

Modelagem Molecular da Interação de Análogos da Ribavirina com Inosina Monofosfato Desidrogenase (IMPDH)

Kamilla Trajano da Silva* (IC)¹, Rodrigo O. M. A. de Souza (PQ)², Nelilma C. Romeiro (PQ)¹

¹LICC-Laboratório Integrado de Computação Científica-NUPEM-UFRJ-Macaé; ²Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica, Universidade Federal do Rio de Janeiro-Instituto de Química *kamilla.trajanos@gmail.com

Palavras Chave: Modelagem Molecular, *Cryptosporidium* spp, IMPDH

Introdução

Cryptosporidium spp. são a causa principal do “ciclo vicioso” de diarreia e desnutrição em países em desenvolvimento, sendo um agente de bioterrorismo¹. O parasita obtém nucleotídeos de Guanina pela ação da Inosina Monofosfato Desidrogenase (IMPDH)², importante para o crescimento e diferenciação celular. Até o presente, não foram identificados fármacos contra esta enzima, embora vários inibidores tenham sido descritos. Devido à sua importância para pacientes imunodeprimidos, a IMPDH é um alvo terapêutico atraente contra *Cryptosporidium* spp². Portanto, o objetivo deste trabalho é investigar por *docking* as interações de análogos da Ribavirina, inibidor de IMPDH, com a enzima de *Cryptosporidium* (IMPDHc) e de humanos (IMPDHh), visando investigar possível seletividade molecular.

Resultados e Discussão

As estruturas 3D das proteínas foram obtidas no Protein Data Bank (PDB)³. Os estudos de *docking* foram feitos no programa Gold⁴ com IMPDHc e IMPDHh (códigos PDB: 3KHJ e 1NF7)⁵⁻⁶. As moléculas 1-7 (Fig. 1) foram desenhadas e otimizadas no Spartan pro (Wavefunction Inc.).

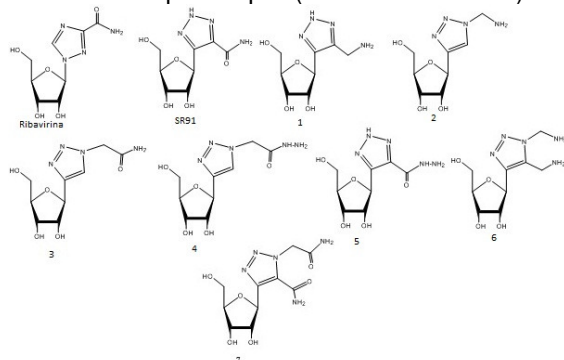


Figura 1. Análogos da Ribavirina

Visualizações foram feitas no programa PyMol, versão 0,99⁷. Os compostos de referência (IMP e Ribavirina Monofosfato, dados não tabelados), ligaram nos seus sítios de interação conhecidos^{5,6}. Para a IMPDHc, foram obtidos maiores valores de *Fitness Score* para as moléculas monossubstituídas no anel triazol na posição 1 e não-substituídas na posição 5, pelo maior número de ligações hidrogênio (LH). Para a IMPDHh, a melhor interação foi obtida

com a molécula 7, o inverso do observado com a IMPDHc (Tab. 1). A molécula 2 apresentou ligeira preferência para ligação com a IMPDHc. A Fig. 2 mostra as interações observadas para esta molécula com as IMPDHs. A mesma realiza maior número de LH e íon-dipolo com IMPDHc, favorecendo o valor de *Fitness Score*. Em ambas IMPDHs, a molécula 2 interage de modo inverso ao observado para os ligantes co-cristalizados^{5,6}.

Ligante	Fitness ^a	Fitness ^b
Ribavirina	48,09	45,04
Molécula 1	45,84	43,58
Molécula 2	45,80	48,16
Molécula 3	53,22	49,52
Molécula 4	52,25	52,23
Molécula 5	46,61	45,64
Molécula 6	45,11	46,78
Molécula 7	54,31	47,45

Tabela 1. Valores de *Fitness score* obtidos nos estudos do *docking* com o Goldscore. *Fitness*: a= IMPDHh e b= IMPDHc.

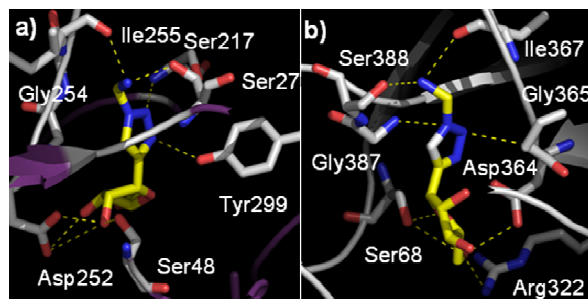


Figura 2. Melhor pose da Molécula 2 com (a) IMPDHh; e com (b) IMPDHc. Átomos de H foram omitidos para melhor visualização.

Conclusões

O estudo de *docking* indica a molécula 2 como o ligante de IMPDHc com menor afinidade teórica pela enzima humana, sendo alvo para modificações moleculares explorando diferenças nos sítios de ligação das IMPDHs, visando otimizar a afinidade teórica e a seletividade.

Agradecimentos

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

¹Fayer, R. *Vet. Parasitol.* **2004**, 126, 37; ²Abrahamsen, M. S.; *et al. Science* **2004**, 304, 441; ³Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z. *et al. Nucl. Acids Res.* **2000**, 28, 235; ⁴Verdonk, M. L.; Cole, J. C.; Hartshorn, M.J. *et al. Proteins* **2003**, 52, 609; ⁵Macpherson, I. S.; Kirubakaran, S.; Gorla, S. K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1230; ⁶Risal, D.; Strickler, M. D.; Goldstein, B. M. (DOI:10.2210/pdb1nf7/pdb); ⁷ Delano, W. L. DeLano Scientific: SAN CARLOS, CA, 2002.