

Busca virtual (VS) de inibidores da Ohr de *Xylella fastidiosa*

Bruna M. Buzze (IC)¹, Maria C.C. Peters (IC)¹, Leandro de Rezende (TC)¹, Alberto Malvezzi (PQ)¹, Thiago G.P. Alegria (PG)², Andessa Y. Sakugawa (TC)², Luis E.S. Netto (PQ)², Antonia T. do Amaral(PQ)^{1*} * atdamara@iq.usp.br

¹Depto de Química Fundamental, Instituto de Química, USP, SP, C.P.06077,5513-970 São Paulo, Brasil

²Depto de Genética e Biologia Evolutiva - Instituto de Biociências – USP

Palavras Chave: Busca Virtual, Ohr, *Xylella fastidiosa*

Introdução

A Clorose Variegada dos Citros (CVC) ou o “amarelinho” é uma das doenças mais importantes da citricultura brasileira¹ e é causada pela bactéria *Xylella fastidiosa*. Os frutos de plantas com CVC são pequenos, endurecidos e amadurecem precocemente. Estes frutos, em geral, são inadequados ao consumo *in natura* e para a industrialização². Proteínas de resistência a hidróperóxidos orgânicos (Ohr) são proteínas encontradas exclusivamente em bactérias e estão envolvidas na resposta defensiva bacteriana contra peróxidos orgânicos. A Ohr da *X. fastidiosa* é, portanto, um alvo válido para a procura de novos defensivos agrícolas contra a CVC. O objetivo desse trabalho é a utilização de estratégias de *Virtual Screening*³ (VS) para a descoberta de inibidores da Ohr de *X. fastidiosa*.

Resultados e Discussão

A estrutura da proteína Ohr de *Xylella fastidiosa* é conhecida e está disponível no Protein Data Bank (PDB) com os códigos 1zb8 e 1zb9, com resolução de 2,40Å e 1,80Å, respectivamente⁴. Com o objetivo de reconhecer as propriedades de interação molecular da Ohr, foi utilizado o programa RELIBASE⁵, para identificar a cavidade do sítio ativo e indicar os pontos de reconhecimento molecular (doador e aceptor de ligação de hidrogênio e interação hidrofóbica) expostos na superfície desta cavidade. Adicionalmente foram gerados campos de interação molecular no programa GRID⁶, usando as sondas moleculares carbono alifático, nitrogênio de amida e oxigênio de carboxilato, para o reconhecimento de pontos favoráveis de interação hidrofóbica, aceptor de ligação de hidrogênio e carga positiva, respectivamente. A partir das informações sobre as propriedades de interação molecular dentro da cavidade do sítio ativo da Ohr, foi proposto um modelo farmacofórico de ligação na Ohr. O modelo farmacofórico, gerado no programa Catalyst⁷, era composto de duas regiões de interação hidrofóbica, uma região com um grupo doador de ligação de hidrogênio e uma região de carga negativa. Este modelo foi utilizado na busca virtual de ligantes da Ohr no banco de dados ZINC⁸ que tem aproximadamente oito milhões de compostos comercialmente disponíveis. Esta busca com o modelo farmacofórico selecionou 217 compostos,

que foram em seguida docados na cavidade da Ohr utilizando-se o programa Gold⁹. Os compostos que melhor se ajustaram na cavidade da Ohr (i.e. que se posicionaram como previsto no modelo farmacofórico) foram visualmente inspecionados dentro da cavidade do sítio ativo da Ohr. Destes foram selecionados 3 compostos que apresentam complementaridade estrutural com a cavidade da enzima e são candidatos à ligantes da Ohr.

A figura 1 (A) apresenta um esquema do modelo de VS utilizado para a seleção de potenciais inibidores da Ohr, e (B) apresenta um exemplo de um dos compostos selecionados pelo modelo de VS conforme posicionado dentro da cavidade da Ohr pelo programa de docking Gold.

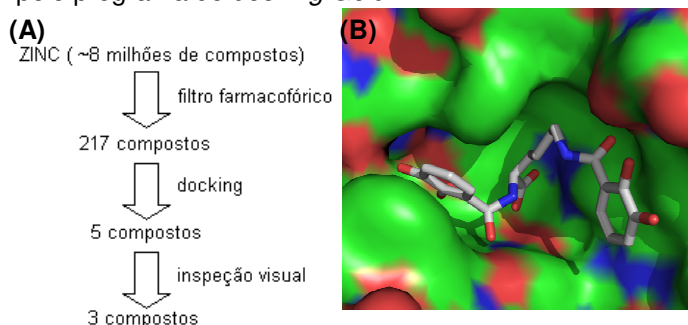


Figura 1. (A) Esquema de aplicação do modelo de VS de inibidores da Ohr, **(B)** Exemplo de um dos compostos selecionados pelo modelo de VS docado na cavidade da Ohr.

Conclusões

O modelo de VS proposto selecionou três compostos, que são potenciais inibidores da Ohr de *X. fastidiosa*. Estes compostos serão comprados e testados como inibidores da Ohr para a validação experimental do modelo de VS.

Agradecimentos

CAPES-PNPD (Proc. 165085), INCT de Processos Redox em Biomedicina-Redoxoma (CNPq/FAPESP/MCT).

¹ Laranjeira, F.; *et al. Trop Plant Pat*, **2008**, 33(5),339.

² Machado, E.; *et al. R. Bras. Fisiol. Veg.*, **1994**, 6(1),53.

³ Malvezzi, A.; *et al. QSAR Comb Sci*, **2009**, 8,781.

⁴ Oliveira, M. A.; *et al. J Mol Biol*, **2006**, 359,433-445.

⁵ Schmitt, S.; *et al. J Mol Bio*, **2002**, 323, 387.

⁶ Goodford, P.J. *J Med Chem.*, **1985**, 28, 849.

⁷ Catalyst .Accelrys Software Inc.San Diego,CA,USA. **2005**.

⁸ Irwin, J.J.; Shoichet, B.K. *J Chem Info Mod.*, **2005**, 45,177.

⁹ Verdonk; *et al., Prot-Struc Func Gen.*, **2003**, 52,609