

I CONGRESSO INTERNACIONAL DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR X CURSO DE INVERNO



PROSPECÇÃO COMPUTACIONAL DE INIBIDORES DA ENZIMA D-ALANIL,D-ALANINA LIGASE B DE *Escherichia coli* (ECDdIB)

Matheus Francisco Soler*, Flávio Augusto Vicente Seixas

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – PBC – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil
Email de contato: favseixas@uem.br



Introdução

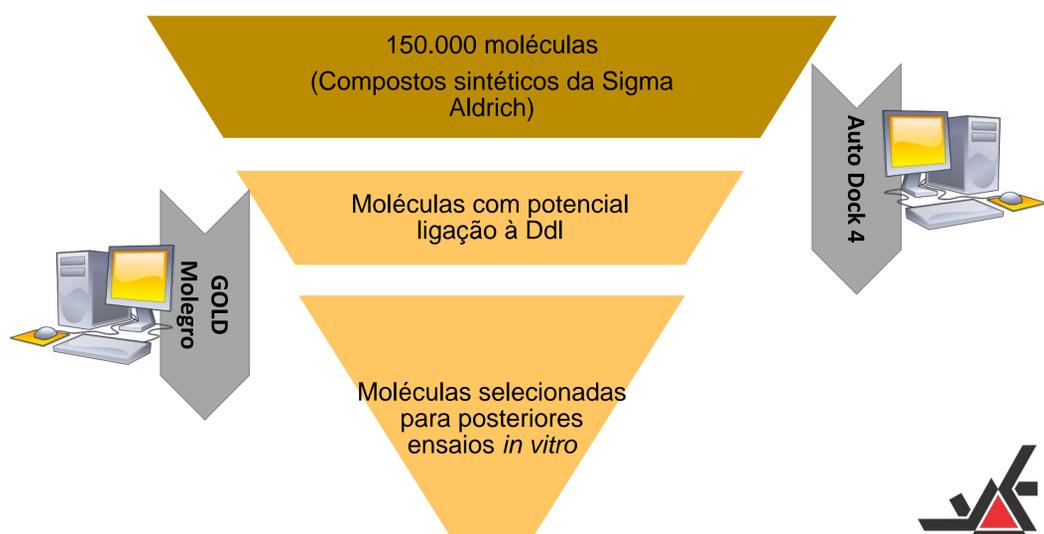
O início do processo de síntese dos peptidoglicanos formadores de parede celular bacteriana ocorre a partir do dímero D-alanil,D-alanina, composto por duas unidades de D-alanina e catalisado pela enzima D-alanil,D-alanina ligase (Ddl). Trata-se, portanto, de uma enzima-alvo para prospecção de novos fármacos de ação antibacteriana, uma vez que sua inibição leva à inviabilidade celular.

Objetivos

O objetivo deste trabalho foi realizar a prospecção computacional, por meio de softwares de docking molecular, de potenciais ligantes à enzima D-alanil-D-alanina ligase (Ddl) a partir de bibliotecas de compostos sintéticos, a fim de encontrar potenciais inibidores desta enzima.

Metodologia

Nesse trabalho, o software livre AutoDock foi utilizado na varredura inicial da busca por moléculas que possam inibir a ação da D-alanil-D-alanina ligase B de *E. coli* (ECDdIB). As moléculas testadas fizeram parte de uma biblioteca de aproximadamente 150.000 compostos sintéticos da Sigma Aldrich. Após a seleção das moléculas mais promissoras, o software GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking) e o software Molegro Virtual Docker foram utilizados na validação dos resultados iniciais do programa AutoDock Vina. O uso de softwares para validação dos resultados iniciais é importante para reduzir o número de moléculas falso-positivas. A estrutura da ECDdIB a utilizada nesse estudo encontra-se disponível no banco de acesso público PDB.



Resultados

Após a prospecção inicial no AutoDock 4, foram detectadas 617 moléculas com potencial de ligação à enzima Ddl superior ao substrato enzimático (D-alanil-D-alanina). As 617 moléculas passaram por processo de validação, sendo obtidos os resultados abaixo:

Ligante (PubChem SID)	Score Médio AutoDock 4	Score Médio Molegro	Score Médio GOLD
336159004	-11,28	-71,10	63,23
336148700	-10,48	-72,76	66,68
336240923	-10,36	-66,02	65,01
336154466	-10,31	-66,43	63,65
336158330	-10,30	-67,14	63,24
336159715	-10,29	-70,23	76,14
336157028	-10,10	-69,84	65,15
329831536	-10,05	-67,53	66,77
336241361	-10,05	-67,94	68,47
336158990	-9,95	-62,43	68,80
336241490	-9,87	-70,90	76,98
336241876	-9,83	-62,41	66,49
336155344	-9,81	-66,60	63,21
336241539	-9,79	-60,84	65,74
329822282	-9,88	-84,41	62,17
329789038	-9,85	-100,94	62,82
329784791	-10,21	-103,86	63,09
329788250	-10,36	-103,17	63,5
329816847	-10,06	-85,27	63,93
329795523	-10,24	-96,82	63,94
329786876	-12,29	-103,55	64,35
329796043	-10,46	-98,08	64,38
329816578	-10,21	-99,11	64,46
329797790	-10,48	-98,13	65,24
329816884	-10,39	-104,29	65,50
329822475	-10,20	-93,81	65,90
329784048	-10,235	-94,19	66,14
329782351	-10,74	-109,31	66,20
329816846	-10,09	-98,15	66,43
329794489	-10,315	-101,14	66,57
329822221	-10,4	-89,15	66,60
329787147	-10,15	-98,90	66,65
329816843	-10,45	-103,81	66,65
329793736	-10,03	-90,83	66,84
329821322	-10,19	-101,63	68,35
329822299	-10,81	-103,99	68,94
329826888	-11,50	-115,13	68,95
329819324	-10,79	-93,70	69,10
329793733	-9,855	-92,41	69,17
329793953	-10,50	-96,81	69,21
329822302	-10,25	-106,03	69,50
329817634	-10,08	-101,27	69,51
329796280	-10,1	-95,21	69,84
329816848	-9,96	-98,16	70,33
329784038	-10,19	-93,29	71,78

Conclusões

Os resultados encontrados até o momento nos estudos *in silico* indicam 46 moléculas com potencial inibitório sobre a Ddl, que serão selecionadas para futuros testes *in vitro*, avaliando-se seu potencial de ligação à enzimática recombinante, bem como a inibição do crescimento bacteriano.

Agradecimentos



Referências

- BATSON, S. et al. The X-ray crystal structure of D-alanyl-D-alanine ligase in complex with ATP and D-ala-D-ala. Protein Data Bank. 2018. Disponível em: <<https://www.rcsb.org/structure/4C5B>>.
- KITCHEN, D.B. et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nat. Rev. Drug Discov., 3, 935-949, 2004.
- WU, D. et al. D-Alanine:d-alanine ligase as a new target for the flavonoids quercetin and apigenin, Int. J. Antimicrob. Agents., 32, 421-426, 2008.