

Química

Avaliação estrutural do sitio ativo da DHFR humana e do Mycobacterium tuberculosis utilizando estratégias de Virtual Screening

Maria Augusta Lanza de Sá e Melo Marques - 6º modulo de Química, UFLA, bolsista iniciação científica PIBIC/UFLA.

Ander Francisco Pereira - Coorientador Mestre DQI, UFLA

Elaine Fontes Ferreira da Cunha - Orientadora Professora DQI, UFLA - Orientador(a)

Resumo

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo patógeno Mycobacterium tuberculosis (Mtb) que ataca os pulmões e pode se espalhar para outros órgãos. Além disso, tal agente infeccioso pode permanecer adormecido ou resistente dentro das células hospedeiras por um longo período de tempo. De acordo com o site do Ministério da Saúde, cerca de 1 milhão de pessoas no mundo morrem em decorrência da doença anualmente. Um importante alvo para o tratamento dessa doença é a proteína di-hidrofolato redutase (DHFR) que atua no Ciclo do Folato, sendo responsável por catalisar a redução de di-hidrofolato (DHF) a tetrahidrofolato (THF). Quando a DHFR é inibida, todo o suprimento de THF da célula é convertido em DHF, bloqueando todas as reações biológicas dependentes de THF, interrompendo a síntese de DNA e ocasionando a morte celular. Entretanto, a espécie humana também possui a DHFR, o que torna necessário o desenvolvimento de inibidores seletivos pela DHFR do patógeno. Assim, o objetivo deste trabalho foi buscar novos inibidores da DHFR humana e do Mtb através de técnicas de ancoramento molecular por meio da triagem virtual, com o banco de dados ZincPharmer, e calcular a energia de interação composto-proteína através do método de ancoramento molecular, utilizando o software Molegro®. Primeiro, foram realizados os cálculos de ancoramento molecular com ligantes propostos experimentalmente a fim de validar a metodologia proposta nesse trabalho. Em seguida, foi realizada a triagem virtual baseada na estrutura das classes de inibidores da DHFR, pteridina ou a diaminopteridina. Os compostos que foram encontrados no ZincPharmer foram filtrados em uma segunda ferramenta, o FAFDrugs 4. Finalmente, foram obtidos 72 compostos que foram ancorados no sítio ativo das enzimas DHFR Humana (PDB ID: 1OHJ) e DHFR Mtb (PDB ID: 1DF7). De acordo com nossos resultados, os compostos que apresentaram maior seletividade para a enzima Mtb foram os compostos 72, 67 e 71 com valores de energia de interação -162,746, -154,865, -147,311 kcal mol⁻¹, respectivamente. Entretanto esses compostos interagem fortemente com a enzima humana tendo os seguintes valores de energia de interação -150,269, -139,932, -138,668 kcal mol⁻¹. Sendo assim, ainda não seja possível identificar um composto com alta seletividade para a DHFR Mtb, espera-se que este trabalho possa contribuir para a busca por novos inibidores seletivos da Mtb.

Palavras-Chave: DHFR, Tuberculose, Virtual Screening.

Instituição de Fomento: Universidade Federal de Lavras

Link do pitch: <https://youtu.be/9XPM3ZNC414>