

## Estudos de Holograma QSAR e Modelagem Molecular de análogos da timidina com potente ação tuberculostática

Matheus A. Correia (IC),<sup>\*</sup> Rodolpho C. Braga (PG), Carolina H. Andrade (PQ)

<sup>\*</sup>MatheusACorreia@gmail.com

<sup>1</sup> LabMol, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás – UFG, Goiânia, GO, Brasil.

Palavras Chave: tuberculose, TMPK, inibidores, HQSAR, modelagem molecular.

### Introdução

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública em vários países do mundo. O aumento da proliferação de cepas multi-resistentes aos fármacos disponíveis no tratamento da TB torna essencial a pesquisa por novos compostos ativos. A enzima timidina monofosfato quinase encontrada no *Mycobacterium tuberculosis* (TMPK<sub>mt</sub>) se apresenta como um alvo interessante no desenvolvimento de tuberculostáticos de nova geração, pois possui apenas 22% de homologia com a enzima humana e apresenta mecanismo catalítico único nesta família de enzimas.<sup>1</sup> Vários análogos de timidina foram recentemente descritos como inibidores da TMPK<sub>mt</sub>, apresentando valores de afinidade da ordem de micromolar a nanomolar.<sup>2</sup> O presente trabalho descreve a criação de modelos preditivos de holograma QSAR (HQSAR) para um conjunto de inibidores da TMPK<sub>mt</sub> e estudos de modelagem molecular visando complementar a elucidação dos requisitos estruturais importantes à atividade biológica desta classe investigada.

### Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de HQSAR consiste em 98 inibidores da enzima TMPK<sub>mt</sub>, e os valores correspondentes de  $K_i$  (constante de inibição), que variam entre 1,9 mM e 0,27  $\mu$ M (um fator de afinidade de 1900 vezes). Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de HQSAR disponível na plataforma SYBYL 7.2.4 (Tripos Inc. USA). Várias combinações foram testadas no processo de otimização dos modelos de HQSAR, considerando a variação de parâmetros de distinção de fragmentos (átomo, ligação, conectividade, hidrogênio, quiralidade, doador e acceptor), de tamanho dos fragmentos (2-5, 3-6, 4-7, 5-8 e 6-9) e do comprimento do holograma (53-401). O modelo mais robusto ( $q^2 = 0,80$  e  $r^2 = 0,93$ ) foi gerado utilizando como distinção de fragmento: átomo, ligação, hidrogênio quiralidade e doador e acceptor, com tamanho de fragmento 4-7 e comprimento de holograma de 401.

Um conjunto teste com 18 compostos foi utilizado para validação externa do modelo. Os resultados estatísticos demonstraram uma boa capacidade preditiva do modelo ( $r^2_{pred} = 0,72$ ). Os fragmentos

subestruturais mais importantes, associados à atividade tuberculostática dessa série de compostos, foram analisados em relação ao seu potencial de interação na estrutura 3D da TMPK<sub>mt</sub> (código PDB: 1GSI). Os estudos de modelagem molecular, realizados no programa Autodock 4.2, evidenciaram a importância de interações hidrofóbicas e de ligações de hidrogênio. A Figura 1 mostra o posicionamento do ligante mais potente no sítio ativo da TMPK, evidenciando importantes interações com os resíduos Phe70, Arg74, Tyr39, Asn100, Glu166, Asp9.

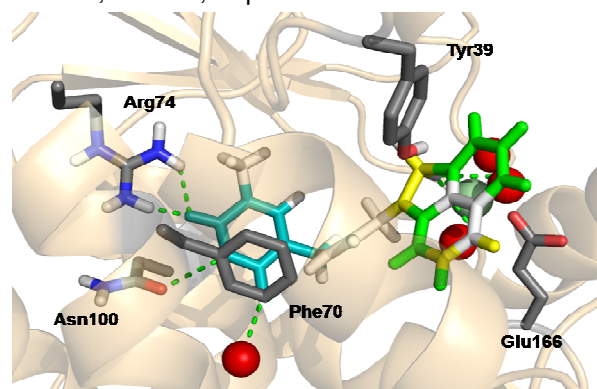


Figura 1. Posicionamento do ligante mais potente no sítio de ligação. As moléculas de água estão representadas como esferas vermelhas e o magnésio como uma esfera verde.

### Conclusões

O modelo de HQSAR obtido possui consistência interna e externa com boa capacidade preditiva, associado a técnicas de modelagem molecular elucidaram importantes interações com o sítio ativo da enzima, podendo ser útil no planejamento de novos tuberculostáticos.

### Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPEG.

<sup>1</sup>Andrade et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, 49, 1070

<sup>2</sup>Kumar et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, 49,35.