

Avaliação do comportamento dinâmico de potenciais inibidores seletivos da Dihidrofolato redutase de *Yersinia pestis*

*Aline A. Oliveira¹ (PG), Ana Paula Guimarães¹ (PG), Teodorico 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

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

*E-mail: line_quimica@hotmail.com

Dinâmica Molecular, DHFR, *Yersinia pestis*

Introdução

A peste bubônica é uma zoonose transmitida por picada de pulga ou via oral causada pelo bacilo Gram negativo *Yersinia pestis*¹. Essa doença foi responsável por três pandemias devastadoras nos séculos VI, XIV e XX e atualmente ainda persiste endemicamente na maioria dos países do mundo². Diversos antibióticos são usados no tratamento da peste, porém o surgimento de cepas resistentes juntamente com a possibilidade de manipulação genética, tem tornado a *Y. pestis* um potencial agente de guerra biológica. É necessária, portanto, a proposição de novos alvos moleculares para o planejamento de novos fármacos antipeste de forma a ampliar o arsenal terapêutico disponível. Com esse objetivo, foi estudado, no presente trabalho, o comportamento dinâmico do folato e de 5 inibidores conhecidos de Dihidrofolato Redutases (DHFRs) de mamíferos e de bactérias (Figura 1) nos sítios ativos das DHFRs de *Y. pestis* (*YpDHFR*) e humana (*HssDHFR*). Nessa perspectiva, buscou-se avaliar essas moléculas como potenciais inibidores seletivos da *YpDHFR* e também mapear o sítio ativo na busca por novas potenciais interações para a proposição de inibidores para essa enzima. As topologias dos ligantes foram geradas no site do PRODRG³ e os sistemas submetidos a 10 ns de dinâmica molecular (DM) com o programa GROMACS 4.0.7⁴, após minimização da energia até 1 Kcal/mol.Å.

Resultados e Discussão

Os resultados das simulações por DM mostraram estabilidade dos inibidores dentro dos sítios ativos durante os 10 ns simulados. Foi observada a proximidade de resíduos responsáveis por ligações hidrogênio com os inibidores, bem como a ocorrência de interações do tipo empilhamento π (Figura 2). Os inibidores TMP, TMP-5'-CBP e PTX apresentaram maior estabilidade no sítio ativo da *YpDHFR* em comparação com a *HssDHFR*, corroborando estudos preliminares de ancoramento molecular que sugerem que os inibidores de DHFR de bactérias se acomodariam melhor no sítio da *YpDHFR*.

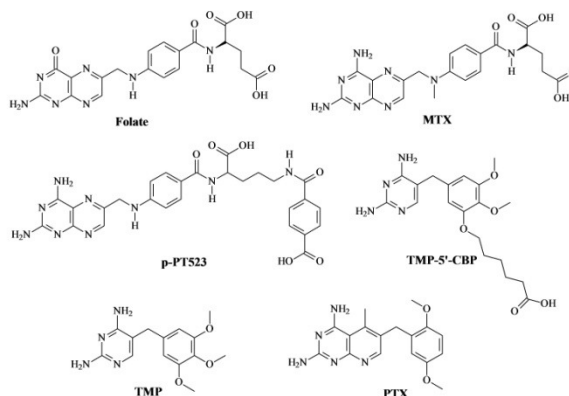


Figure 1 - Estruturas dos inibidores estudados

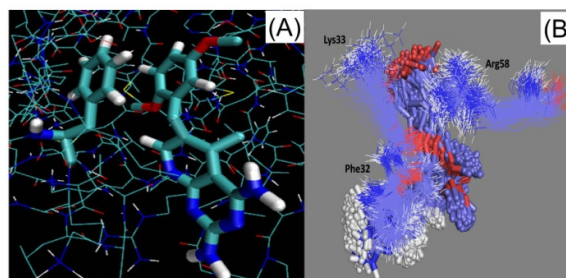


Figura 2. Interações do tipo empilhamento π entre PTX e Phe32 (A) e quadros de dinâmica molecular do TMP-5'-CBP (B), ambos no sítio ativo da *YpDHFR*.

Conclusões

Os estudos por DM corroboraram estudos preliminares por ancoramento molecular e sugerem o TMP-5'-CBP e o PTX como potenciais inibidores seletivos para a *YpDHFR*. Também foram identificadas potenciais novas interações para a proposição de novos inibidores.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES/PRODEFESA, CNPq, IME.

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

²Lahteenmaki, K.; Kukkonen, M.; Korhonen, T.K. *FEBS Lett.* **2001**, *504*, 69.

³Aalten, D.M. van; Bywater, R.; Findlay, J.B. et al. *J. Comp. Mol. Des.* **1996**, *10*, 255.

⁴Spoel, D. van der; Buuren, A.R.; Apol, E. et al. University of Groningen, **2001**. 268p.