

# Construção de um Modelo Farmacofórico Tridimensional Baseado na Estrutura da Enzima PtpA de *Mycobacterium tuberculosis*.

Vanessa K. T. Rodrigues\* (PG), Rafael V. C. Guido (PQ)

\*vahkiraly@gmail.com

Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Centro de Inovação em Biodiversidade e Fármacos – CIBFar-CEPID, Instituto de Física de São Carlos, IFSC Universidade de São Paulo – USP

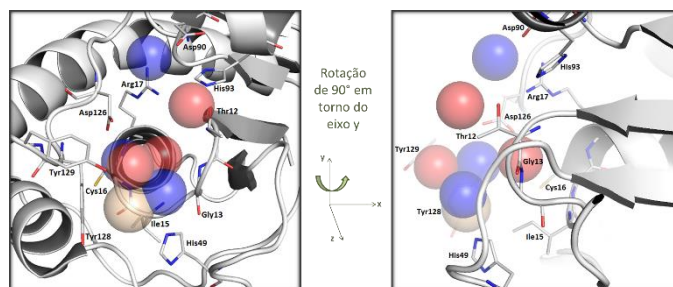
Palavras Chave: tuberculose, proteínas tirosinas fosfatases, inibidores, SBDD, docagem molecular.

## Introdução

Tuberculose é uma doença infecto-contagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. O número de pessoas acometidas com a doença é significativo, ou seja, aproximadamente, 8,7 milhões em 2011 (OMS - 2012). O surgimento de cepas resistentes aos fármacos utilizados no tratamento padrão atual é alarmante, o que nos leva a buscar novos alvos moleculares e fármacos que sejam eficazes frente à essas cepas resistentes.<sup>1</sup> Para tanto, a partir da análise do genoma do *M. tuberculosis*, foram identificadas duas proteínas tirosinas fosfatases (PtpA e PtpB), responsáveis pela sua sobrevivência nos macrófagos do hospedeiro.<sup>2</sup> A inativação dos genes que codificam essas proteínas inviabilizou a sobrevivência do *M. tuberculosis* nos macrófagos, validando as Ptps como alvos terapêuticos atrativos para o desenvolvimento de novos fármacos.<sup>2,3</sup> Nesse trabalho, foram iniciados os estudos de planejamento baseado na estrutura do alvo receptor (SBDD, do inglês, *structure-based drug design*) com a enzima PtpA. Nesse sentido, foi utilizada a estrutura 3D da PtpA para estudos de modelagem molecular e construção de um modelo farmacofórico 3D. A identificação de requerimentos farmacofóricos, que definem características estruturais essenciais para o processo de reconhecimento molecular e atividade biológica, representa uma estratégia bastante útil em química medicinal na busca por novos ligantes bioativos.

## Resultados e Discussão

A primeira etapa do processo de construção do modelo farmacofórico 3D foi o mapeamento do sítio catalítico da enzima alvo com o auxílio de sondas moleculares capazes de identificar as regiões mais favoráveis para interação com grupos hidrofóbicos, doadores e aceptores de ligação de hidrogênio (Figura 1). Para tanto, foi utilizada a estrutura da PtpA de *M. tuberculosis* (PDB ID, 1U2P). Em seguida, empregamos o programa Surflex-Dock através da aplicação do protocolo “protomol” para o mapeamento das regiões favoráveis para interação com sondas moleculares específicas (i.e., C=O, NH e Csp<sup>3</sup>). A avaliação sistemática do sítio catalítico identificou: (i) três regiões favoráveis para interação com grupos doadores de ligação de hidrogênio (cadeia lateral da His 49, Asp90 e Asp126); (ii) três regiões favoráveis para interação com grupos aceptores de ligação de hidrogênio (cadeia principal da Gly13, Ile15, Cys16 e Asp126 e cadeia lateral da Thr12, Arg17, His93 e Tyr129); e (iii) uma região favorável para interação com grupos hidrofóbicos (cadeia lateral da Ile15, Cys16 e Tyr128).



**Figura 1.** Modelo farmacofórico 3D obtido através do mapeamento com sondas moleculares (C=O, NH e Csp<sup>3</sup>). As regiões favoráveis para interação com grupos aceptores são representadas por esferas vermelhas, as favoráveis para interação com grupos doadores representadas por esferas azuis e a favorável para interação com grupos hidrofóbicos em amarelo.

Essa hipótese farmacofórica foi avaliada utilizando-se as ferramentas de busca 3D do programa UNITY (plataforma SYBYL 8.0). A base de dados utilizada nessa busca foi o subconjunto líder-similar (“lead-like”) da base de dados ZINC, que contém mais de 6.000.000 compostos que apresentam as características físico-químicas atrativas para a descoberta de candidatos a novos fármacos. Os ligantes selecionados nessa busca tridimensional foram modelados no sítio da PtpA com auxílio do programa de docagem molecular Glide. Nesse momento, processos de minimizações de energia encontram-se em andamento para validar as conformações capazes de satisfazer as restrições impostas pelo modelo farmacofórico. Os ligantes selecionados deverão apresentar ao menos 3 das 7 características farmacofóricas do modelo.

## Conclusões

O modelo farmacofórico gerado é uma ferramenta importante no entendimento das interações intermoleculares predominantes nesse sistema de alta complexidade, sendo útil na integração com técnicas de ensaio virtual e síntese planejada para identificação e obtenção de novos inibidores para a PtpA como candidatos a novos fármacos para o tratamento da tuberculose.

## Agradecimentos

CAPES

<sup>1</sup>De Oliveira, K.N. et al., *MedChemComm*, **2011** p. 500-504.

<sup>2</sup>Mascarello, A. et al., *Biorganic & Medicinal Chemistry*, **2010**, v.18, n.11, p. 3783-3789.

<sup>3</sup>Grundner, C. et al., *Structure*, **2007**, v.15, n.4, p. 499-509.