

ANÁLISE DE INTERAÇÃO COM O SÍTIO ATIVO: COMPLEMENTARIDADE, POTÊNCIA E RESISTÊNCIA

Bruno Junior Neves¹ (PG), Renata Vieira Bueno¹ (PG), Gustavo Henrique Goulart Trossini² (PQ), Carolina Horta Andrade¹ (PQ).

¹LabMol, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, Brasil; ²LAPEN, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Palavras-Chave: interações intermoleculares, aula prática, oseltamivir, neuraminidase.

Introdução

A atividade biológica de um fármaco (ou micromolécula) está diretamente relacionada às interações intermoleculares estabelecidas com o seu receptor (ou alvo bioquímico, macromolécula). O grande número de estruturas 3D de alvos bioquímicos disponíveis no PDB possibilita a utilização de ferramentas do planejamento de fármacos baseado na estrutura (SBDD)¹. Sendo assim, o entendimento da interação entre um fármaco e seu receptor, bem como a utilização de ferramentas computacionais que permitam a visualização e manipulação de modelos computacionais oriundos de estruturas tridimensionais extraídas do PDB, são estratégias fundamentais para auxiliar o processo de ensino-aprendizagem da disciplina de Química Farmacêutica Medicinal. Nesse contexto, elaborou-se um estudo prático no qual os alunos irão utilizar as ferramentas computacionais de visualização e manipulação das estruturas 3D das enzimas neuraminidases (NAs) co-cristalizadas com os fármacos zanamivir e oseltamivir. Foram abordados os conceitos de complementaridade molecular, tipos de interação e a força de cada interação envolvida no reconhecimento molecular entre os fármacos e seu receptor, além do desenvolvimento de resistência ao oseltamivir devido a mutações na estrutura da proteína.

Resultados e Discussão

As estruturas das neuraminidases **2HU4** (tipo selvagem + oseltamivir), **3CLO** (mutante H274Y + oseltamivir) e **3CKZ** (mutante H274Y + zanamivir) foram retiradas do PDB, sobrepostas e analisadas utilizando o programa Pymol Viewer 1.3. Foram investigadas as interações intermoleculares e mudanças conformacionais entre fármaco e aminoácidos do sítio ativo, envolvidas no mecanismo de complementaridade, potência e resistência (tirosina 274). Para ambos

fármacos, observou-se que os resíduos de arginina 118, 292 e 371 interagem com o grupo ácido dos dois fármacos, enquanto a arginina 152 interage com a metilamida. Já o resíduo glutamato 119 interage com os grupos amina do oseltamivir e guanidina do zanamivir, correspondentes à mesma posição. Por outro lado, a troca da histidina 274 por uma tirosina reduz a afinidade do oseltamivir, devido ao deslocamento do resíduo de glutamato 276 em 2 Å, sendo desfavorável para a interação entre o grupo pentiloxi do oseltamivir e o bolso lipofílico da enzima. Esta mutação não impacta na interação do zanamivir com o sítio ativo, uma vez que a distância entre o glicerol e o resíduo glutamato 276 permanece favorável à ligação de hidrogênio³.

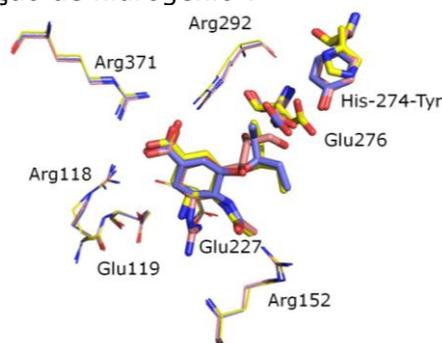


Figura 1. Sobreposição das NAs co-cristalizadas com o zanamivir e oseltamivir.

Conclusões

Com a execução desta aula prática, foi possível visualizar e manipular mudanças conformacionais e interações intermoleculares entre fármacos e receptor, que proporcionaram contribuições significativas no ensino e aprendizagem da disciplina de QFM.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP e FAPEG.

¹ Andricopulo, A.D.; Salum, L.B.; Abraham, D.J. *Cur. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 771.

² Hao, G.F.; Yang, G.F.; Zhan, C.G. *Drug Discov. Today* **2012**, *17*, 1121.

³ Collins, P.J. *et al.*, *Nature* **2008**, *453*, 1258.