

Estudos por ancoramento molecular de potenciais protótipos de inibidores da dihidrofolato redutase de *Yersinia Pestis*

Leonardo da C. Bastos^a (PG), Felipe R. de Souza^a (PG), Raphael da S. Affonso^a (PG), Teodorico Castro Ramalho^b (PQ) e Tanos C. C. França^a (PQ).

*leonardobastos.quimico@gmail.com

^aInstituto Militar de engenharia, SE/5, 22290-270, Rio de Janeiro, Brasil; ^bUniversidade Federal de Lavras/MG, Brasil.

Palavras Chave: *Yersinia pestis*, dihidrofolato redutase, docking.

Introdução

A peste é uma zoonose, causada pelo bacilo gram-negativo *Yersinia pestis* e está entre as doenças que mais causaram mortes ao longo da história da humanidade¹. O risco de utilização desse microrganismo como agente de guerra biológica e a constatação do surgimento de cepas resistentes aos fármacos em uso atualmente² demonstra a necessidade de desenvolvimento de potenciais novos fármacos anti peste. No presente trabalho foram realizados estudos por ancoramento molecular, com o software Molegro virtual docker (MVD®)³, de 06 novos potenciais inibidores para a dihidrofolato redutase (DHFR) de *Y. pestis* (YpDHFR) propostos em um trabalho anterior⁴, a partir de modificações estruturais em análogos do substrato folato selecionados no DrugBank⁵.

Os resultados obtidos mostram que as propostas 2, 4 e 6 apresentaram melhores valores (mais negativos) de energia de ancoramento dentro da YpDHFR quando comparados à HssDHFR. A figura 2 ilustra as interações do protótipo 4 (melhor resultado) dentro da YpDHFR.

Tabela 1. Energias de interação e de ligação hidrogênio dos compostos estudados dentro da YpDHFR e da HssDHFR.

Prop.	HssDHFR		YpDHFR		ΔE*
	E _i *	E _h	E _i *	E _h	
1	-78,93	-2,99	-77,37	-3,73	1,56
2	-84,09	-6,23	-95,24	-4,13	-11,15
3	-114,81	-8,90	-101,65	-5,32	13,16
4	-75,51	-9,19	-88,98	-9,57	-13,47
5	-104,77	-3,72	-90,50	-1,37	14,27
6	-93,54	-2,46	-101,24	-3,68	-7,70

*Kcal/mol

Resultados e Discussão

As estruturas dos compostos estudados são apresentadas na Figura 1 e os resultados do ancoramento dessas moléculas nos sítios ativos da YpDHFR e da DHFR humana (HssDHFR) são apresentados na Tabela 1.

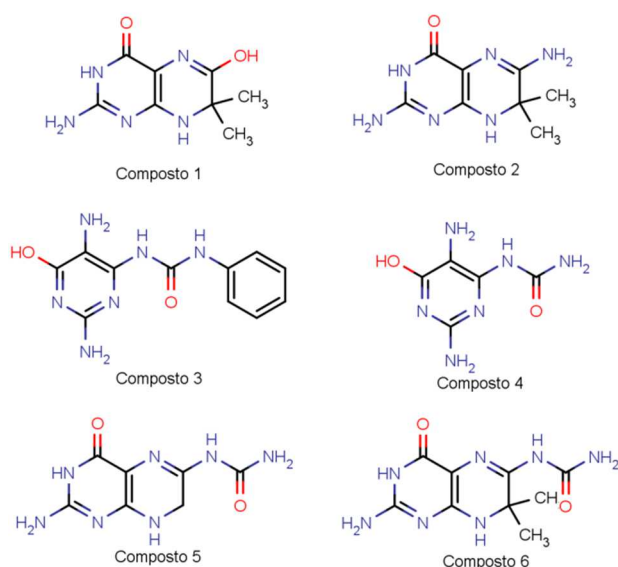


Figura 1. Estruturas propostas.

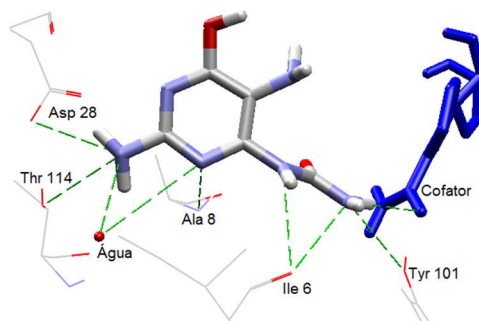


Figura 2. Interações do composto 4 na cavidade da YpDHFR.

Conclusões

Os resultados obtidos sugerem que os compostos 2, 4 e 6 podem ser inibidores seletivos para a YpDHFR. Estudos adicionais por dinâmica molecular estão em andamento com o objetivo de refinar esses resultados.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES/PRODEFESA, CNPq, IME.

¹ Atchman, M., et al. *Proc Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 14043.

² Galimand, M. et al. *N. Engl. J. Med.* **1997**, 337, 677.

³ Thomsen, R.; Christensen, M. H. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3315.

⁴ Bastos, L. C. et al. *17º SBQT* **2013**, 126.

⁵ Wishart D. S., et al. *J. Nucleic Acids Res.* **2006**, D668.