

# Planejamento de agentes tuberculostáticos com aplicação de metodologias de modelagem molecular: I. Simulações de dinâmica molecular de um conjunto de pirrolidina carboxamidas

Bárbara A. V. G. da Silva<sup>1</sup> (PG)\*, Elizabeth I. Ferreira<sup>1</sup> (PQ), Kerly F. M. Pasqualoto<sup>1</sup> (PQ)

\* barbaravaz@usp.br

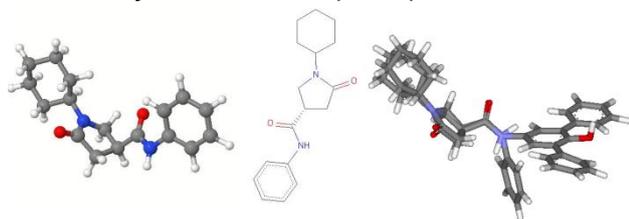
<sup>1</sup>LAPEN, Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – USP

Palavras Chave: Tuberculose, Pirrolidina Carboxamidas, Dinâmica Molecular.

## Introdução

Alvos interessantes têm emergido para o planejamento racional de novos fármacos para a tuberculose (TB). Dentre estes, destacam-se as enzimas envolvidas na biossíntese dos componentes da parede celular micobacteriana.<sup>1</sup> A enzima enoil-*acp* redutase (ENR) catalisa a reação principal que regula o ciclo de alongamento de ácidos graxos intermediários na biossíntese de ácidos micólicos, principais componentes da parede celular do *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>1,2</sup>

Um conjunto de pirrolidina carboxamidas (Fig. 1) foi descrito por He e colaboradores<sup>3</sup> como inibidores potentes da ENR do *M. tuberculosis* (InhA). O composto mais ativo apresentou valor de afinidade quantitativa (IC<sub>50</sub>) de 0,14µM. Com o intuito de mapear o farmacóforo e planejar racionalmente novos protótipos tuberculostáticos potenciais, metodologias do CADD (*Computer-Aided Drug Design*) estão sendo aplicadas a um conjunto de 46 pirrolidina carboxamidas. Neste estudo, desenvolveram-se simulações de dinâmica molecular (DM) para gerar perfis de amostragem conformacional (PAC) do conjunto de ligantes investigado. Verificou-se, também, se o tamanho das simulações estava adequado para o sistema.



**Figura 1.** Modelo 3D (bola-palito) do inibidor isolado do complexo 2h7i (PDB). Sobreposição dos modelos (tubo) do inibidor experimental e do conformero selecionado da DM do ligante mais ativo do conjunto.

## Resultados e Discussão

As estruturas 3D de cinco inibidores do conjunto de 46 pirrolidina carboxamidas em complexo com a InhA (códigos do PDB 2h7i, 2h7l, 2h7m, 2h7n, 2h7p e resolução 1,62 a 1,90 Å) foram utilizadas como referência para o desenho dos modelos 3D dos ligantes isolados. A energia foi minimizada em

campo de força empírico (MM+) sem quaisquer restrições e as cargas atômicas parciais calculadas com método semi-empírico PM3 (Hyperchem 7.51). O programa MOLSIM 3.2<sup>4</sup> foi utilizado para a minimização de energia (método de Declive Máximo 500 iterações e Gradientes Conjugados 20.000 iterações) e simulações de DM dos ligantes. Desenvolveram-se simulações de DM de 200 ps (200.000 passos, cada passo 1 fs) à temperatura do ensaio biológico (298 K). Arquivos trajetória foram salvos a cada 20 passos, gerando 10.000 conformeros para cada ligante. Os conformeros de menor energia mínima foram selecionados a partir do equilíbrio dos PAC e as contribuições de energia de ligação H e solvatação foram calculadas (MOLSIM). Para verificar se os conformeros selecionados dos PAC mantiveram a integridade estrutural em relação ao inibidor experimental (PDB código 2h7i) foi realizada a sobreposição dos modelos 3D no programa Hyperchem 7.51 (Fig.1). Os valores dos desvios das posições atômicas (RMSd, *root-mean square deviation*) variaram entre 10<sup>-7</sup> e 0,1 Å, indicando que a integridade estrutural dos modelos dos ligantes foi mantida na DM em relação ao inibidor experimental.

## Conclusão e Perspectivas

De acordo com os resultados apresentados, o tamanho das simulações de DM utilizado para o conjunto de pirrolidina carboxamidas foi considerado adequado. Os PAC obtidos serão empregados na próxima etapa de estudo: aplicação da metodologia QSAR-4D independente do receptor (IR).

## Agradecimentos

Prof. Dr. Anton J. Hopfinger (UNM, *University of New Mexico*) pela licença colaborativa do programa MOLSIM 3.2.

<sup>1</sup> Andrade, C.H., Pasqualoto, K.F.M., Zaim, M.H., Ferreira, E.I. *Rev.Bras Cienc. Farm.* **2008**, *44*, 167; <sup>2</sup>Rozwarski, D.A., Grant, G.A., Barton, D.H.R., Jr. Jacobs, W.R., Sachettini, J.C. *Science*, **1998**, *279*, 98; <sup>3</sup> He, X., Alian, A., Stroud, R., Montellano, P.R.O. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6308; <sup>4</sup> Doherty, D. *MOLSIM: Molecular Mechanics and Dynamics Simulation Software*, version 3.2 – User's Guide. The Chem21 Group Inc., IL, EUA, 2002.