

## Avaliação *in silico* de potenciais inibidores do transportador de hexose do *Plasmodium falciparum* (PfHT)

NUNES.R.R.\*<sup>1</sup>; FONSECA.A.L.<sup>1</sup>; ALVES.R.J.<sup>2</sup>; COMAR JR.M.<sup>1</sup>; VAROTTI, F.P.<sup>1</sup>; TARANTO.A.G.<sup>1</sup>

### RESUMO

A malária é uma doença para a qual é necessário o desenvolvimento de novos antimaláricos com maior eficácia devido a crescente resistência que o parasito vem adquirindo. O objetivo deste trabalho foi realizar uma triagem *in silico* a fim de encontrar compostos com maior afinidade com o receptor transportador de hexose do *Plasmodium falciparum* (PfHT), considerado um novo alvo molecular contra a malária. Assim, estudos de ancoragem molecular foram realizados utilizando o software AutoDock Vina a fim de avaliar as energias de ligação e as interações receptor-ligante. Os resultados mostraram que os compostos analisados podem ser potenciais antimaláricos, no entanto os compostos 28951446 e 59797532 são os que possuem melhores energias de ligação e interações entre ligante-receptor, constituindo assim, potenciais fármacos antimaláricos.

**Palavras-chave:** *Plasmodium falciparum*, receptor transportador de hexose, ancoragem molecular, fármacos antimaláricos.

### INTRODUÇÃO

A malária é uma doença de importância global<sup>1</sup>. A ação esquizotóxica sanguínea de alguns antimaláricos tem sido usada como forma de prevenir suas manifestações clínicas. Entretanto, a progressiva expansão do *Plasmodium falciparum* resistente e o potencial tóxico dos antimaláricos disponíveis fez com que a quimioprofilaxia da malária passasse a representar um tema polêmico nos últimos anos<sup>2</sup>, sendo assim é necessário à pesquisa

<sup>1</sup> Universidade Federal de São João del Rei - Campus CCO - Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 - Chanadour - MG - CEP 35.501-296.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Minas Gerais - Av. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31.270-901. E-mail: renata.rachidee@gmail.com

de novas terapias.

Estudos genéticos experimentais têm suportado que o transportador de hexose do *Plasmodium falciparum* (PfHT) é um potencial alvo molecular para o desenvolvimento de fármacos antimaláricos. A sua inibição diminui a absorção da glicose e, conseqüentemente, elimina o parasito<sup>3</sup>.

Assim, o principal objetivo deste estudo foi realizar ancoragem molecular para potenciais inibidores obtidos através do banco de dados ZINC contra PfHT. Esta abordagem permite estudar as interações intermoleculares entre ligante-receptor, podendo contribuir para o desenvolvimento de novos compostos farmacologicamente ativos contra este alvo molecular.

### MATERIAL E MÉTODOS

O modelo de PfHT foi previamente construído por homologia em nosso grupo<sup>4</sup>. Este modelo foi usado para realizar ancoragem molecular com compostos obtidos por triagem virtual utilizando o banco de dados ZINC, a fim de obter compostos protótipos.

Inicialmente, o derivado *O*-(undec-10-en)-*l*-D-glucose (figura 1a), um inibidor da PfHT foi submetido ao ZINC a fim de obter compostos com grau de 99%, 95% e 90% de similaridade. Todos os compostos encontrados foram refinados utilizando o método semi-empírico PM6<sup>5</sup>. Em seguida, foi realizado a simulação de encaixe entre os compostos derivados de glicose obtidos pela triagem virtual com o modelo PfHT utilizando o programa AutoDock Vina<sup>6</sup>.

As energias de ligação foram analisadas juntamente com as interações ligante-receptor utilizando o programa Discovery Studio Visualizer (DS).

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

A triagem virtual forneceu 60 compostos, sugerindo potenciais inibidores do PfHT. A energia de ligação ligante-receptor variou de -3,8 kcal/mol à - 5,8 kcal/mol. Dos compostos estudados, os compostos com o

código ZINC: 28951446 e 59797532 apresentaram melhores energias do que do composto inicial no qual obteve energia de -5,6kcal/mol, sendo assim são os mais promissores (figura 1b e 1c). As interações ligante-receptor foram analisadas no qual os compostos obtidos do ZINC possuem maior número de ligação de hidrogênio, sendo assim, interagem mais fortemente com o receptor (figura 2).

Figura 1: Compostos derivados de açúcar utilizado para realizar a ancoragem molecular. a) Derivado *O*-(undec-10-en)-*D*-glucose<sup>7</sup>, inibidor da PfHT no qual obteve energia de -5,6kcal/mol após a ancoragem molecular. a e b) Estruturas depositadas no ZINC com código (28951446) e (59797532) com as energia de ligação de -5,7 kcal/mol e -5,8 kcal/mol, respectivamente.

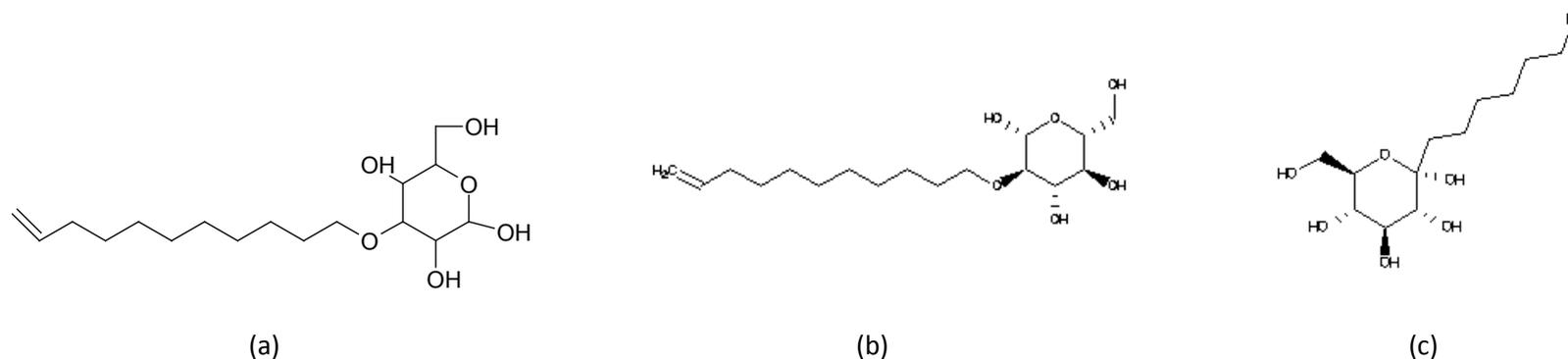
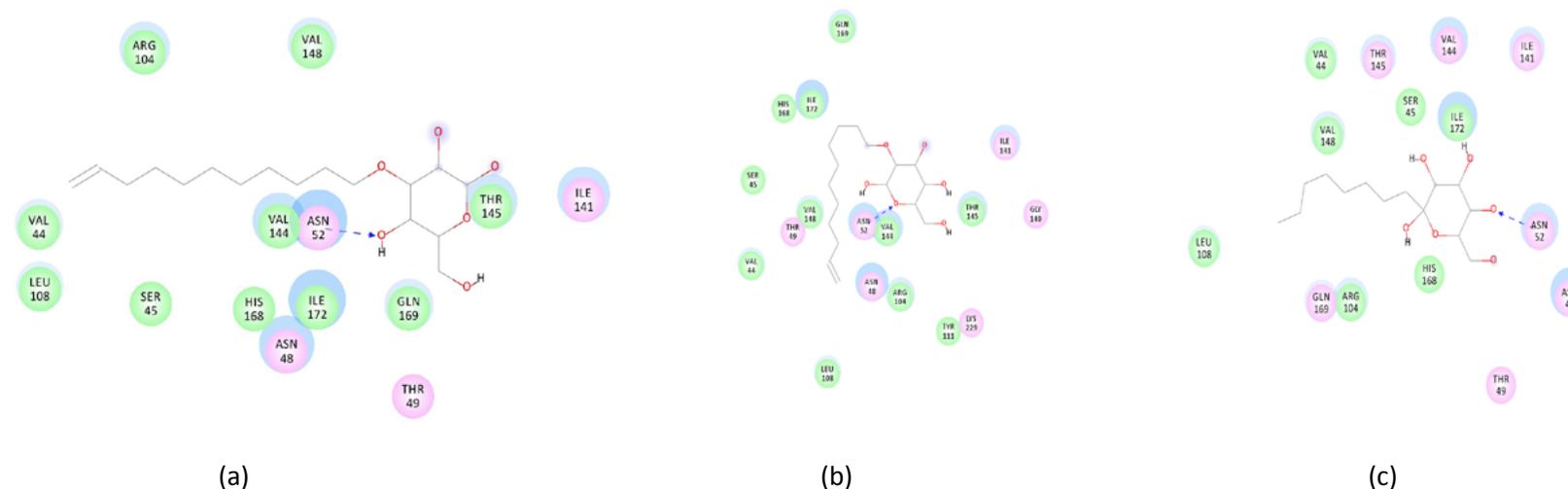


Figura 2: Representação bidimensional das interações intermoleculares entre ligante-receptor a) Derivado *O*-(undec-10-en)-*D*-glucose. b e c) Estruturas obtidas do ZINC sob o código (28951446) e (59797530), respectivamente.



## CONCLUSÕES

Os cálculos de triagem virtual sugere novos compostos protótipos inibidores da PfHT. Estes compostos, código ZINC 28951446 e 59797532, os quais foram capazes de se ligarem aos resíduos ASN52, VAL144, HIS168, ILE172 e GLN169. Conseqüentemente, estes podem interromper a absorção de glicose pelo *P. falciparum* prejudicando a sua sobrevivência. Estes resultados sugerem novos candidatos a fármacos antimaláricos seletivos para o receptor PfHT.

## REFERÊNCIAS

- (1) JOËT. T.; KRISHNA. S. The hexose transporter of *Plasmodium falciparum* is a worthy drug target. T. Joët, S. Krishna. **Acta Tropica**. Ed. 89. P. 371–374. 2004
- (2) NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia Humana**. Editora Atheneu. 11ª edição. 143-160, 2005.
- (3) Gomes, A. P.; Vitorino, R. R.; Costa, A. P.; Mendonça, E. G.; Oliveira, M. G. A.; Siqueira-Batista, **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 2011, 23, 358.
- (4) FONSECA A.L.; NUNES, R.R. ; MOACYR COMAR JR ; ALVES, R. J. ; VAROTTI, F. de P.; TARANTO, A. G. Development of molecular targets models for PfHT by comparative modeling. **6º Simpósio Brasileiro em Química Medicinal (BrazMedChem)** 2012.
- (5) DENNINGTON R, KEITH T, MILLAM J. GaussView, Version 5, Semichem Inc., **Shawnee Mission KS**; 2009.
- (6) TROTT O, OLSON A.J. Software News and Update AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. **Journal of Computational Chemistry**. 31(2):455-61, 2010.
- (7) Ionita, M.; Krishna, S.; Léo, P.M.; Morin, C.; Patel, A.P. Interaction of *O*-(undec-10-en)-yl-D-glucose derivatives with the *Plasmodium falciparum* hexose transporter (PfHT). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, p.4934–4937, 2007.