

Estudo computacional da influência do cofator acetil Coenzima A na interação entre a enzima arilamina N-acetiltransferase com diferentes substratos

Trespach, R. R.¹; de Amorim, H. L. N.¹²

rubia_trespach@hotmail.com

¹ Laboratório de Bioinformática Estrutural (LaBiE) – ULBRA

² Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBioSaúde) - ULBRA

Introdução

Tuberculose (TB) é uma doença bacteriológica infectocontagiosa. O principal patógeno causador da TB é o *Mycobacterium tuberculosis*. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), um terço da população mundial está infectada pelo bacilo. Um dos principais problemas encontrados frente a TB é o surgimento de cepas resistentes aos principais fármacos utilizados. Sendo assim, se faz necessária a busca constante por novos alvos moleculares no bacilo, que possam ser utilizados como estratégia para o tratamento da TB. Neste sentido, estudos recentes têm apontado a arilamina N-acetiltransferase (NAT) como um novo alvo para o tratamento da tuberculose.

Objetivos

Investigar as bases moleculares envolvidas no reconhecimento de substratos e inibidores pela NAT de *M. tuberculosis* (TBNAT). Contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos

Metodologia

Estrutura Inicial

Métodos

Programa

Modelagem por homologia

Modeller 9v11

Simulação por dinâmica molecular (DM)

FF: GROMOS 53A6
 PBC: caixa cúbica, SPC, Na⁺; Período simulado: 100ns; Cond.: NPT, 1atm, 310K; simulações realizadas em triplicata

Pacote GROMACS

Docagem molecular

Autodock 4.2

Ligantes

Etapa

Programa

Parametrização

ATB - Automated Topology Builder

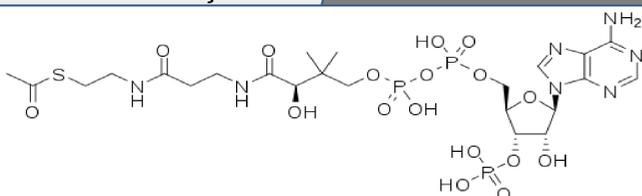


Figura 1. Representação da estrutura molecular do cofator acetil-Coenzima A.

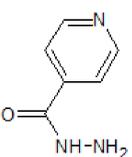


Figura 2. Estrutura molecular da isoniazida (INH).

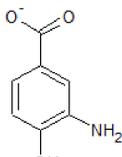


Figura 3. Estrutura molecular do ácido 3-amino-4-hidróxibenzoico (3A4HBZ).

Resultados e Discussões

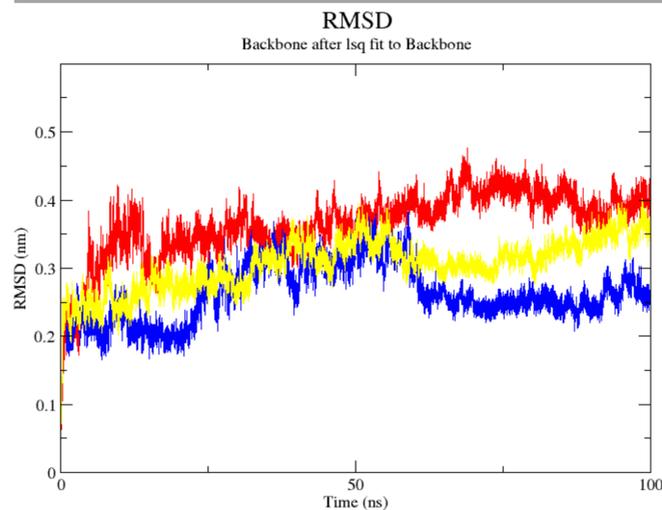


Figura 4. Gráfico de RMSD das simulações por DM da NAT bacteriana complexada com AcCoA.

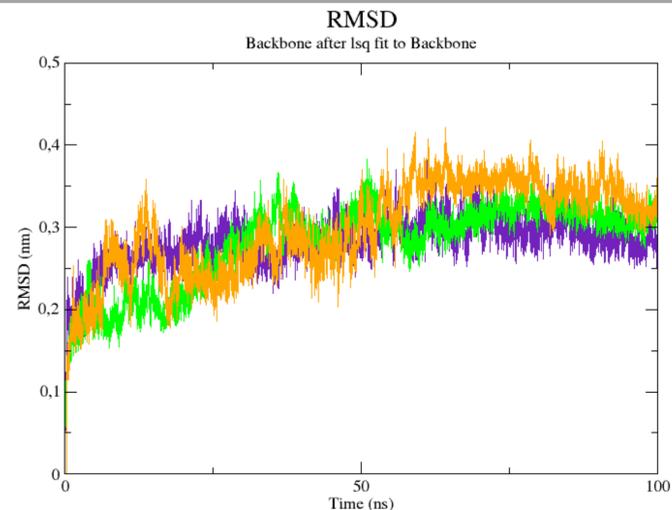


Figura 5. Gráfico de RMSD das simulações por DM da NAT bacteriana sem o cofator AcCoA.

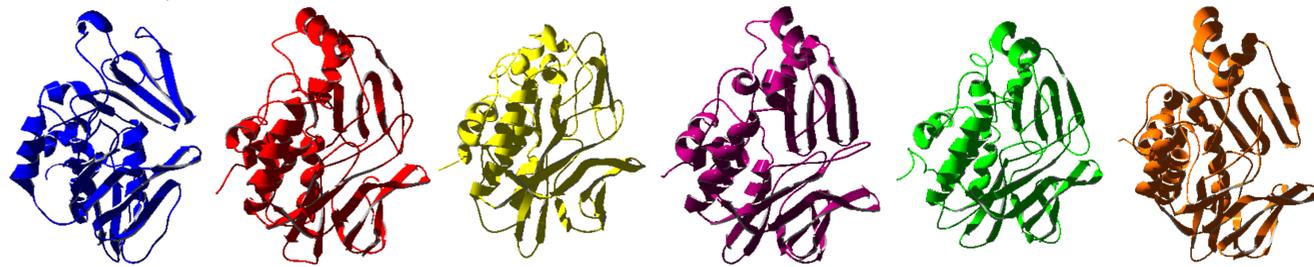


Figura 6. Representação das estruturas das TBNATs obtidas ao final das simulações (coloridas de acordo com gráfico de RMSD).

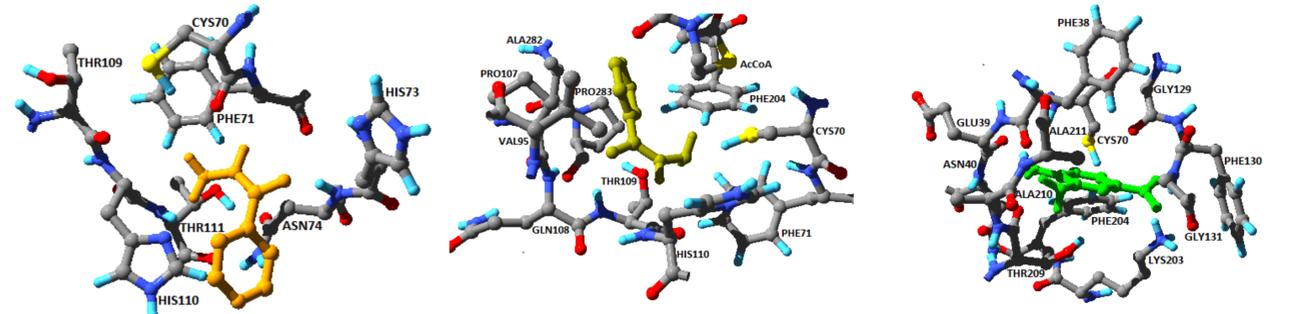


Figura 7. Análise visual para NAT livre + INH. Figura 8. Análise visual para NAT complexada + INH. Figura 9. Análise visual para NAT livre + 3A4HBZ.

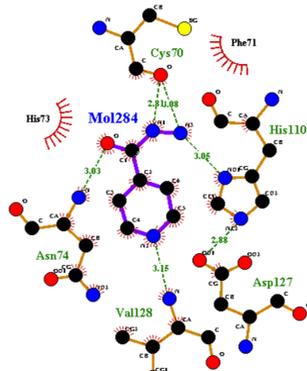


Figura 10. Análise virtual para NAT livre + INH com ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

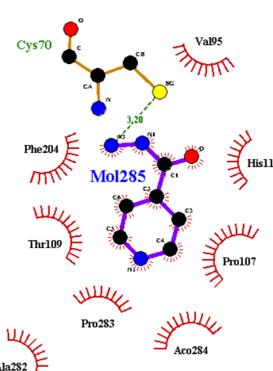


Figura 11. Análise virtual para NAT complexada + INH com ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

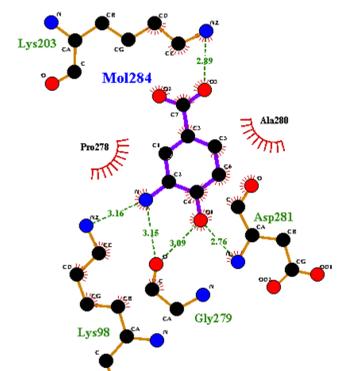


Figura 12. Análise virtual para NAT livre + 3A4HBZ com ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

Conclusões Parciais

O desvio quadrático médio (RMSD) das posições atômicas mostrou que as simulações sem o cofator foram mais estáveis que as simulações com o cofator, atingindo convergência estrutural mais rapidamente. Os complexos gerados pela docagem mostraram formas de ligação compatíveis com o esperado. Estes, serão simulados submetidos a novas simulações por DM com objetivo de validar as interações observadas. Posteriormente, serão realizados estudos de triagem virtual de ligantes visando selecionar inibidores da TBNAT

Referências:

WHO, 2011
 Abuhamed, A.; Lowe, E.D.; McDonough, M.A.; Shaw Stewart, P.D.; Kolek, S.A.; Garman, E.F. Structure of arylamine N-acetyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis* determined by cross-seeding with the homologous protein from *M. marinum*: triumph over adversity. Alison L. Sikora, Brenda A. Frankel, and John S. Blanchard. Kinetic and Chemical Mechanism of Arylamine N-acetyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis*.

Análises

Etapa

Programa

Visualização

Swiss PDB Viewer

Cálculo das interações

LIGPLOT