



**XXVIII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS  
SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2024**

**UTILIZAÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE  
POTENCIAIS INIBIDORES PARA 3-DESIDROQUINATO DESIDRATASE DO  
*Mycobacterium tuberculosis* POR TÉCNICAS VIRTUAIS**

**Hennely Loise Cordeiro Soares Rios<sup>1</sup>; Manoelito Coelho dos Santos Junior<sup>2</sup>**

1. Bolsista – Modalidade Bolsa/PVIC, Graduando em Nome do Curso, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: [hennelyloisec@gmail.com](mailto:hennelyloisec@gmail.com)  
2. Orientador, Departamento de nome, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: [manoelito@uefs.br](mailto:manoelito@uefs.br)

**PALAVRAS-CHAVE:** 3-Desidroquinato desidratase; técnica virtual; tuberculose.

## **INTRODUÇÃO**

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, caracterizando-se por uma forma de bacilo e altos índices de mortalidade (TRAJMAN; SARACENI; DUROVNI, 2018).

A tuberculose, apesar de consistir-se em uma condição curável, proporciona diversos fatores agravantes quanto à farmacoterapia atual. Além de apresentar um alto custo, ainda há uma exigência de meses de tratamento com um esquema terapêutico combinando medicamentos diversos, os quais podem provocar efeitos adversos em diferentes níveis de gravidade. (TAYLOR et al., 2022).

Dessa forma, faz-se necessário a busca por novos esquemas medicamentosos com uma menor toxicidade aliado à redução da duração dos regimes terapêutico, a fim de reduzir as interrupções ao tratamento que tem como consequência a recidiva e o declínio da eficácia terapêutica (MCDOWELL et al, 2021; WHO, 2021).

Uma enzima de importante relevância para o estudo da *Mycobacterium tuberculosis* é a 3-desidroquinato desidratase (DHQ). A DHQ é a terceira enzima do ciclo do ácido chiquímico, responsável pela síntese do corismato, que por sua vez atua diretamente na produção de aminoácidos. A ausência dessa enzima em células humanas endossa a viabilização da mesma para tornar-se alvo de fármacos (ÁVILA; JR, 2018).

A descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é um processo dispendioso e demorado. A triagem virtual surge como uma excelente ferramenta de identificação de novas entidades químicas, com a capacidade de determinar a molécula reagente contra um determinado alvo das patologias. Trata-se de uma técnica baseada em duas frentes: triagem virtual baseada em ligantes (LB-VS) e triagem virtual baseada em estrutura (SB-VS) (LI; SHAH, 2017; RAMSAY et al., 2018).

Diante do que foi fundamentado, este trabalho tem como tema utilizar fontes naturais para a identificação de moléculas com potencial inibidor frente 3-desidroquinato desidratase com uso de triagem virtual hierárquica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Um banco de inibidores (IN) com atividade conhecida frente a DHQ foi selecionado no CHEMBL (BENTO et al., 2014), considerou-se moléculas com  $K_i < 1,0 \mu\text{M}$ . O conjunto de moléculas oriundas de produtos naturais foi selecionado no ZINC20 (IRWIN et al., 2020).

Os modelos para inibidores de DHQ foram construídos e avaliados no programa vROCs 3.4.3.0 da OpenEye Scientific (HAWKINS; SKILLMAN; NICHOLLS, 2007). Nesse sentido, serão selecionadas aleatoriamente 70% das moléculas do banco IN para a construção de 5 modelos e 30% para etapa de avaliação. O alinhamento entre as moléculas e o modelo foi avaliado através da função TanimotoCombo.

O melhor modelo foi utilizado para triar as bases de dados do ZINC20. A partir disso, apenas as moléculas alinhadas aos modelos e com TanimotoCombo igual ou superior a médias dos inibidores serão encaminhados para etapa seguinte do trabalho.

A busca por complexos cristalográficos da 3-desidroquinato desidratase foi realizada no Protein Data Bank (PDB), selecionando-se estrutura com valores inferiores a 2 $\text{\AA}$  e presença de um ligante co-cristalizado.

Para a pesquisa de triagem virtual baseada na estrutura do receptor será empregado o programa FRED pertencente à linha de comando primária do software OEDocking 4.2.0.2 da OpenEye scientific (MCGANN, 2011). Os resultados do acoplamento molecular foram ordenados por número e as interações intermoleculares analisadas no servidor PLIP

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das moléculas do grupo treino, foram construídos dois modelos baseados na forma e volume. O método empregado se delimitou à construção de cinco modelos diferentes, no entanto o programa gerou apenas dois, com características distintas. O modelo 3 possui 19 centros aceptores de hidrogênio, nove doadores de hidrogênio, sete anéis e três ânions. Por sua vez, o modelo 5 possui 16 centros aceptores de hidrogênio, nove doadores de hidrogênio, nove anéis e três ânions.

O banco de produtos naturais *Biogenic* foi filtrado empregando-se o modelo 3. Das 79.000 moléculas do banco original, 10.000 se alinharam com o modelo. O valor de TanimotoCombo variou de 0,74 a 1,17, e a molécula ZINC000095911422 apresentou o melhor valor de alinhamento (Tabela 1).

Tabela 1: Moléculas mais bem ranqueadas após a triagem com o modelo 3.

Molécula	TanimotoCombo
ZINC000095911422	1,17
ZINC000108225340	1,16
ZINC000070455280	1,14
ZINC000070454452	1,13
ZINC000085490760	1,12
ZINC000253481015	1,09
ZINC000000899122	1,09
ZINC000070454833	1,09
ZINC000225508777	1,08

Com a definição dos parâmetros do acoplamento molecular, as substâncias selecionadas, na etapa com o modelo baseado na forma e volume, foram submetidas ao acoplamento molecular. Os valores do ChemGauss indicam variação de -13,1 (melhor molécula) a -9,8 (pior molécula), considerando-se as moléculas que obtiveram afinidade pelo alvo molecular. A ZINC000067913502 foi a molécula mais bem ranqueada pelo acoplamento molecular (-13,1).

As interações intermoleculares com o alvo molecular, estão dispostas na figura 1. Foram identificadas interações hidrofóbicas, sendo uma com a cadeia lateral do ASN12 e duas com o TYR24. ZINC67913502 também se coordena com o alvo molecular através da formação de ligações de hidrogênio com os resíduos ASN12, GLY17, GLY78, ARG112. Por fim, foram observadas a complexação através de interações eletrostáticas com os resíduos HIS81, HIS101, ARG112. Dados relatados na literatura indicam que os resíduos TYR24 e ARG 112 são fundamentais para o reconhecimento molecular da enzima com inibidores (MIRANDA et al, 2024, YAO; ZE-SHENG, 2024), demonstrando, dessa forma, que os estudos de acoplamento molecular, selecionaram substâncias com potencial interação a DHQ2.

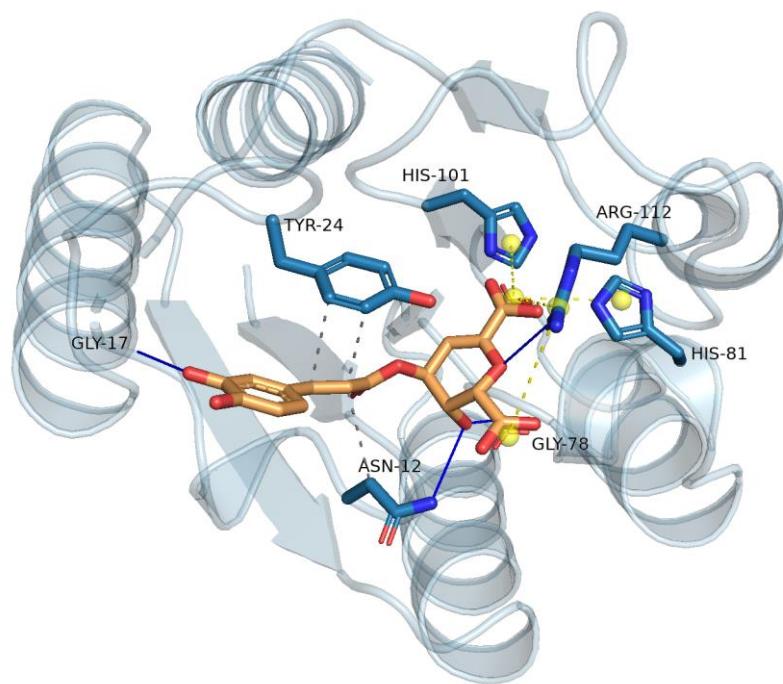


Figura 1. Mapa de interações intermoleculares formadas entre o ZINC67913502 e o alvo DHQ2 do *Mycobacterium tuberculosis*. Linha tracejada cinza: interações hidrofóbicas; Linha sólida azul: ligações de hidrogênio; Linha tracejada amarela: interações eletrostáticas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS (ou Conclusão)

Os estudos de triagem virtual hierárquica permitiram selecionar substâncias com potencial ação sobre a enzima alvo. A combinação de técnicas permite selecionar

compostos com requisitos estéreo eletrônicos necessários para o reconhecimento molecular com a DHQ2. A substância ZINC67913502, mais bem ranqueada, realizou interações intermoleculares já descritas na literatura como fundamentais para o processo de inibição do alvo molecular. As análises apontaram um grupo de moléculas com potencial ação para o desenvolvimento de novos fármacos para o controle da tuberculose.

## REFERÊNCIAS

- BENTO, A. Patrícia et al. The ChEMBL bioactivity database: an update. *Nucleic acids research*, [s. l.], v. 42, n. Database issue, 2014.
- TIZÓN, Lorena et al. A prodrug approach for improving antituberculosis activity of potent *Mycobacterium tuberculosis* type II dehydroquinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 54, n. 17, p. 6063–6084, 2011.
- SANTOS, Y. B. Utilização de produtos naturais para a identificação de potenciais inibidores para 3-desidroquinato desidratase do *Mycobacterium tuberculosis* por técnicas virtuais. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Saúde, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, 2024.
- RETTIE, Stephen A. et al. Cyclic peptide structure prediction and design using AlphaFold. *bioRxiv*, [s. l.], 2023. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9980166/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9980166/). Acesso em: 26 jun. 2024.
- RAYMOND, Yvette C. et al. The accuracy of cell-free DNA screening for fetal segmental copy number variants: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, [s. l.], v. 130, n. 6, p. 549–559, 2023.
- MIRANDA, Paulo H.de S. et al. Molecular modeling of a series of dehydroquinate dehydratase type II inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* and design of new binders. *Molecular Diversity*, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-019-10020-1>. Acesso em: 24 jul. 2024.
- YAO, Yuan; ZE-SHENG, Li. Structure-and-mechanism-based design and discovery of type II *Mycobacterium tuberculosis* dehydroquinate dehydratase inhibitors. *Current topics in medicinal chemistry*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 51–63, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24236726/>. Acesso em: 24 jul. 2024.