

## Modelagem Molecular Comparativa e *Docking* de Inibidores de GSK-3 de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

Otavio Gama Conceição\* (IC)<sup>1</sup>, Arianne Fabres (PG)<sup>2</sup>, Carlos J. Logullo (PQ)<sup>2</sup> e Nelilma C. Romeiro (PQ)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LICC-Laboratório Integrado de Computação Científica-NUPEM-UFRJ-Macaé; <sup>2</sup>Universidade Estadual do Norte Fluminense \*otavio.conceicao@bol.com.br

Palavras Chave: Modelagem Comparativa, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, GSK-3, *Docking*

### Introdução

O carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* é o ectoparasita de rebanho bovino mais importante no Brasil<sup>1</sup>. O conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos na infestação do carrapato pode resultar em alternativas de controle das doenças e da infestação, através da identificação de características singulares no vetor e de novos alvos terapêuticos para obtenção de fármacos e vacinas<sup>2</sup>. Um exemplo de alvo interessante é a Glicogênio Sintase Quinase-3 (GSK-3)<sup>3,4</sup>, uma Ser/Thr quinase presente na via de sinalização por insulina envolvida na regulação da síntese de glicogênio através da inibição da Glicogênio Sintase por fosforilação. Portanto, o objetivo deste trabalho é a modelagem comparativa de GSK-3 de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* e a investigação por *docking* das interações de inibidores de GSK-3 humana, testados recentemente por Fabres e cols em GSK-3 de *Boophilus*.<sup>5</sup>

### Resultados e Discussão

A modelagem comparativa da GSK-3 de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* foi realizada através do servidor Swiss Model<sup>6</sup>, utilizando-se a sequência da proteína com código no NCBI ABO61882.1 GI:1341432237<sup>6</sup> e o *template* da enzima humana (Código PDB= 3I4B)<sup>8,9</sup>. As moléculas deste estudo (Fig. 1) foram desenhadas e otimizadas no Spartan pro (Wavefunction Inc.).

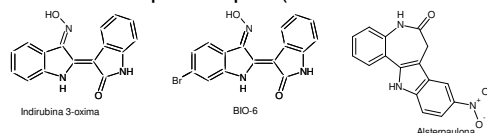


Figura 1. Inibidores de GSK-3 utilizados neste estudo<sup>5</sup>.

Visualizações foram feitas no PyMol v. 0,99<sup>10</sup>. Na sobreposição das estruturas, foi observada a conservação do domínio quinase. O composto de referência foi posicionado no seu sítio de interação conhecido, corroborando os estudos de *docking*<sup>9</sup>. A Indirubina 3-oxima apresentou o melhor valor de *score*, ligando-se no mesmo sítio de ligação do inibidor co-cristalizado (denominado ligante, Tab. 1) (Fig. 2) e destacando-se por realizar interações por ligação hidrogênio adicionais com o grupo NO<sub>2</sub>. A

partir deste resultado, serão propostas modificações moleculares, visando obter seletividade para a GSK-3 de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, em relação à enzima humana explorando-se, assim, os resultados do *docking* teórico dos inibidores conhecidos de GSK-3.

Ligante	Fitness Score
Ligante	50,88
Indirubina 3-oxima	34,79
BIO-6	33,04
Alsterpaulona	32,01

Tabela 1. Valores de *Score* obtidos nos estudos do *docking* com o ChemScore Kinase para GSK-3 de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.

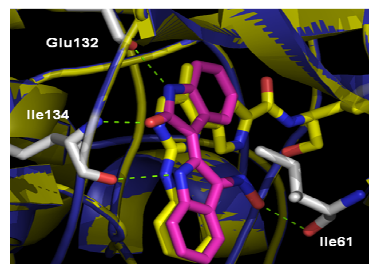


Figura 2. Melhor pose da Indirubina 3-oxima (C= magenta) com GSK-3 de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Sobreposição com o ligante co-cristalizado (C= amarelo). Átomos de H foram omitidos para melhor visualização.

### Conclusões

O estudo de *docking* indica a Indirubina 3-oxima como o ligante de GSK-3 de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* com maior afinidade teórica. Estudos posteriores de seletividade para GSK-3 humana serão indicativos para o planejamento de moléculas para o controle do parasita.

### Agradecimentos

FAPERJ (APQ1#E-26/110.914/2009), NUPEM

<sup>1</sup>Barker, S.C.; Murrel, A. *Parasitology* **2004**, *129*, S15; <sup>2</sup>Guerrero, F.D.; Miller, R. J.; Rousseau, M. E. *et al. Insect Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *35*, 585; <sup>3</sup>Joep, R.S.; Johnson, G. V. W. *Trends Biochem. Sci.* **2004**, *29*, 95; <sup>4</sup>Embi, N.; Rylatt, D. B.; Cohen, P. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *107*, 519; <sup>5</sup>Fabres, A.; De Andrade, C. P.; Guizzo, M. *et al. Parasitology*. **2010**, *137*, 1537; <sup>6</sup>Kiefer, F.; Arnold, K.; Künzli, M.; Bordoli, L.; Schwede, T. *Nucl. Acids Res.* **2009**, *37*, D387; <sup>7</sup>Logullo, C.; Witola, W. H.; Andrade, C. *et al. Parasitol.* **2009**, *161*, 261; <sup>8</sup>Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z. *et al. Nucl. Acids Res.* **2000**, *28*, 235; <sup>9</sup>Aronov, A. M.; Tang, Q.; Martinez-Botella, G. *et al. J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6362; <sup>10</sup>Delano, W. L. DeLano Scientific: SAN CARLOS, CA, 2002.