

Modelagem Molecular de inibidores da acetolactato sintase do *Mycobacterium tuberculosis*

Thais Cristina S. de Souza(IC)^{1*} tica_quimica@yahoo.com.br, Melissa S. Caetano (PG)¹, Teodorico de C. Ramalho(PQ)¹, Elaine F. F. da Cunha(PQ)¹

1. Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, Bloco A, 37200-000 Lavras, MG.

Palavras Chave: ancoramento molecular, *Mycobacterium tuberculosis*, acetolactato sintase

Introdução

O planejamento de novos fármacos no combate a tuberculose é de grande interesse mundial. Para tal, entender o mecanismo de interação entre um ligante e uma proteína é essencial saber a sua orientação e conformação no sítio ativo¹.

No intuito de desenvolver novos alvos moleculares para combater a tuberculose, este trabalho tem por objetivo analisar o espaço conformacional do sítio ativo da acetolactato sintase (ALS), enzima responsável pela síntese de aminoácidos ramificados (isoleucina, leucina e valina), através do ancoramento molecular de análogos sulfonilureas.

Metodologia

Os inibidores pirazosulfuron etil (PSE), primisulfuron metil (PSM), metsulfuron metil (MSM), Clorsulfuron (CS), tifensulfuron metil (TSM) e clorimuron etil (CE) (Figura 1) foram construídos através do programa PC Spartan Pro. Após modelar e validar a estrutura tridimensional da subunidade catalítica do homodímero da ALS do *M. tuberculosis*, os ligantes foram ancorados no sítio utilizando o programa Molegro Virtual Docker (MVD)².

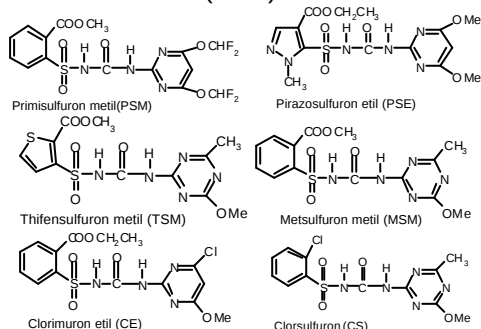


Figura 1. Compostos ancorados na enzima ALS do *M. tuberculosis*.

Resultados e Discussão

No estudo de ancoramento da série sulfonilureas, os derivados PSM, PSE, MSM, TSM e CS apresentaram orientações similares do anel pirimidina/triazina no interior hidrofóbico do sítio catalítico da ALS. Na Tabela 1 são dados os valores de energia de interação dos complexos ligante-enzima. Podemos observar que os resultados teóricos obtidos a partir

do ancoramento molecular foram coerentes com os resultados experimentais descritos por Choi *et al* (Tabela 1)³.

O derivado PSE, além de apresentar o melhor valor de energia de interação total com a ALS do *M. tuberculosis*, também se destaca dos demais ligantes por formar oito interações por ligação hidrogênio (Figura 2): uma interação com cada um dos resíduos Ala34A, Gly33A, Lys168A, Ala564B, e quatro com o resíduo Arg289B (resíduo catalítico).

Tabela 1. Valores de IC₅₀ (μM), % inibitória usando 40μM do herbicida (Choi, 2006), energia de interação intermolecular (kcal.mol⁻¹) inibidor/proteína e ligações hidrogênio (kcal.mol⁻¹).

Lig.	% inibição	IC ₅₀ (μM)	E. de Interação	E. de Ligações Hidrogênio
PSE	92	0,87	-170,09	-13,94
PSM	89	4,19	-164,49	-6,76
MSM	89	5,96	-155,85	-8,94
CE	85	8,97	-146,60	-6,34
TSM	<10	-	-144,78	-20,20
CS	<10	-	-139,95	-7,35

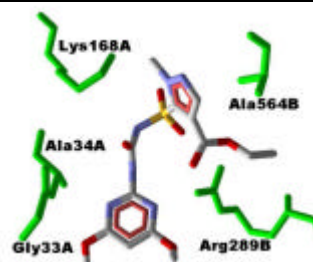


Figura2. PSE no sítio catalítico da ALS do *M. Tuberculosis*.

Conclusões

O estudo do modo de interação dos análogos sulfonilurea no sítio ativo da ALS do *M. tuberculosis* nos leva a acreditar que estes compostos podem ser usados como base para projetar novos fármacos anti-tuberculose.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, DQI-UFLA.

¹Iwata, Y.; Tago, K. *J Mol Graph Model*. **2000**, 18, 591.

²<http://www.molegro.com>

³Choi, K.; Yu, W.G.; Hahn, H.G.; Choi, J.; Yoon, M. *FEBS Letters* **2005**, 579, 4903.