

# Avaliação das diferenças estruturais e propriedades moleculares de neuraminidases utilizando Modelagem Molecular

Juliana Penso<sup>\*1</sup> (PG), Gustavo H. G. Trossini<sup>2</sup> (PQ), Carolina H. Andrade<sup>\*1</sup> (PQ)  
\*carolina@farmacia.ufg.br

<sup>1</sup>LabMol, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás - UFG, Goiânia, Brasil. <sup>2</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, Brasil.

Palavras Chave: neuraminidase, Influenza, modelagem molecular

## Introdução

O vírus Influenza causa infecção severa do trato respiratório. A neuraminidase (NA) é uma sialidase que remove o ácido siálico da superfície da célula hospedeira, permitindo a saída das partículas virais e infecção de células sadias.<sup>1</sup> As NAs de Influenza do tipo A são classificadas em dois grupos filogenéticos. Os subtipos N1, N4, N5 e N8 pertencem ao grupo 1, enquanto que N2, N3, N6, N7 e N9 são do grupo 2. Apesar de o vírus do tipo B também infectar humanos, as pandemias de 1918, 1957, 1968 e 2009 foram todas causadas por Influenza A com NAs dos subtipos 1 e 2.<sup>1</sup> Os fármacos atualmente disponíveis atuam inibindo a NA e são um exemplo bem sucedido de planejamento de fármacos baseado na estrutura do do receptor.<sup>2</sup> Cabe ressaltar que diferentes cepas mutantes resistentes aos fármacos disponíveis já foram identificadas, o que torna urgente o desenvolvimento de novos fármacos inibidores de NAs.<sup>2</sup> Este trabalho descreve o mapeamento das diferenças estruturais existentes no sítio ativo das NAs dos vírus A e B, buscando a identificação de regiões importantes no processo de reconhecimento molecular que sejam comuns aos subtipos e úteis no planejamento de novos candidatos a fármacos.

## Resultados e Discussão

Foram selecionadas 10 estruturas cristalográficas de NA (Tabela 1) no *Protein Data Bank* (PDB). As moléculas de água e os ligantes foram removidos e as estruturas foram sobrepostas por seus carbonos- $\alpha$ . Uma caixa tridimensional foi escolhida de forma a envolver todas as coordenadas cartesianas da cavidade de interação. Os campos de interação molecular foram calculados no programa GRID utilizando as sondas químicas H<sub>2</sub>O (hidrofílica), DRY (hidrofóbica), O (oxigênio sp<sup>2</sup>) e N (NH neutra) com *grid-spacing* de 1 Å. A avaliação estatística dos campos 3D foi realizada utilizando análise de componentes principais (PCA). As estruturas 3D das NAs selecionadas foram também analisadas utilizando a ferramenta SiteMap, do programa Maestro v.9.0. Esta análise evidenciou diferenças em regiões importantes na cavidade de interação, como a mutação Asp197Glu no vírus B, que, apesar

de não interagir diretamente com o inibidor, causa uma mudança conformacional na alça 150, levando a diminuição de afinidade com os inibidores (Figura 1).

Tabela 1. Estruturas de NAs utilizadas.

Estrutura	Subtipo/Mutação	Ligante
2HU4	N1	Oseltamivir
3CL2	N1 - Asn294Ser	Oseltamivir
3CL0	N1 - His274Tyr	Oseltamivir
3CKZ	N1 - His274Tyr	Zanamivir
3B7E	N1 - 1918	Zanamivir
3K37	B	Peramivir
3K39	B - Asp197Glu	Peramivir

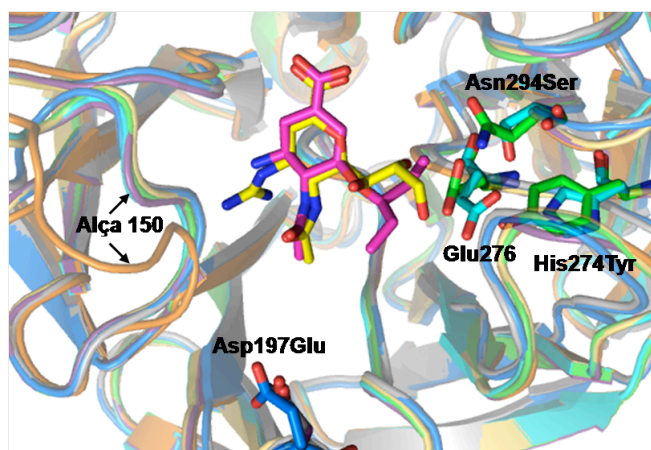


Figura 1. Representação 3D das NAs alinhadas, evidenciando as principais diferenças estruturais no sítio ativo.

## Conclusões

Ao explorar as diferenças estruturais do sítio ativo das NAs foi possível obter informações essenciais no processo de reconhecimento molecular, sendo, estas, úteis no planejamento de novos inibidores seletivos de NAs.

## Agradecimentos

FAPESP, CAPES e FUNAPE.

<sup>1</sup>Russel, R. J.; Haire, L. F.; Butler, W. M *et al. Nature*. **2006**, 443, 45.

<sup>2</sup>Rudrawar, S.; Dyason, J. C.; Rameix-Welti, M. *et al. Nat. Commun.* **2010**, 1, 113.