

Modelagem Comparativa de p38 MAPK de *Aedes aegypti* e Docking Molecular do Inibidor SB203580

Thayssa T. S. Cunha (IC)^{1*}, Glaucio B. Ferreira (PQ)², Rodrigo N. da Fonseca (PQ)¹, Jorge Moraes (PQ)¹, Nelilma C. Romeiro (PQ)¹.

¹LICC-Laboratório Integrado de Computação Científica-NUPEM-UFRJ-Macaé.

²Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense (UFF).

*thayssa.tavares@ufrj.br

Palavras Chave: *Aedes aegypti*, SB203580, MAPK p38, Docking

Introdução

Foi demonstrado recentemente que um tipo de toxina produzida pela bactéria *B. thuringiensis* ativa a via da p38 MAPK em *A. aegypti*, induzindo a produção de fatores pró-inflamatórios¹. Além disso, outros estudos mostraram a inibição da ação da p38 MAPK de *A. aegypti* pelo SB203580, protótipo dos inibidores da enzima em humanos, abrindo perspectivas novas no planejamento de moléculas bioativas². Desta forma, este trabalho teve como objetivos realizar a modelagem comparativa da p38 MAPK de *A. aegypti* e estudar as interações potenciais do SB203580 com a mesma por *docking*, comparando-as às interações com a enzima humana, visando o planejamento de moléculas para o controle biológico do mosquito.

Resultados e Discussão

A modelagem comparativa da p38 MAPK de *A. aegypti* foi realizada através do servidor Swiss Model³, utilizando-se a sequência da proteína com código no NCBI XP_001653240.1⁴ e o *template* da enzima humana (Código PDB= 1WBS)^{5,6} (Fig. 1). Na sobreposição das estruturas, foi observada a conservação do domínio quinase, embora alguns resíduos de aminoácidos diferenciados tenham sido observados, como, por exemplo, Ser34 e Ala37 trocados por Glu e Ser na enzima de *A. aegypti*.



Figura 1. Sobreposição da Estrutura 3D da p38 MAPK de *A. aegypti* (cinza) com a estrutura da enzima humana (laranja).

O *docking* foi realizado com o Programa Gold v. 4.1.2⁷ e a análise das ligações hidrogênio foi feita através do programa Pymol v. 0,99⁸. A caracterização das interações dos resíduos de aminoácidos e o ligante foi feita com o pacote *ab initio* Gamess com funcional B3LYP-D3 e base 6-31++G**⁹. O *docking* com a p38 MAPK humana foi comparável ao experimental⁵ e foram observadas ligações hidrogênio com os resíduos de aminoácidos Lys53, Met109 e Arg173 (Fig. 2a). O *docking* realizado com a p38 MAPK de *A. aegypti*

mostrou que o SB203580 se liga próximo à posição observada na enzima humana, formando ligações hidrogênio com Ala47, Glu67 e Asp165 (Fig. 2b).

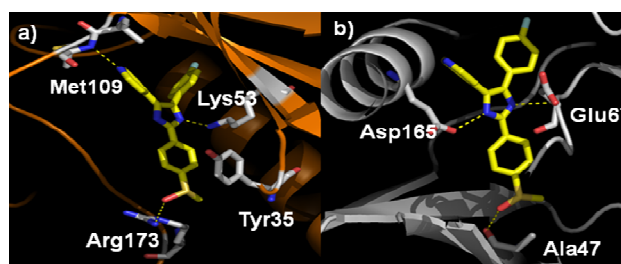


Figura 2. a)- Docking do SB203580 com a p38 MAPK humana e b)- com a p38 MAPK de *A. aegypti*.

As energias de interação entre o SB203580 e os aminoácidos obtidas pelo funcional corrigido B3LYP-D3 estão relacionadas na Tabela 1. Os valores indicam claramente que as ligações hidrogênio contribuem de forma mais significativa para o complexo SB203580-p38 MAPK de *A. aegypti*.

Tabela 1. Energias de interação intermoleculares.

Humana	kcal/mol	Lig. H	<i>Aedes aegypti</i>	kcal/mol	Lig. H
Lys53	30,3	N---H	Ala47	0,9	nb
Met109	2,7	N---H	Glu67	39,9	O---H
Arg173	2,0	nb	Asp165	15,5	N---H

Conclusões

Os estudos realizados permitiram concluir que há diferenças nas energias das ligações hidrogênio entre o complexo do SB203580 com a p38 MAPK humana e de *A. aegypti*, o que pode ser útil para o planejamento de novas moléculas bioativas visando o controle biológico deste vetor.

Agradecimentos

FAPERJ, FUNEMAC, NUPEM/UFRJ

1)- Cancino-Rodezno, A.; Alexander, C.; Villaseñor, R. *et al. Insect Biochem. Mol. Biol.* **2010**, 40, 58; 2)- Che-Chih Wu, R.; Shaio, M. F.; Cho, W. L. *Insect Mol. Biol.* **2007**, 16, 389; 3)- Kiefer, F.; Arnold, K.; Künzli, M.; Bordoli, L.; Schwede, T. *Nucl. Acids Res.* **2009**, 37, D387; 4)- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_001653240.1; 5)- Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z. *et al. Nucl. Acids Res.* **2000**, 28, 235; 6)- Gill, A. L.; Frederickson, M.; Cleasby, A. *et al. J. Med. Chem.* **2005**, 48, 414; 7)- Verdonk, M. L.; Cole, J. C.; Hartshorn, M.J.; Murray, C.W.; Taylor, R.D. *Proteins* **2003**, 52, 609; 8)- Delano, W. L. DeLano Scientific: SAN CARLOS, CA, 2002; 9)- Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 154104.