

Ensemble Docking Dinâmico: um estudo sobre a interação das monoaminoxidases A e B com ligantes derivados da 1,4-naftoquinona

Vanessa Petry do Canto (PG)^{1*}, Paulo A. Netz (PQ)¹, Cristian Follmer (PQ)² *vanessa.canto@ufrgs.br

¹Laboratório de Química Teórica e Computacional – IQ/UFRGS. 91501-970, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Departamento de Físico-Química – IQ/UFRJ. 21941-909, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: monoaminoxidase, inibidor, Ensemble Docking, Dinâmica Molecular.

Introdução

As monoaminoxidases, isoformas A (MAO-A) e B (MAO-B), são flavoenzimas que catalisam a desaminação oxidativa de monoaminas exógenas ou endógenas, como os neurotransmissores serotonina e dopamina. Inibidores seletivos da MAO-A são associados com tratamento para depressão enquanto que os seletivos da MAO-B são especialmente importantes para tratamento de Doença de Parkinson.^{1,2}

Com intuito de estudar a interação de ligantes derivados da 1,4-naftoquinona com as enzimas MAO-A e MAO-B, e considerando-se que a flexibilidade do receptor tem um papel bastante importante nos processos biológicos, foram utilizadas no presente trabalho as metodologias de simulação por Dinâmica Molecular (DM) e *Ensemble Docking*³.

Foram selecionadas diferentes estruturas das enzimas MAO-A e MAO-B ao longo de 50 ns de simulações de Dinâmica Molecular (GROMACS). Na DM, as enzimas foram simuladas com o cofator FAD e com um ligante. Cada uma das estruturas obtidas foi usada como receptor para o *Docking* (AutoDockVina) com cada um dos diferentes ligantes (menadiona, lapachol, nor-lapachol e derivados do lapachol e nor-lapachol com grupo espermidina – A2, B2 e C2).

Resultados e Discussão

A partir das Figuras 1 e 2, é possível ver que a intensidade da interação enzima-ligante varia considerando-se diferentes conformações das enzimas, obtidas ao longo dos 50 ns de DM.

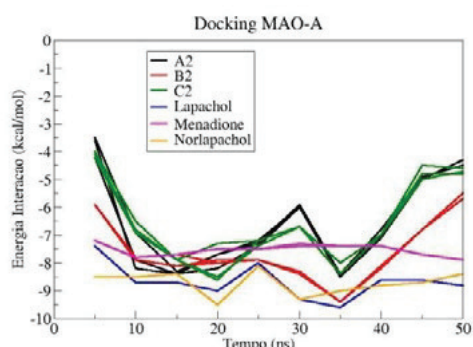


Figura 1. Dockings da enzima MAO-A com diferentes ligantes, ao longo de 50 ns DM.

Além disso, em algumas conformações ocorre uma discriminação maior entre os escores dos diferentes ligantes. Esses resultados permitem avaliar as mudanças conformacionais do receptor, ao longo da DM, bem como a relação dessas alterações com o modo de interação com cada um dos ligantes.

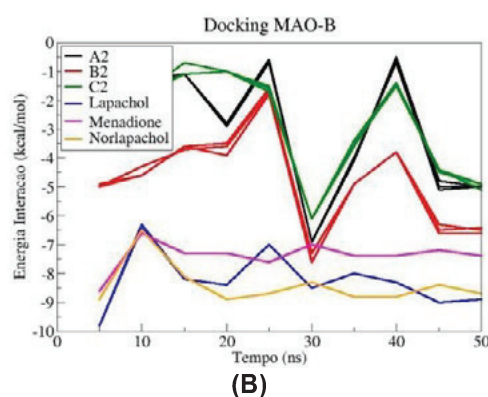


Figura 2. Dockings da enzima MAO-B com diferentes ligantes, ao longo de 50 ns DM.

Conclusões

A análise estrutural e a avaliação da intensidade da interação enzima-ligante são importantes para o estudo dos mecanismos de ação enzimática, seja no metabolismo dos substratos ou na interação com inibidores. A inclusão da flexibilidade do receptor, através do método de *Ensemble Docking* permite uma avaliação da intensidade da interação mais acurada.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, UFRGS, UFRJ e Centro Nacional de Supercomputação-CESUP/UFRGS.

¹D. E. Edmondson, C. Binda, A. Mattevi. *Arch. BiochemBiophys.* **464**, 269, (2007).

²E. C. Cerqueira, P. A. Netz, C. Diniz, V. P. Canto, C. Follmer. *Bioorg.Med. Chem.* **19**, 7416 (2011).

³W.Sinko, S. Lindert, J. A. McCammon. *Chem. Biol. Drug Des.* **81**, 41, (2013).