

ESTUDOS DE TRIAGEM VIRTUAL PARA IDENTIFICAÇÃO DE INIBIDORES PARA A ENZIMA RV 0554 (PEROXIDASE) DO *Mycobacterium tuberculosis*

Lucas S. Silva¹; Manoelito C. S. Junior²

1. Estudante de IC da Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS; *Isuefs@gmail.com
2. Pesquisador do Depto.de Saúde, LMM, Feira de Santana/ BA

Palavras Chave: Mycobacterium tuberculosis; tuberculose; Rv 0554.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Atualmente tem sido um grande problema de saúde pública por sua contínua disseminação e insuficiência em pesquisas que visem o desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas, crescente prevalência dos casos de multirresistência além da co-infecção com o HIV. Sendo assim é notória a necessidade pela pesquisa e/ou desenvolvimento de novos fármacos para o controle da TB. Com o objetivo de identificar novos tipos de moléculas bioativas contra a TB, que atuam em alvos específicos, foi selecionada a enzima Rv 0554 (EC-1.11.1.18), uma possível bromoperoxidase essencial à *Mtb*. As ferramentas computacionais foram utilizadas para a identificação de moléculas em curto espaço de tempo, pois permitem a utilização de critérios químicos para o ranqueamento de estruturas. Assim, este projeto objetivou identificar inibidores para a enzima Rv 0554 do *Mtb* através de triagem virtual, contribuindo para a pesquisa de novas moléculas com potencial inibidor frente a TB.

Resultados e Discussão

A Rv0554 foi escolhida por apresentar 1,9 Å e pela presença de um inibidor cristalográfico, o ácido malônico. Após o reacoplamento a estrutura (ácido malônico) apresentou RMSD=0,7Å em relação ao molde cristalográfico. O algoritmo húngaro foi usado para calcular a simetria do RMSD corrigido diante da falha do RMSD padrão. Após a avaliação da região definida para o acoplamento molecular, as 524 estruturas do NatProDB foram avaliadas pelas quatro funções de pontuação (Grid Score, Hawkins GB/SA, Contact Score e Continuous Score). Com base nos critérios definidos por cada função de pontuação, os mesmos foram utilizados para gerar uma nova forma de organizar as estruturas, com o objetivo de empregar de forma consensual as informações obtidas por cada função. Os resultados para a avaliação consensual estão apresentados na Tabela 1, que retrata as dez primeiras estruturas ranqueadas segundo esse critério de pontuação.

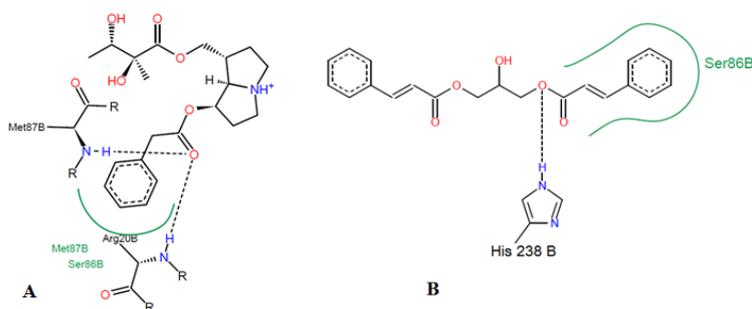
Tabela 1: Classificação por número dos 10 melhores compostos ranqueadas através do critério de score

Código NatProDB	Nome	Score consensual (kcal/mol)
VE0KGA0AF	Ipangulina A	-273,10
VE0ZDA0AF	1,3-Di-O-cinemoil-glicerol	-253,67
VE0FQA0SI	5-(3metilbut-2-enil) oxioselona	-249,98
VE0GCA0SF	Guaianolideo	-239,86
VE0HRA0AF	Hidroxi-aurapteno	-216,37

VE0DOA0AF	Ácido palmítico	-209,48
VE0HPA0AF	Auraptena	-201,40
VE0HOA0SF	Ácido tetradecanoico	-153,00
VE0OBA0SF	Ácido acritocerico	-143,67
VE0ADA0AF	Cinarosideo	-115,39

As duas primeiras moléculas mais bem pontuadas pelo programa DOCK 6.5 foram VE0KGA0AF, encontrada na espécie *Ipomoea hederifolia* L e VE0ZDA0AF encontrada na espécie vegetal *Tillandsia recurvata* (L.) L. (Bromeliaceae). A figura 1 retrata as interações moleculares frente ao sítio ativo da enzima RV 0554 avaliadas pelas quatro funções de pontuação do DOCK 6,5.

Figura 1: Complexo proteína/ligante da molécula VE0KGA0AF representada em A e VE0ZDA0AF representada em B. Linhas tracejadas preta: interações de hidrogênio; Linha preenchida verde: interações hidrofóbicas.



Conclusões

As moléculas de maior afinidade selecionadas servirão de estudos mais específicos e precisos, após ensaios *in vitro* e *in vivo* para a elaboração de um novo e potente fármaco a ser utilizado no tratamento da tuberculose.

Agradecimentos

A Deus por cada conquista, família e amigos.
A Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS
Ao meu orientador pela instrução, paciência e dedicação.

BROZELL, S. R et al. Evaluation of DOCK 6 as a pose generation and data base enrichment tool. *Journal of Computer Aided Molecular Design*. v. 26 n. 6, p. 749–773 Jun 2012.

JOHNSTON, J. M. et al. Structural and functional analysis of Rv0554 from *Mycobacterium tuberculosis*: testing a putative role in menaquinone biosynthesis. *Biological Crystallography*. 2010.

RODRIGUES, R. P. et al. Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos. *Rev. Virtual Quim*. v. 6. n. 4. p. 739-776. Dez. 2012.