

Organização, classificação e simulações de docagem molecular de compostos inibidores e candidatos a inibidores da enzima InhA de *Mycobacterium tuberculosis*

Bruno Couto Giacobbo^{1,2}, Ivani Pauli^{3,1}, Osmar Norberto de Souza^{1,2,3} (orientador)

¹Laboratório de Bioinformática Modelagem e Simulações de Biosistemas-LABIO, Faculdade de Informática, ²Faculdade de Biociências, ³Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular-PPGBCM-PUCRS

Resumo

A enzima InhA, ou 2-*trans*-enoil-ACP (CoA) Redutase (EC 1.3.1.9), é uma enzima essencial para o ciclo de alongamento de ácidos graxos em *Mycobacterium tuberculosis*. Ela é responsável por catalisar a última reação do sistema FASII. A sua inativação é suficiente para induzir o acúmulo de ácidos graxos saturados, alterações e lise da parede celular. O presente trabalho tem por objetivo organizar e racionalizar as informações estruturais sobre a InhA em um banco de dados. Além disso, métodos de docagem molecular serão utilizados para estimar a energia livre de interação entre a InhA e todos os seus ligantes com estrutura tridimensional conhecida e disponíveis no Protein Data Bank (PDB).

Introdução

O desenvolvimento de novos fármacos contra a tuberculose (TB) é de grande importância devido ao surgimento de cepas multirresistentes (MDR), extensivamente resistentes (XDR) e totalmente resistentes (TDR) às drogas disponíveis no mercado. Estima-se que em 2008, 440 mil casos e 150 mil mortes tenham sido causadas pela cepa MDR-TB (OMS), além de infecções pela XDR-TB em 58 países. Uma cepa de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) é considerada MDR quando desenvolve resistência a duas das principais drogas de primeira linha, rifampicina e isoniazida (Pablos-Mendez et al, 2002). Quando esta cepa se torna resistente, além da rifampicina e isoniazida, também a fluoroquinolonas e pelo menos duas das drogas injetáveis de segunda linha, ela é considerada XDR. Recentemente, foram descritas cepas resistentes a todas as drogas existentes contra a TB no mercado (TDR) (Velayati et al., 2009).

O desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos mais eficientes poderia aperfeiçoar o tratamento da TB, tanto nos casos de MDR-TB, quanto nos de XDR-TB. Para tal é necessário selecionar um alvo molecular vital ao patógeno e, de preferência, que esteja ausente no hospedeiro. A enzima InhA constitui um alvo amplamente descrito na literatura e que atende a estes requisitos.

Neste trabalho foram realizadas simulações de redocagem das 36 estruturas cristalográficas disponíveis no PDB.

Metodologia

Foram realizadas simulações de redocagem rígida, redocagem rígida com moléculas de água que interajam com o ligante e redocagem flexível, utilizando o programa Autodock 4.2 (Morris GM et al., 2009). Foi utilizado o protocolo padrão do programa e as energias e RMSDs por ele gerados. As energias foram avaliadas no próprio programa enquanto os valores de RMSD foram avaliados no programa VMD.

Resultados

As simulações de redocagem molecular tiveram como objetivo avaliar a precisão do programa ao tentar reencontrar a posição cristalográfica do ligante, sendo necessário para definir um protocolo para a realização de docagens cruzadas. Após as várias simulações feitas o programa Autodock4.2 (Morris et al., 2009) demonstrou grande eficácia para encontrar a posição cristalográfica dos ligantes, e apresentou boa correlação entre a posição de menor RMSD e a de menor energia.

Conclusão

Os experimentos realizados permitiram a organização dos dados de forma a gerar um banco de dados sobre as estruturas disponíveis no PDB os ligantes de cada código, o número de resíduos, o número de átomos presentes em cada estrutura, a menor energia de ligação, o menor RMSD, e sua respectiva conformação.

Este banco de dados servirá de subsídio para futuros estudos sobre a InhA de forma a facilitar o levantamento de informações sobre a enzima.

Referências

<http://www.who.int/en/> (acessado em 14/07/2011 às 15:00)

Pabloz-Mendez A, Gowda D, Friden T. Controlling multidrug-resistant tuberculosis and access to expensive drugs: a rational framework. *Bull World Health Organ.* 2002; 80(6):489-495.

Velayati, A.A.; Farnia, P.; Masjedi, M.R.; Ibrahim, T.A.; Tabarsi, P.; Haroun, R.Z.; Kuan, H.O.; Ghanavi, P.; Farnia, P.; Varahram, M. (2009) *European Respiratory Journal*, 34, 1202-1203

Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009 Dec;30(16):2785-91.