

Estudos de Docagem Molecular e Dinâmica Molecular no Planejamento de Novos Inibidores da Enzima Aldolase

Leonardo L. G. Ferreira (PG)*, Ricardo N. dos Santos (PG), Adriano D. Andricopulo (PQ)
(*leonardo@ifsc.usp.br)

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Palavras Chave: Aldolase, Tripanossomíase, Docagem, Dinâmica Molecular.

Introdução

A tripanossomíase africana humana (TAH), ou doença do sono, é uma doença fatal que, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), coloca em risco 60 milhões de pessoas.¹ Causada pelo protozoário *Trypanosoma brucei*, é considerada uma das mais importantes doenças tropicais negligenciadas (DTN). Os fármacos existentes são extremamente limitados, ineficazes e apresentam elevada toxicidade. Neste contexto, a enzima aldolase, presente na via glicolítica do parasita, tem sido explorada como um atrativo alvo molecular para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da TAH. O presente trabalho apresenta os resultados de estudos de modelagem molecular e dinâmica molecular no planejamento de novos candidatos a inibidores da enzima aldolase.

Resultados e Discussão

A estratégia de planejamento se fundamenta na integração de estudos de docagem e simulações de dinâmica molecular.² Um conjunto de 38 inibidores da enzima aldolase, pertencentes a classe química dos monoglicolatos e glicolamidos de alquila, foi utilizado em estudos de docagem molecular para avaliação das interações ligante-receptor. Os resultados revelaram o modo de interação dos inibidores no sítio ativo da enzima-alvo, revelando importante padrão de reconhecimento molecular. O processo de docagem, com a estrutura cristalográfica da aldolase (PDB 1F2J), foi realizado com o programa GOLD 5.0 (CCDC, Cambridge, UK). A conformação das moléculas na cavidade de interação da proteína possibilitou a análise das interações intermoleculares polares predominantes entre os resíduos de aminoácidos da enzima e as funcionalidades químicas dos inibidores. Em seguida, dois inibidores do conjunto de dados (Figura 1) foram avaliados quanto à sua estabilidade no sítio ativo da aldolase e à manutenção das interações intermoleculares observadas no processo de docagem. Estes estudos foram realizados através de cinco simulações independentes de dinâmica molecular. Nessas simulações foi observada a manutenção do complexo enzima-inibidor para os dois sistemas (Figura 2), bem como

as principais interações intermoleculares. Além disso, foi estabelecida a importância dos fragmentos moleculares dos ligantes e de cada aminoácido do sítio ativo. Esta abordagem revelou aspectos moleculares relevantes para o processo de planejamento de novos candidatos a inibidores da enzima aldolase.

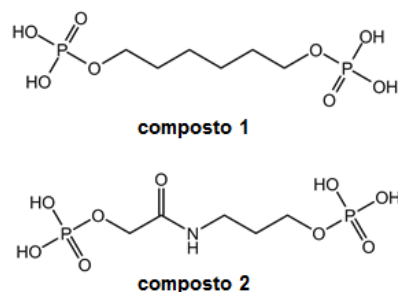


Figura 1. Estrutura dos inibidores utilizados nas simulações de dinâmica molecular.

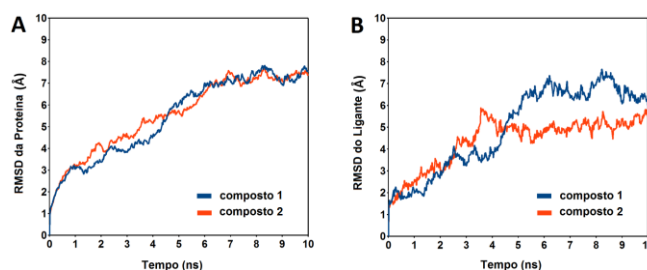


Figura 2. RMSD da proteína (A) e dos inibidores (B) durante a simulação.

Conclusões

Os estudos revelaram, dentre outros aspectos, o modo de interação destes inibidores com o sítio ativo da enzima. Além disso, a interpretação adequada dos dados possibilitou a identificação dos principais requerimentos moleculares para o planejamento de novos inibidores mais potentes e seletivos frente a enzima aldolase de *T. brucei*.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP

¹Malvy, D., Chappuis, F. *Clin. Microbiol. Infect.* **2011**, 17, 986.

²Salsbury, F.R. Jr. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2010**, 10, 738.