

# Estudo Teórico da enzima GAPDH de *Trypanosoma cruzi* pelos Métodos de Dinâmica Molecular e QM/MM

José Rogério de A. Silva<sup>1</sup> (PG), Luana C. Grangeiro<sup>1</sup> (IC), Jerônimo L. Silva<sup>1,2</sup> (PQ), Cláudio N. Alves<sup>1\*</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil. \*[nahum@ufpa.br](mailto:nahum@ufpa.br)

<sup>2</sup>Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Palavras Chave: Doença de Chagas, GAPDH, *T.cruzi*, DPG, Dinâmica Molecular, QM/MM.

## Introdução

A enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) tem sido considerada como um importante alvo para o planejamento e desenvolvimento de moléculas com ação anti-tripanicida<sup>1</sup>. Esta enzima catalisa a fosforilação oxidativa do gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-difosfoglicerato (DPG) na presença de fosfato inorgânico e NAD<sup>+</sup> como coenzima (Fig. 1). Neste estudo, métodos teóricos e computacionais, como: dinâmica molecular (DM) e o método híbrido QM/MM, foram utilizados para elucidar as interações e o mecanismo de ação do inibidor análogo ao DPG (Fig. 2), proposto por Ladame e colaboradores<sup>2</sup>, denominado CP8 (IC<sub>50</sub> = 700 μM).

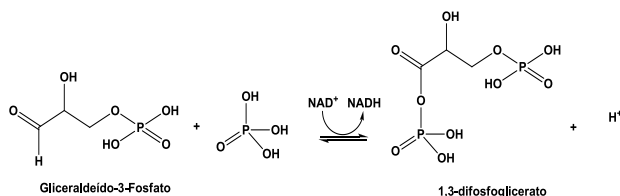


Figura 1. Representação esquemática da reação catalisada pela enzima GAPDH.

## Resultados e Discussão

A estrutura cristalográfica da enzima GAPDH de *T. cruzi* utilizada nos estudos de simulações de DM com o método QM/MM foi obtida do *Protein Data Bank* (1QXS)<sup>2</sup>. As simulações de DM com QM/MM foram realizadas com o programa DYNAMO<sup>3</sup>. O inibidor CP8 foi tratado com o método semi-empírico AM1, enquanto o resto do sistema (proteína, cofator e moléculas de água) foram tratados com o campo de força OPLS-AA e TIP3P durante 2ns.

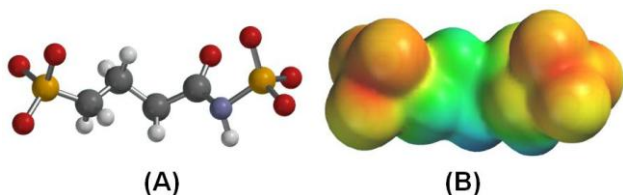


Figura 2. (A) Estrutura 2D do inibidor CP8. (B) Mapa de Potencial Eletrostático do inibidor CP8.

Como pode ser observado na Figura 2, o inibidor CP8 possui intensa eletronegatividade. Esta característica pode determinar o potencial de inibição deste inibidor, uma vez que os grupos polares de resíduos envolvidos na catálise possuirão maior interação com o inibidor CP8.

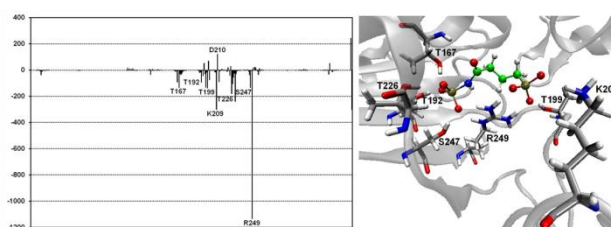


Figura 3. (A) Análise de decomposição residual. (B) Conformação estruturas do complexo enzima-inibidor após 2ns de DM.

Como mostrado na Figura 3, os grupos fosfatos do inibidor CP8 interagem, significativamente, com os grupos polares de vários resíduos do sítio catalítico da GAPDH. Tais interações contribuem para a estabilização do inibidor CP8 no sítio catalítico da enzima.

## Conclusões

Os métodos de DM e QM/MM foram realizados para elucidar as interações e o mecanismo de ação do inibidor CP8. A simulação de DM com o método híbrido QM/MM foi de grande importância para a estabilização e quantificação das interações entre enzima e inibidor. Tais resultados poderão contribuir para o planejamento de novos e mais potentes inibidores da enzima GAPDH de *T. cruzi* análogos ao produto da catálise enzimática.

## Agradecimentos

Os autores agradecem as Agências CNPQ e CAPES.

<sup>1</sup>Maya, J. D.; Cassels, B. K.; Vásques, P. I. Ferreira, J.; Faundez, M.; Galantini, N.; Ferreira, A.; Morello, A. *Comp. Biochem. Physiol. Part A* **2007**, *146*, 601.

<sup>2</sup>Ladame, S; Castilho, M. S.; et al. *Eur. J. BioChem.* **2003**, *270*, 4574.

<sup>3</sup>Field, M. J. *A Practical Introduction to the Simulation of Molecular Systems* Cambridge, **1999**.