

Análise do comportamento dinâmico de *SmDHFR* revela potenciais sítios de ligação para inibidores competitivos e não competitivos.

André L. B. Teles^{1*} (PG), Humberto M. Pereira² (PQ), Samuel S. Pita³ (PQ), Marcelo S. Castilho^{1,3} (PQ)

¹Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia UEFS/FIOCRUZ; ²Instituto de Física de São Carlos - USP ³Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

andreteles@hotmail.com

Palavras Chave: Dinâmica Molecular, *S. mansoni*, Dihidrofolato redutase

Introdução

A esquistossomose afeta aproximadamente 200 milhões de pessoas, a maioria das quais vive em países Tropicais e Subtropicais.¹ Em função do aparecimento de resistência do parasita aos fármacos disponíveis para o tratamento dessa doença^{2,3} torna-se urgente e descoberta de novas estratégias terapêuticas para o tratamento dessa doença. Nessa perspectiva, a enzima dihidrofolato redutase de *Schistosoma mansoni* (*SmDHFR*) surge como potencial alvo para o desenvolvimento de fármacos. Visando identificar sítios de interação que pudessem ser modulados seletivamente por inibidores competitivos e não-competitivos realizamos o estudo do comportamento dinâmico de *SmDHFR*, a partir da estrutura cristalográfica (PDB ID 3VCO) recentemente resolvida pelo Dr. Humberto M. Pereira (IFSC/USP).

Resultados e Discussão

A análise da estrutura cristalográfica indica que o resíduo TRP²³ encontra-se numa conformação que impede a ligação do substrato (Fig. 1). Considerando que testes cinéticos comprovam a atividade catalítica da enzima, procurou-se encontrar a conformação ativa da mesma através de estudos de dinâmica molecular. As trajetórias, obtidas a partir de uma dinâmica de 35ns, realizada com auxílio do programa GROMACS 4.5.4, indicam que os resíduos presentes no sítio ativo apresentam grande flexibilidade, particularmente, a alça onde se localiza o resíduo TRP²³ (Fig. 1). Portanto, para se obter um conjunto representativo de conformações (*ensemble*) (Fig. 2) que possa ser utilizado para identificação, por acoplamento molecular, de inibidores competitivos, foi realizada uma análise não-hierárquica de agrupamentos no GROMACS 4.5.4 (*g_cluster*). Alternativamente, a análise da *SmDHFR* indica a presença de uma cavidade de aproximadamente 160Å³ com baixa identidade sequencial com a enzima humana (30%) e alta correlação de movimento com resíduos do sítio ativo (Fig. 3), sugerindo a possibilidade de um sítio alostérico, passível de modulação por inibidores não-competitivos.

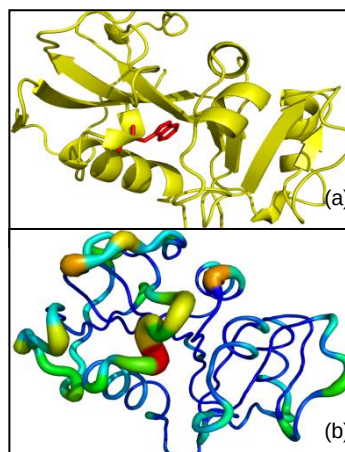


Figura 1. Estrutura tridimensional de *SmDHFR*, com destaque para TRP²³ (centro) numa conformação não produtiva (a) e para flexibilidade conformacional observada na dinâmica molecular (b).

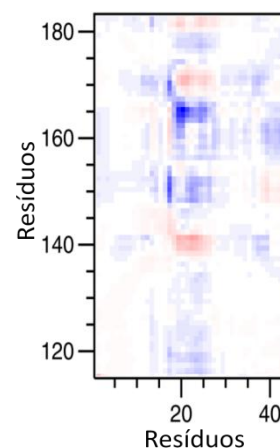


Figura 3. Matriz de co-variância de movimentos entre resíduos. Vermelho: correlação; Azul: anti-correlação.

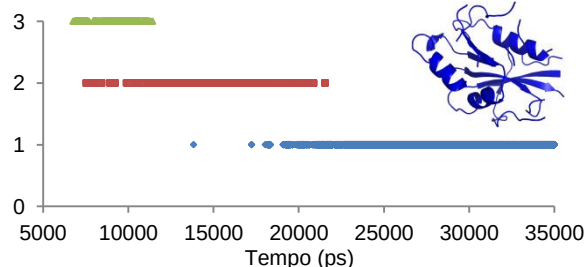


Figura 2. Estrutura representativa de *SmDHFR*, segundo análise não-hierárquica de agrupamentos (cluster 1)

Conclusões

As informações oriundas da dinâmica molecular foram essenciais para determinar quais estruturas 3D devem ser utilizadas em ensaios de triagem virtual e para identificação de um potencial sítio alostérico que pode ser modulado por inibidores não competitivos, com esqueletos moleculares ainda não observados para inibidores de DHFR

Agradecimentos

CNPq, INBEB, FAPESB

¹Oliveira, T. F.; Soares, M. S.; Cunha, R. A.; Monteiro, S. *RBPEC*. **2008**, 8.

²Demarco, R.; Verjovski-Almeida, S. *Drug Discov. Today*. **2009**, 14, 472.

³Abdul-Ghani, R.; Loutfy, N.; Sahn, A. E.; Hassan, A. *Parasitol Res*. **2009**, 104, 955.