

## Virtual Screening de derivados de nicotinamida para determinação de potenciais inibidores de *trans*-ACP-enoil redutase de *Mycobacterium tuberculosis*.

Sérgio Xavier Barbosa Araújo\*<sup>1</sup>(PG), Walter Filgueira de Azevedo Júnior<sup>2</sup>(PQ), Luiz Gonzaga de França Lopes<sup>1</sup>(PQ). E-mail: sergioxba@gmail.com.

1) Departamento de Química Orgânica e Inorgânica - Universidade Federal do Ceará, Cx. Postal 12200 CEP 60455-960 Fortaleza, CE; 2) Faculdade de Biociências, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose-CNPq, Laboratório de Bioquímica Estrutural, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS, Porto Alegre, RS.

Palavras Chave: Docking, Tuberculose, InhA.

### Introdução

A tuberculose é, juntamente com a AIDS e a malária, uma doença com alto índice de mortalidade e dispersão geográfica no globo. Embora possua uma maior quantidade de casos em países em desenvolvimento, a forma resistente do bacilo causador da doença é motivo de preocupação mesmo nos países desenvolvidos.

No presente trabalho busca-se utilizar o recurso computacional de *docking* para avaliar a potencialidade de compostos inibidores da enzima InhA (*trans*-ACP-enoil redutase) por compostos derivados da nicotinamida.

### Resultados e Discussão

Para a identificação de potenciais inibidores da enzima InhA de *Mycobacterium tuberculosis*, foi montada uma biblioteca de compostos a partir do banco de dados ZINC de derivados da nicotinamida com disponibilidade para comercialização, possuindo um total de 545 compostos.

A utilização da nicotinamida se deu por o substrato natural da enzima, o NADH, possuir tal fragmento em sua estrutura, devendo assim a enzima em seu sítio ativo conter um ponto de ligação para a nicotinamida.

Para a validação do método utilizado, foi comparada a estrutura cristalográfica da enzima selvagem (depositada no PDB com código 2AQ8) com as obtidas pelos *dockings* com o programa ZDOCK<sup>1</sup>. Para a determinação das condições de confiabilidade dos *dockings* foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman<sup>2</sup>.

A eficiência das substâncias como possíveis inibidores da InhA foi determinada a partir dos valores de  $pK_D$ , obtidos ao aplicar-se a função XSCORE<sup>3</sup> aos complexos enzima ligantes obtidos na etapa de *docking*.

O valores de  $pK_D$  obtidos para a biblioteca estão entre 63 e 93% do valor encontrado para o NADH, ao aplicar-se o XSCORE para as condições de validação, mostrando que as moléculas

escolhidas podem possuir afinidade pela enzima InhA, porém o NADH seria um substrato preferencial, em mesma condição de concentração.

Os melhores 20 resultados (possuindo um valor de  $pK_D > 0,88 pK_{D, NADH}$ ) foram analisados de modo a descrever o tipo de interação existente entre o ligante e a proteína.

Observou-se que ao contrário do esperado as moléculas ligaram-se ao ponto do sítio ativo responsável pela interação com a adenina do NADH, sendo a maior parte das forças existentes interações hidrofóbicas entre os anéis aromáticos dos ligantes e aminoácidos hidrofóbicos como, por exemplo, fenilalanina (posição 41 na cadeia peptídica), isoleucina (posições 95 e 122),

A estabilização dos ligantes no sítio da enzima é devida à presença de interações  $\pi$ -stack e pontes de hidrogênio, presentes em menor quantidade que no NADH, o que pode justificar o menor valor de  $pK_D$  para as moléculas da biblioteca em relação ao NADH.

### Conclusões

Observou-se por meio da utilização dos *dockings*, que dos derivados de nicotinamida presentes na biblioteca utilizada pode-se separar um número reduzido de compostos potencialmente inibidores da enzima InhA. Além disso, observou-se que o sítio de ligação das moléculas foi o do fragmento adenina do NADH.

### Agradecimentos

UFC, CNPQ, Laboratório de Bioinorgânica(UFC) e Laboratório de Bioquímica Estrutural(PUCRS)

<sup>1</sup> Chen, R.; Li, L. e Weng, Z. *Proteins* 2003, 52, 80.

<sup>2</sup> Zar, J. H. *Journal of the American Statistical Association* 1972, 67, 578.

<sup>3</sup> Wang, R.; Lai, L.; Wang, S. *Journal of computer-aided molecular design* 2002, 8, 127.