



## **Estudo da computacional da interação de substratos e inibidores com a enzima arilamina N-acetiltransferase de *Mycobacterium tuberculosis***

OBACH, Lucas S.<sup>1,3</sup>; Carvalho, F.H.<sup>3,4</sup>; DE AMORIM, Hermes L.N.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Aluno do curso de Ciência da Computação – ULBRA; Bolsista de Iniciação Tecnológica FAPERGS - ULBRA

<sup>2</sup> Programa de Mestrado Profissional em Genética e Toxicologia Aplicada – ULBRA

<sup>3</sup>Laboratório de Bioinformática Estrutural (LaBiE) - ULBRA

<sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada a Saúde - ULBRA

Atualmente cerca de 9 milhões de pessoas são infectadas e 1,4 milhões morrem de tuberculose no mundo. No Brasil, 71 mil novos casos de tuberculose são registrados a cada ano. Como agravante, há o surgimento de cepas resistentes ou imunes tanto aos tratamentos de primeira linha como isoniazida e rifampicina, quanto aos mais avançados com a combinação de fármacos. Um novo alvo que tem sido considerado contra a tuberculose é a arilamina N-acetiltransferase do *M. tuberculosis* (TBNAT). Essa enzima está envolvida na síntese de ácidos micólicos, componentes essenciais da parede bacteriana. Porém, devido a sua alta semelhança às NATs humanas, o planejamento de novos fármacos se torna difícil, uma vez que um inibidor projetado para as NATs bacterianas poderá facilmente inibir as NATs humanas. Para atingir-se um nível de seletividade adequado é necessário estudar a forma como os possíveis ligantes interagem com a molécula alvo. Nesse trabalho, foram usadas técnicas computacionais para avaliar a interação de substratos e inibidores conhecidos da TBNAT no sentido de 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*. As simulações de DM foram realizadas 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 com o uso de filtros, servindo para selecionar somente as configurações espaciais dos ligantes que estavam de acordo com o mecanismo de ação enzimática. Como ligantes foram selecionados: a) isoniazida, b) composto 15 (um inibidor recentemente descoberto através de triagem virtual), c) ácido para-aminossalicílico e o d) ácido benzoico hidrazida. Cada ligante foi submetido a dez docagens independentes sobre 400 conformações da TBNAT extraídas da etapa de produção das simulações por DM. Um mapa dos contatos mais frequentes foi gerado com o emprego do

programa LIGPLOT. A avaliação da afinidade mostrou a isoniazida com energia livre de ligação ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) menos favorável ( $-4,9 \pm 0,3$  kcal/mol), seguida do ácido benzoico hidrazida ( $-5,2 \pm 0,3$  kcal/mol) e do ácido para-aminossalicílico ( $-5,2 \pm 0,5$  kcal/mol). O ligante que obteve energia de ligação mais favorável foi o composto 15 ( $-7,2 \pm 0,8$  kcal/mol). Embora a ordem de afinidade relativa observada esteja parcialmente de acordo com os dados experimentais, a diferença encontrada em termos de  $\Delta G_{\text{bind}}$  está dentro do limite de erro do programa de docagem, que é de  $\pm 2,6$  kcal/mol, indicando que o método deve ser aprimorado quanto a este parâmetro.

Palavras-chave: tuberculose; arilamina N-acetiltransferase; *ensemble docking*.