



## ANÁLISE COMPUTACIONAL DA INTERAÇÃO DO ÁCIDO-3-AMINO-4-HIDROXIBENZÓICO E ÁCIDO FERÚLICO COM A ARILAMINA N-ACETIL-TRANSFERASE 1 (NAT1)

Joveline R. Lange

Arilamina N-acetil-transferase 1 (NAT1) é uma enzima codificada em humanos pelo gene NAT1. A enzima NAT1 catalisa a transferência de um grupo acetil a partir de acetil-CoA para vários substratos do tipo arilamina e aril-hidrazina. NAT1 está relacionada na metabolização de fármacos e outros xenobióticos além de funções no catabolismo de folato. Esta enzima apresenta um sítio catalítico característico das proteases de cisteína, com a presença da tríade catalítica Cys-His-Asp. Outros resíduos determinam a especificidade para o substrato, como a região C-terminal, que pode atuar no controle a hidrólise da acetil-coenzimaA durante a transferência do grupo acetil. Estudos recentes apontam a NAT1 como um novo alvo para o tratamento de diversas doenças, incluindo diferentes tipos de câncer. Neste trabalho, técnicas computacionais foram empregadas para o estudo da interação do substrato 3-amino-4-hidroxi-benzóico (3a4hbz) e do inibidor ácido felúrico com a NAT1. O objetivo principal foi caracterizar os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da enzima que estão envolvidos no processo de reconhecimento e ligação. O protocolo estabelecido envolveu técnicas de simulação por dinâmica molecular (DM), docagem molecular e ensemble docking. A estrutura da enzima NAT1 foi obtida a partir do banco de dados Protein Data Bank (PDB) sob o código 2IJA. As simulações de DM foram realizadas em duplicata com campo de força GROMOS 53A6 implementado no pacote de programas GROMACS. Para a docagem molecular usou-se o programa AutoDock 4.2 através da interface gráfica AutoDockTools. A técnica de ensemble docking foi implementada internamente através de scripts devolvidos no laboratório. O emprego de filtros foi usado para selecionar somente as configurações espaciais dos ligantes

que estivessem em concordância com o mecanismo catalítico conhecido. Cada ligante foi submetido a dez docagens independentes sobre conformações da NAT1 extraídas da etapa de produção das simulações por DM. Após o ensemble docking a análise das interações foi realizada com o programa LigPlot. Os resultados parciais para o ligante 3a4hbz mostraram uma energia média de ligação igual a  $-5.3 \pm 0.7$  kcal/mol e  $-5.4 \pm 0.6$  para cada uma das réplicas. O cálculo das interações mostrou ligações de hidrogênio com os resíduos Tyr190, Gly124, Cys68, His107, e Arg127 e interações hidrofóbicas com os resíduos Arg127, Phe222, Cy68, Phe125, Val93, Ile106 e Phe217. Para o ácido ferúlico foram determinadas energias de ligação igual a  $-5.4 \pm 1.2$  kcal/mol e  $-5.5 \pm 1.4$  em da uma das réplicas. O cálculo das interações mostrou ligações de hidrogênio com os resíduos Ty190, Arg127, Cys68, Ans39, Gly124 e interações hidrofóbicas com os resíduos Cys68, Phe37, Val93, Ile106, Phe125, Phe217 e His107. Comparando as interações de 3a4hbz e ácido ferúlico pode-se concluir que a maioria dos resíduos são usados pelos dois ligantes para a ligação com a NAT1, podendo estes serem considerados resíduos chave no processo de reconhecimento e ligação.

Palavras chave: arilamina N-acetil-transferase 1; ácido 3-amino-4-hidroxibenzóico; ácido ferúlico; fármacos; *ensemble docking*