

FÁRMACOS MULTIFUNCIONAIS: MONOAMINA OXIDASE E α -SINUCLEÍNA COMO ALVOS TERAPÊUTICOS NA DOENÇA DE PARKINSON

Cristian Follmer*

Departamento de Físico-Química, Instituto de Química, Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-909 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Heleno J. C. Bezerra Netto

Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Praça Mauá, 7, 20081-240 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

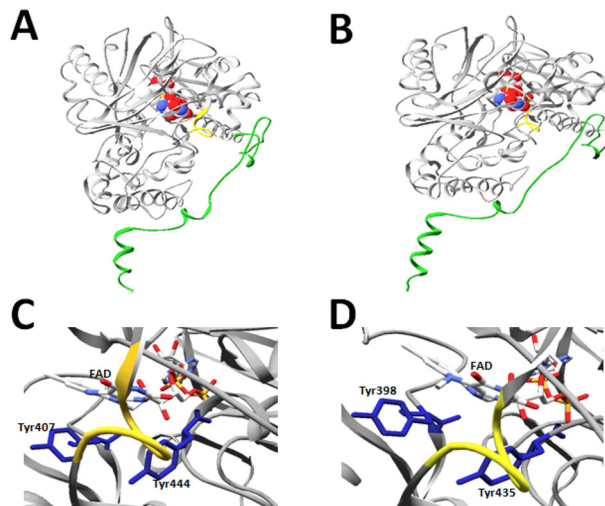


Figura 1S. Estruturas das enzimas MAO-A e MAO-B. A subunidade monomérica (cadeia A) da MAO-A (PDB: 2Z5Y) e MAO-B (PDB: 2BYB) são mostradas em A e B, respectivamente. O grupo FAD [representado no modo CPK (Corey-Pauling-Koltun)], a região envolvida no ancoramento à membrana mitocondrial externa (em verde) e a alça 210-216 (em MAO-A) e 201-206 (em MAO-B), envolvida na seletividade da enzima, foram destacadas. Em C e D são mostrados o cofator FAD e as duas tirosinas (em azul) que constituem a “gaiola aromática”, Tyr407/Tyr444 em MAO-A e Tyr398/Tyr435 em MAO-B, respectivamente. As imagens foram construídas utilizando-se o programa SwissPDB Viewer

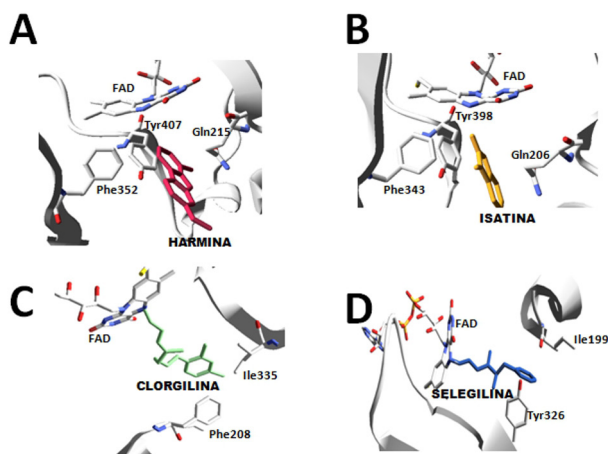


Figura 2S. Estrutura da MAO-A e MAO-B em presença de inibidores reversíveis e irreversíveis. (A) Interação dos inibidores reversíveis harmina (em magenta) no sítio catalítico da MAO-A (PDB: 2Z5X); (B) Isatina (em amarelo) na MAO-B (PDB: 1OJA); (C) MAO-A ligada ao inibidor irreversível clorgilina (em verde) (PDB: 2BXR); (D) MAO-B ligada ao inibidor irreversível selegilina (em azul) (PDB: 2BYB). As imagens foram construídas utilizando-se o programa SwissPDB Viewer

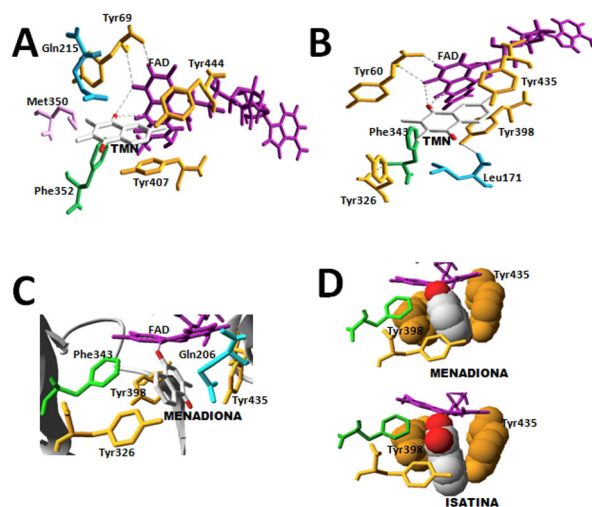


Figura 3S. Inibição da MAO pelas 1,4-naftoquinonas: TMN e menadiona. O inibidor reversível e não seletivo TMN interage com a porção flavina do FAD da MAO-A (A) e MAO-B (B). Em (C), menadiona interage com resíduos do sítio catalítico da MAO-B, com destaque para a formação de uma ligação de hidrogênio com o grupamento flavina do FAD. As cadeias laterais dos resíduos Tyr398 e Tyr435 da MAO-B estão envolvidas na estabilização do anel 1,4-naftoquinona da menadiona no sítio catalítico, similarmente ao observado com o inibidor reversível isatina (D). As imagens foram construídas utilizando-se o programa SwissPDB Viewer