Estudo de *docking* molecular com análogos da timidina inibidores da TMPK do *Mycobacterium tuberculosis*

Natanael D. Segretti (PG)[1*](natana08@hotmail.com), Renata V. Bueno (PG)[2], Carolina H. Andrade (PQ)[2], Elizabeth I. Ferreira (PQ)[1], Gustavo H. G. Trossini (PQ)[1]

[1]LAPEN, Av. Prof. Lineu Prestes, no. 580, bloco 13-superior, Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, CEP-05508-900.
[2] LabMol, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás.

Palavras Chave: *Tuberculose, TMPK, docking.*

Introdução

A tuberculose (TB) é doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Em 2010, a OMS estimou 8,8 milhões de novos casos dessa doença no mundo[1]. O retorno da TB em grande proporção é atribuído a fatores como a coinfecção com HIV e ao aparecimento de cepas multi- e extensivamente resistentes aos fármacos anti-TB convencionalmente utilizados[2]. Assim, é essencial a busca por novos alvos moleculares para o desenvolvimento de tuberculostáticos mais potentes e seletivos. A timidina monofosfato quinase encontrada no *Mtb* (TMPK*mt*) é um alvo bastante promissor. Ela é responsável pela conversão, dependente de fosfato, da desoxitimidina monofosfato (dTMP) em desoxitimidina difosfato (dTDP), possui apenas 22% de similaridade com seu homólogo presente no ser humano e atua na junção das vias selvagem e *de novo* do metabolismo da timidina trifosfato (TTP), sendo a última enzima específica na rota biossintética da TTP[3]. Face ao exposto, o presente trabalho descreve o estudo de *docking* molecular de 109 análogos da timidina, recentemente sintetizados[4-11], inibidores da TMPK*mt* com o propósito de analisar a interação destes inibidores com o sítio ativo da enzima alvo.

Resultados e Discussão

As estruturas 3D dos análogos foram geradas no programa OMEGA (QUACPAC-AM1-BCC). A estrutura cristalográfica da TMPK*mt* (PDB:1G3U) foi pré-processada utilizando o programa CHIMERA 1.5.3. As simulações de *docking* dos compostos ao sítio ativo foram realizadas usando os softwares AutoDock Vina e GOLD 4.2. Neste estudo, considerou-se a proteína tanto na forma rígida quanto na forma flexível em alguns resíduos específicos para avaliação do melhor modo de interação dos compostos. Obtiveram-se, pelo menos, 10 conformações diferentes para cada ligante. Devido à diversidade estrutural e à presença de grupos volumosos nas estruturas dos ligantes, os resultados obtidos considerando os resíduos flexíveis foram mais representativos para a série de estruturas. Tal fato se deve a possíveis impedimentos estéricos existentes. Todos os ligantes da série apresentaram bom perfil de interação com o sítio ativo da enzima alvo, quando a metodologia empregada considerou os resíduos Asp9, Tyr39, Arg74, Arg95, Asn100 totalmente flexíveis. Observou-se, também, que a melhor pose de docagem para cada ligante segue a orientação espacial do ligante co-cristalizado dTMP (Figura 1).

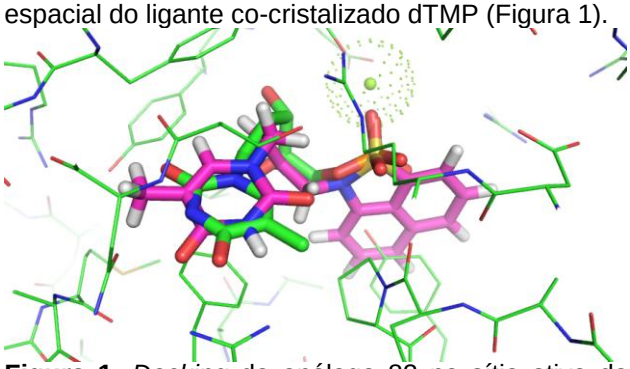

Figura 1. *Docking* do análogo 83 no sítio ativo da TMPK*mt*, comparado ao substrato co-cristalizado em relação ao dTMP. N=azul, H=branco, O=vermelho, P=laranja e C rosa 83/ azul dTMP

Conclusões

Apesar de resultados semelhantes, o programa GOLD 4.2 mostrou melhor desempenho para todos os 109 análogos. A utilização do método de *docking* considerando resíduos flexíveis possibilitou melhor ancoramento dos ligantes, com perfil de docagem que corrobora com os dados experimentais de atividade biológica indicativos da interação dos inibidores com o sítio ativo da enzima.

Agradecimentos

FAPESP (Projeto 2011/11499-0), CNPq ,CAPES

[1]WHO:http://www.who.int/tb/publicantions/global_reports/2011/gtbr acessado em janeiro de 2011.
[2] Ducati, R. G. *et al. Mem. Inst.Oswaldo Cruz.* **2006**, *101*, 699.
[3] Munier-Lehmann, H. *et al. Protein Sci*. **2001**, *10*, 1196.
[4] Familiar, O. *et al. Chem. Med. Chem.* **2008**, *3*, 1083.
[5] Familiar, O. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5910.
[6] Pochet, S. *et al. Chem. Bio. Chem.* **2003**, *4*, 742.
[7] Van Daele, I. *et al. Chem. Med. Chem.* **2006**, *1,* 1081.
[8] Van Daele, I. *et al. J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5281.
[9] Vanheusden, V. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2695.
[10] Vanheusden, V. *et al. J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3811
[11] Vanheusden, V. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3045.