

## Estudos por modelagem molecular de potenciais inibidores da AgamOBP1 de *Anopheles Gambiae*

Raphael da S. Affonso<sup>1</sup> (PG), Ana P. Guimarães<sup>1</sup> (PG), Aline A. Oliveira<sup>1</sup> (PG), Glaucia B.C. Slanna<sup>2</sup> (PQ) e Tanos C.C. França<sup>\*1</sup> (PQ) \*tanos@ime.eb.br

<sup>1</sup>Laboratório de Modelagem Aplicada a Defesa Química e Biológica (LMDQB), Seção de Engenharia Química, Instituto Militar de Engenharia (IME), Praça General Tibúrcio 80, Urca, 22290-270, Rio de Janeiro – RJ.

<sup>2</sup>Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus Macaé, Rua Aloísio da Silva Gomes 50, CEP. 27930-560.

Palavras chave: Modelagem molecular, AgamOBP1, DEET.

### Introdução

Mundialmente cerca de 700 milhões de pessoas são infectadas todo ano por doenças transmitidas por diversas espécies de mosquitos, sendo estas responsáveis pela morte de um em cada 17 indivíduos infectados<sup>1</sup>. Dentre essas doenças se destacam a malária e a leishmaniose que juntas infectam cerca de 217 milhões de pessoas e levam cerca 700 mil à morte anualmente. Tendo em vista os custos e a complexidade dos tratamentos dessas doenças, a utilização de repelentes como proteção contra os mosquitos vetores torna-se uma alternativa interessante. Neste contexto, foram realizados, no presente trabalho, estudos por ancoramento e dinâmica molecular (DM), utilizando-se os softwares *Molegro Virtual Docker* (MVD)<sup>2</sup> e GROMACS 4.5.3<sup>3</sup>, de potenciais ligantes (Figura 1) da AgamOBP1, proteína importante no processo de percepção olfatória do mosquito *Anopheles gambiae*, principal vetor da malária. As melhores conformações dos compostos obtidas por ancoramento molecular, foram otimizadas e tiveram suas cargas atômicas calculadas pelo método chelppg, através do programa Gaussian 98<sup>4</sup>, aplicando o método DFT, com funcional B3LYP e função de base 6-31G (d,p), e parametrizadas pelo servidor PRODRG<sup>5</sup>. Os sistemas foram otimizados até 1 Kcal/mol e submetidos a 500 ps de DM com restrição de posição seguidos por 20 ns sem restrição.

### Resultados e Discussão

Os resultados de ancoramento (Tabela 1) sugerem que o DEET, o eugenol e o acetato de eugenila apresentam uma maior afinidade pela AgamOBP1 que o indol, o ácido láctico e o 1-octen 3-ol, moléculas comuns na pele humana e que se ligam a AgamOBP1 funcionando como atrativos naturais do mosquito. Os resultados também sugerem que o eugenol e o acetato de eugenila, componentes do óleo do cravo da Índia, apresentam mais afinidade pela AgamOBP1 que o DEET, principal componente das formulações de repelentes comerciais. Todos os compostos apresentaram um bom comportamento dinâmico, ao longo dos 20 ns de DM, permanecendo

bem ancorados e formando ligações hidrogênio com os resíduos da proteína, corroborando, dessa forma, os resultados do ancoramento.

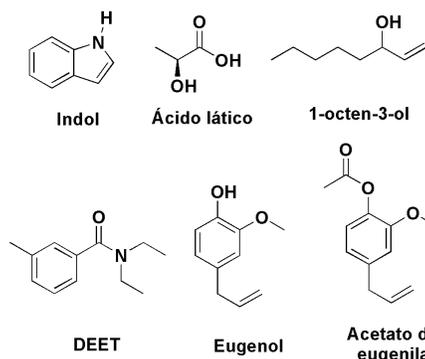


Figura 1. Estruturas dos compostos estudados.

Tabela 1. Resultados de ancoramento entre os moléculas atrativas e os repelentes estudados com a proteína AgamOBP1.

Composto	E. Interação (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	E. H. (Kcal.mol <sup>-1</sup> )
Indol	-70,25	-1,20
Ácido Láctico	-51,26	-9,69
1-octen 3-ol	-70,52	-4,80
DEET	-96,59	-1,53
Eugenol	-88,90	-5,00
Acetato de Eugenila	-104,49	-2,00

### Conclusões

A maior afinidade observada para DEET, eugenol e acetato de eugenila pela AgamOBP1, destaca esses compostos como potenciais repelentes capazes de se ligar com mais eficiência a AgamOBP1. Esses resultados também mostram que o eugenol e o acetato de eugenila podem ser repelentes ainda mais efetivos que o DEET.

### Agradecimentos

FAPERJ, CAPES/PRODEFESA, CNPq, IME.

<sup>1</sup>Fradin, N. S, *Annals of Internal Medicine*. 1998. 128, 931.

<sup>2</sup>Thomsen, R.; Christensen, M.H. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3315.

<sup>3</sup>Spoel et al. University of Groningen, **2001**. 268p.

<sup>4</sup>Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, E.S. Pople JA et al **2001** Gaussian 98, Revision A.11. Gaussian, Pittsburg.

<sup>5</sup> <http://davape1.bioch.dundee.ac.uk/prodrg/>.