



Defesa de Tese de Doutorado em Modelagem Computacional

DATA: 07/12/2015

HORÁRIO: 13h

LOCAL: Auditório 3 do Prédio Engenheiro Itamar Franco/Faculdade de Engenharia

“Análise comparativa das Ecto-NTPDase 1 de *Homo sapiens* e *Schistosoma mansoni* por meio de modelagem tridimensional, dinâmica molecular e docking receptor-ligante”

Doutorando: Vinícius Schmitz Pereira Nunes

Orientadora: Prof.^a Priscila Vanessa Zabala Capriles Goliatt

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Priscila Vanessa Zabala Capriles Goliatt (Presidente/Orientador) – UFJF, D. Sc.

Prof. Carlos Cristiano Hasenclever Borges (Coorientador) – UFJF, D. Sc.

Prof. Laurent Emmanuel Dardenne – LNCC, D. Sc.

Prof. Ernesto Raúl Caffarena – FIOCRUZ, D.Sc.

Prof.^a Priscila de Faria Pinto – UFJF, D. Sc.

Prof. Helio Ferreira dos Santos – UFJF, D. Sc.

Prof. Leonardo Goliatt da Fonseca – UFJF, D. Sc.

RESUMO:

A Esquistossomose é uma doença negligenciada causada por parasitas do gênero *Schistosoma*. Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 200 milhões de pessoas no mundo estariam infectadas, sendo de 4 a 6 milhões de pessoas somente no Brasil. A principal forma de tratamento da doença é o uso do medicamento praziquantel, porém, há relatos na literatura de resistência do parasita ao medicamento. Tal situação levantou a necessidade pela busca de novos alvos moleculares e novos medicamentos para o tratamento da doença. Um grupo de proteínas apresentadas como potenciais alvos moleculares de esquistomicidas é o das NTPDases. Estas enzimas hidrolisam nucleotídeos di e trifosfatados (e.g. ADP e ATP) em presença de cátions bivalentes, e estão descritas em diferentes organismos. No parasita *Schistosoma mansoni* foi descrita uma isoforma de NTPDase ancorada na membrana plasmática das células do tegumento do verme adulto e conhecida como SmATPDase1 ou Sm1. Segundo a literatura, esta isoforma é a segunda proteína mais expressa no tegumento dos vermes adultos. Devido a localização e a importância dos nucleotídeos di e trifosfatos na ativação hemostática e de células do sistema imunológico, foi sugerido que a Sm1 estaria envolvida na regulação das concentrações de nucleotídeos em torno do parasita, o que contribuiria com a sua evasão. Nos mamíferos foram descritas oito isoformas de NTPDases, sendo que quatro estariam presentes na superfície externa das células, sendo, por isso, chamadas de Ecto-NTPDases. A isoforma 1 de humanos (HsNTPDase1), mais conhecida como CD39, está presente nas células do endotélio dos vasos sanguíneos e seriam responsáveis pela regulação das concentrações extracelulares de ATP e ADP. Baseado nos pressupostos acima, tem sido proposto o uso da Sm1 como possível alvo molecular de novos esquistomicidas. Para tal, se faz necessário um estudo comparativo da estrutura tridimensional (3D) da Sm1 e CD39. No presente trabalho, apresentamos os modelos 3D da Sm1 e CD39, construídos por meio da técnica de modelagem comparativa, com o objetivo de realizar uma análise estrutural comparativa. Também são apresentados os resultados referentes a quatro simulações de dinâmica molecular envolvendo os modelos da Sm1 e CD39 na presença ou não de um análogo do ATP. Em seguida, foram feitas clusterizações das trajetórias da dinâmica molecular e análises de drugabilidade das conformações, afim de selecionar conformações representativas para estudos de docking receptor-ligante. Nas simulações de docking foram analisadas a afinidade de três ligantes (ARL67153, ticlopidina e praziquantel) no sítio-ativo e em possível sítio alternativo de ligação de ambas as enzimas. Por último, foi possível verificar os possíveis resíduos envolvidos na catálise da Sm1 e CD39.