-5'-CBP e PTX tem maior estabilidade no sítio ativo da *Yp*DHFR em comparação com a *Hss*DHFR, sendo o PTX o mais promissor inibidor da *Yp*DHFR (Tabela 1). Para o TMP-5'CBP foram observadas interações hidrogênio com os resíduos Ile6, Leu29 e Lys33 na *Yp*DHFR e para o PTX as interações aconteceram com os resíduos Leu29, Lys33 e Arg58. Essas últimas foram características da maioria dos compostos analisados e devem ser consideradas no planejamento de novos inibidores.

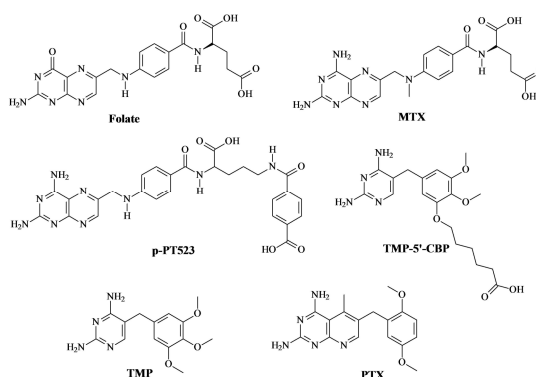


Figura 1. Estruturas dos inibidores estudados.

Tabela 1. Resultados de ancoramento molecular entre os compostos estudados e as enzimas *Yp*DHFR e *Hss*DHFR.

Composto	<i>Yp</i> DHFR		<i>Hss</i> DHFR	
	MolDock Score	HBond	MolDock Score	HBond
Folato	-142,851	-11,235	-170,933	-13,170
MTX	-105,299	-11,948	-134,301	-18,235
p-PT523	-81,373	-9,684	-170,255	-9,218
TMP-5'-CBP	-116,212	-6,474	-101,386	-10,338
TMP	-102,574	-8,136	-118,302	-2,938
PTX	-107,202	-8,147	-44,442	-6,807

Conclusões

Os estudos por ancoramento molecular sugerem o TMP-5'-CBP e PTX como potenciais inibidores de *Yp*DHFR, além de identificar resíduos fundamentais na interação inibidor-enzima para o planejamento de novos fármacos anti-pestes.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES/PRODEFESA, CNPq, IME.

¹Achtman, M.; Zurth, K.; Morelli, G.; Torrea, G. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 14043.

²Hehre, W.J.; Deppmeier, B.J.; Klunzinger, P.E. *PC SPARTAN Pro*, Wavefunction Inc.: Irvine, California. **1999**

³Thomsen, R.; Christensen, M.H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3315.