

Desenvolvimento de um Modelo Farmacofórico 3D a partir das Interações da PNP de *Mycobacterium tuberculosis* com o Fármaco Aciclovir

Sibele Bonoto Rodrigues, Osmar Norberto de Souza, Rafael Andrade Caceres

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Faculdade de Informática, Laboratório de Bioinformática, Modelagem e Simulação de Biosistemas (LABIO)

Resumo

A tuberculose (TB) humana é uma doença prevalente mundialmente e permanece sendo a segunda maior causa de morte por doença infecciosa, seguindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV/AIDS). A Organização Mundial da Saúde estimou que um terço da população mundial, cerca de dois bilhões de pessoas estão infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). O Brasil integra este quadro de maneira trágica e, Porto Alegre é hoje a capital com a maior incidência de TB no país. De acordo com Ministério da Saúde/Sinam e o IBGE, são 106,6 casos para cada 100 mil habitantes. Devido a estes dados torna-se urgente o desenvolvimento de novas moléculas com potencial terapêutico que auxilie no tratamento desta doença.

Um dos alvos mais interessantes para busca de novos potenciais inibidores é a enzima purina nucleosídeo fosforilase de Mtb (MtPNP), uma vez que ela pertence à via de salvamento de purinas e sua atividade pode estar envolvida no processo de latência da mycobacteria. Esta enzima catalisa a clivagem reversível da ligação N-glicosídica de (desóxi-)ribonucleosídeos, na presença de ortofosfato inorgânico como um segundo substrato, para gerar uma base púrica livre e a (desoxi/ribose)-1-fosfato.

Recentemente observamos que o composto 9-(2-hidróxi-etóxi-metil) guanina, mais conhecido como aciclovir (ACY), apresenta uma inibição altamente seletiva quando comparada a MtPNP ($K_i = 150$ nM) com sua análoga humana (HsPNP) ($K_i = 91$ μ M). O objetivo deste trabalho é a construção de um modelo farmacofórico 3D para a obtenção de moléculas com características semelhantes, porém com um maior poder inibitório do que o ACY. Para isso utilizaremos técnicas de química medicinal assistida por computador (do inglês “*computer assisted drug-design*”) onde a estrutura da MtPNP (código de depósito no Protein Data Bank: 3IX2), foi utilizada para a elaboração de um modelo farmacofórico 3D baseado na molécula do ACY associada a enzima. Primeiramente o modelo foi utilizado para selecionar moléculas (através uma triagem virtual) que apresentassem as características determinadas pelo farmacóforo e, num segundo momento, os compostos selecionados foram submetidos a processos de docagem molecular para avaliar o modo de associação na enzima alvo. O conjunto inicial de moléculas utilizadas neste trabalho foi obtido do bando de dados ZINC, mais especificamente um subconjunto de moléculas aprovadas pelo FDA (Food and Drugs Administration), reduzindo assim a possibilidade de inibidores tóxicos. Após a identificação de moléculas promissoras testes de inibição *in vitro* serão conduzidos.

Palavras-chave

Mycobacterium tuberculosis; Purina Nucleosídeo Fosforilase; modelo farmacofórico 3D.