

Avanços na Modelagem Molecular Comparativa por Homologia da Estrutura Tridimensional da Enzima
Corismato Sintase de *Plasmodium falciparum*

Carla Carvalho de Aguiar^{1,3}, Osmar Norberto de Souza^{1,2}

¹Laboratório de Bioinformática, Modelagem e Simulação de Biosistemas – LABIO
Faculdades de ²Informática e ³Biociências - PUCRS

A malária, uma parasitose tropical, é responsável pela morte de milhões de pessoas no mundo a cada ano [WHO, 2010; SOUZA et al., 2009]. A doença é transmitida ao homem pela picada de mosquitos *Anopheles* infectados com o *Plasmodium*. Nesta infecção, quatro espécies são atuantes, sendo o *P. falciparum* (Pf) a mais resistente aos fármacos antimaláricos atuais e a responsável pela forma mais severa da doença, a malária cerebral [WHITE, 2004]. A Via do Ácido Chiquímico (VAC) é uma importante rota de síntese de compostos essenciais ao parasito malárico. Ela é composta de sete passos enzimáticos que resultam na formação de corismato, o precursor comum da síntese de aminoácidos aromáticos, entre outros compostos. Das enzimas da VAC, a única identificada e bem descrita em Pf é a Corismato Sintase (CS). CS catalisa o sétimo e último passo da via, em uma reação descrita como única na natureza [HERRMANN e WEAVER, 1999]. A VAC representa um alvo em potencial de fármacos antimaláricos e a enzima CS representa um alvo específico na via. O objetivo deste trabalho é construir um modelo tridimensional (3D) para a enzima CS_Pf pelo método da Modelagem Molecular por Homologia [MARTÍ-RENOM et al., 2000]. A modelagem desta enzima apresenta uma dificuldade extra proveniente de extensões na seqüência de aminoácidos da proteína em Pf, as quais, quando comparadas a mesma enzima de outros organismos, resulta em alinhamentos com grandes inserções [ROBERTS et al., 1998]. Três modelos 3D preliminares, representativos da estrutura 3D da enzima CS_Pf, foram criados. Eles estão em processo de refinamento, no qual é feita a verificação de suas qualidades estereoquímicas. Apesar das peculiaridades desta enzima, o modelo 3D do seu núcleo permite o reconhecimento dos sítios de ligação do substrato e da coenzima FMN. O impacto desses resultados na busca por novos fármacos antimaláricos serão apresentados.

REFERÊNCIAS

MARTÍ-RENOM, M. A.; STUART, A.C.; FISER, A.; SANCHEZ, R.; MELO, F.; SALI, A. (2000). Comparative protein structure modeling of genes and genomes. **Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure**, Vol. 29, 291-235.

ROBERTS, F.; ROBERTS, C.W.; JOHNSON, J.J.; KYLE, D.E.; KRELL, T.; COGGINS, J.R.; COOMBS, G.H.; MILHOUS, W.K.; TZIPORI, S.; FERGUSON, D.J.P.; CHAKRABARTI, D.; MCLEOD, R. (1998). Evidence for the shikimate pathway in apicomplexan parasites. **Nature**, Vol. 393, 801-805.

SOUZA, T.G.; REINERS, A.A.O.; AZEVEDO, R.C.S. (2009). Medidas preventivas para o controle da malária. **Ciência, cuidado e saúde**, Vol. 8, nº3, 372-377.

WHITE, N. (2004). Antimalarial Drug resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, Vol. 113, nº 8, 1084-1092.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em: < www.who.int >. Acesso: 23 Maio de 2010.

HERRMANN, K.M.; WEAVER, L.M. (1999). The shikimate pathway. **Annual Review of Plant Biology and Plant Molecular Biology**, Vol. 50, 473-503.