

Simulação por Dinâmica Molecular do ligante menadiona com as monoaminoxidases A e B: uma abordagem estrutural.

Paulo A. Netz (PQ)¹, Cristian Follmer (PQ)², Vanessa Petry do Canto (PG)^{1*} v.petry@terra.com.br

¹ Laboratório de Química Teórica e Computacional – IQ/UFRGS. 91501-970, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Físico-Química – IQ/UFRJ. 21941-909, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: MAO-A, MAO-B, sítio ativo, menadiona, Dinâmica Molecular.

Introdução

A monoaminoxidase (MAO) é uma enzima que catalisa a desaminação oxidativa de monoaminas, endógenas ou exógenas. Existem duas isoformas da MAO, a MAO-A e a MAO-B, cujas estruturas estão relacionadas, ambas apresentando o cofator FAD (Flavina Adenina Dinucleotídeo), sendo a atividade anormal da MAO-A associada, geralmente, com distúrbios psiquiátricos (depressão) e a da MAO-B com distúrbios neurodegenerativos (Doença de Parkinson).^{1,2} O sítio ativo, tanto da MAO-A quanto da MAO-B, foi determinado experimentalmente.^{3,4}

A análise estrutural das enzimas é importante para a elucidação de seus mecanismos de ação. No presente trabalho foram realizadas simulações por Dinâmica Molecular, com o objetivo de verificar o modo de interação do ligante menadiona (2-metil-1,4-naftoquinona) com a MAO-A e MAO-B, bem como sua variação ao longo do tempo.

Resultados e Discussão

O programa usado nas simulações foi o GROMACS⁵.

A evolução da estrutura média, medida através da análise de RMSD, Figura 1, mostra uma flutuação maior para o sistema com a MAO-A do que para o sistema com a MAO-B.

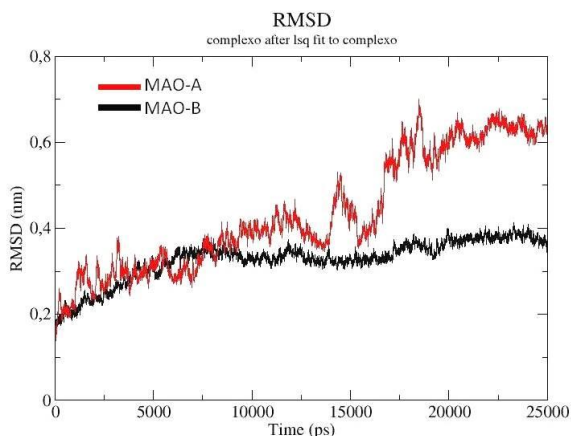


Figura 1. RMSD para os sistemas compostos por enzima+FAD+menadiona, sendo a curva em vermelho referente à MAO-A e em preto, à MAO-B.

A distância entre o ligante menadiona e os resíduos que formam o *sanduíche aromático* (TYR407 e TYR444 para MAO-A e TYR398 e TYR435 para MAO-B)¹ é menor para a MAO-B do que para MAO-A (Tabela 1).

Tabela 1. Distância entre o ligante menadiona (LIG) e alguns resíduos do sítio ativo da MAO-A e MAO-B.

MAO-A			
Distância	Inicial (nm)	Final (nm)	variação* (nm)
LIG-TYR69	0,69	0,61	0,08
LIG-PHE208	0,74	1,11	0,37
LIG-ILE335	0,69	0,93	0,24
LIG-TYR407	0,92	0,85	0,07
LIG-TYR444	0,84	0,73	0,11
MAO-B			
LIG-TYR60	0,92	0,94	0,02
LIG-ILE199	0,96	0,94	0,02
LIG-TYR326	1,05	0,98	0,07
LIG-TYR398	0,62	0,72	0,10
LIG-TYR435	0,47	0,49	0,02

*em módulo

Conclusões

O complexo formado entre [MAO-B + FAD + menadiona] apresentou uma interação mais estável do que o complexo formado por [MAO-A + FAD + menadiona], corroborando resultados experimentais e de *Docking* anteriores, de acordo com os quais a interação da menadiona com a MAO-B é cerca de 60 vezes maior do que com a MAO-A.¹ As diferenças estruturais podem ser um dos fatores responsáveis pela especificidade de substratos e/ou inibidores da MAO-A e da MAO-B.

Agradecimentos

Capes e CNPq.

¹Cerqueira, E. C.; Netz, P. A.; Diniz, C.; Canto, V. P.; Follmer, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7416.

²Son, S.; Ma, J.; Kondou, Y.; Yoshimura, M.; Yamashita, E.; Tsukihara, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, *105*, 5739-5744.

³Binda, C.; Newton-Vinson, P.; Hubalek, F.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9*, 22-26.

⁴De Colibus, L.; Li, M.; Binda, C.; Lustig, A.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, 12684-12689.

⁵<http://www.gromacs.org>