

15. **Tese:** "Estudo Semi-Empírico da Interação de 20-Hidroxicdisona e seus Agonistas Sintéticos com Modelos de Homologia de Receptores de Ecdisteróide (EcR)".

Autor (a): Ana Cristina Souza dos Santos

Orientador (a): Prof. Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna

Data da Defesa : 18/10/2002

Resumo: As dibenzoilidrazinas (DBHs) RH-5992 (tebufenozide) e RH-2485 (metoxifenoazide) são agonistas não esteroidais do hormônio 20-hidroxicdisona (20E), que exercem seu efeito inseticida através da interação com o receptor 20E (EcR). No entanto, RH-5992 e RH-2485 são seletivamente tóxicos para lepidópteros. Neste estudo, buscamos numa etapa inicial, avaliar as estruturas das DBHs através da comparação com o agonista natural (20E). Na etapa seguinte, o trabalho consistiu em avaliar a atividade da DBH RH-2485 contra lepidópteros através de modelos do EcR de *Manduca sexta*, um lepidóptero, e do EcR de *Drosophila melanogaster*, um díptero, cujas estruturas 3D foram construídas através de modelagem por homologia, utilizando o Servidor SWISS-MODEL. Os modelos gerados por homologia para os EcRs das duas espécies de insetos foram construídos a partir de estruturas cristalográficas de proteínas pertencentes a superfamília de receptores nucleares esteroidais, que incluem os receptores humanos de ácido retinóico, vitamina D e o do hormônio da tireóide. Os modelos iniciais, após minimização prévia por mecânica molecular, foram simplificados considerando-se o sítio de interação com o ligante (SIL), região interna da proteína, identificada através das proteínas molde utilizadas e que são consideradas regiões conservadas. Após proposição do SIL dos EcRs modelados, foi realizada uma avaliação prévia dos modelos através do atracamento de 20E na provável cavidade de interação com o ligante (CIL). As CILs de *M. sexta* e *D. melanogaster* foram definidas pelos aminoácidos que poderiam interagir diretamente com o ligante. O mesmo procedimento foi realizado com as DBHs. Para avaliar as diferenças de interações nas CILs dos EcRs, foram consideradas a entalpia de interação e a geometria entre agonistas (ligantes) e as CILs, avaliados pelo método semi-empírico, com o propósito de explicar a atividade e a seletividade dessas moléculas frente aos receptores. Os cálculos de entalpia associados com as forças de interação entre os agonistas sintéticos e os aminoácidos nos modelos das CILs revelaram resultados concordantes com a atividade biológica das DBHs contra lepidópteros e dípteros. Numa etapa posterior, o estudo da interação cavidade/ligante inclui outras 10 DBHs, através da busca de correlações entre termos de entalpia envolvidos nas interações com o modelo da CIL do EcR de *M. sexta* (msEcR-CIL) e os valores de pLD50 dos respectivos agonistas [SMAGGHIE et al. 1999]. Novos ligantes com possível potencial pesticida foram construídos após a identificação de grupos funcionais importantes para a atividade agonista de 20E. Os resultados de entalpia associados com as forças de interação entre os novos ligantes (RURAL-1, RURAL-2, RURAL-3) e os aminoácidos no modelo da CIL revelaram resultados significativos e promissores, comparados aos resultados do complexo entre os pesticidas RH-2485 e RH-5992 e msEcR-CIL.