

AMPLIAÇÃO DA BASE DE DADOS DE ESTRUTURAS QUÍMICAS DERIVADAS DO SEMI-ÁRIDO BAIANO, PARA A BUSCA DE POSSÍVEIS INIBIDORES DE ENZIMAS DO FUNGO *MONILIOPTHORA PERNICIOSA*.

Bruno Cruz de Souza¹; Genilson Costa Santos²; Ângelo Amâncio Leite³, Manoelito Coelho dos Santos Júnior⁴.

1. Bolsista PROBIC, Graduando em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: bcfarma@gmail.com
2. Participante do projeto “Desenvolvimento de Inibidores para enzimas do fungo *Moniliophthora perniciosa* (Sthael) (Singer) Phillips-Mora por de novo design e por estudos de cinética enzimática”, Laboratório de Modelagem Molecular, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: farm.genilsoncosta@gmail.com.
3. Participante colaborador do projeto. Laboratório de computação de alto desempenho, Departamento de Exatas, Universidade Estadual de Feira de Santana. e-mail: angeloduarte@ecomp.uefs.br
4. Orientador, Laboratório de Modelagem Molecular, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: mc2500@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Banco de dados, NatProDB, Bioinformática.

INTRODUÇÃO

A busca por novos compostos-protótipo e por entidades químicas inovadoras, que possuam aplicações terapêuticas e/ou biológicas constitui-se como parte essencial no desenvolvimento da química farmacêutica medicinal. E, com o avanço dos recursos computacionais decorrente dos últimos anos, a pesquisa de fármacos ganha ganhado uma nova aliada: a bioinformática. A busca por fármacos aliados a bioinformática levou ao desenvolvimento de uma abordagem mais racional, fruto do avanço da cristalografia de proteínas, suas emulações em softwares especializados e estudos de acoplamento virtual, que são capazes de prever e calcular as interações destas com estruturas obtidas de bancos de dados virtuais de pequenas moléculas frente ao sítio que se busca estudar. Assim, os estudos virtuais (denominados *in silico*) passam a ganhar popularidade e se tornaram parte integral da pesquisa acadêmica e industrial (REDDY et al, 2007).

Bancos de dados de pequenas moléculas representam a maior fonte de estudo para interações bioquímicas e biotecnológicas e desempenham um papel crescente na descoberta novos fármacos. Atualmente o número de bases de compostos tem crescido a cada ano, essas por sua vez incluem conjuntos de compostos químicos, drogas, carboidratos, produtos e substratos de reações enzimáticas, produtos naturais e derivados de produtos naturais (SONG et al, 2009). Sendo assim este projeto visa ampliar um banco de dados de estruturas químicas derivadas do semiárido baiano para otimizar a busca de possíveis compostos que possuam atividade desejável frente a enzimas do *Moniliophthora perniciosa*, fungo causador da vassoura-de-bruxa do cacauieiro. Destaca-se que a construção e ampliação deste banco também favorece a sua utilização para outras pesquisas que tenham por objetivo identificar moléculas bioativas oriundas de fontes naturais por técnicas *in silico*.

METODOLOGIA

A primeira etapa do trabalho foi uma extensa busca na literatura por trabalhos que apresentassem em seu escopo compostos químicos extraídos de plantas do semiárido baiano,

para isso foram utilizados os seguintes descritores na pesquisa: extração, semiárido, baiano, caatinga, produtos naturais. Em seguida as moléculas encontradas foram desenhadas no formato 2D (*.skc) e 3D (*.mol) através do software ACD/Labs (ChemSketch) v10.00 e armazenadas.

O armazenamento dos dados foi feito em um programa construído da plataforma Java que funciona nos sistemas operacionais Linux, Windows e MacOS, operando pela máquina virtual do Java; o conjunto de dados (programa e estruturas) recebeu o nome de NatProDB.

As propriedades moleculares dos compostos (cLogP, massa molecular, número de doadores (HBD) e aceptores (HBA) de hidrogênio) foram calculadas no *webservice* Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>). Todas estas informações foram depositadas em uma tabela padrão no NatProDB.

Após a organização das estruturas e informações referentes a cada uma, as mesmas foram depositadas no Banco de dados de estruturas virtual Zinc¹² (IRWIN; SHOICHET, 2005), que é um banco de dados publico composto por estruturas comercialmente disponíveis ou por bases de dados que são empregadas para ensaios de triagem virtual. O Zinc¹² contém cerca de 21 milhões de compostos prontos para estudos de triagem, virtual (IRWIN; SHOICHET, 2005).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ano de 2012 foi realizado uma nova busca na literatura com o objetivo de ampliar a base de dados, assim, foram encontrados e catalogados 50 novos compostos, a versão anterior do banco possuía cerca de 506 compostos. A otimização dos compostos foi realizada com o objetivo de minimizar imperfeições nas estruturas desenhadas. Na figura 1 está um exemplo de nova estrutura depositada no banco.

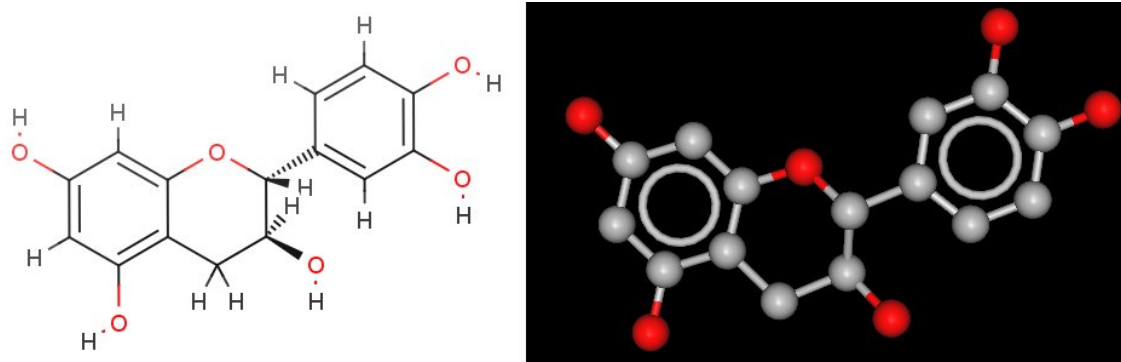
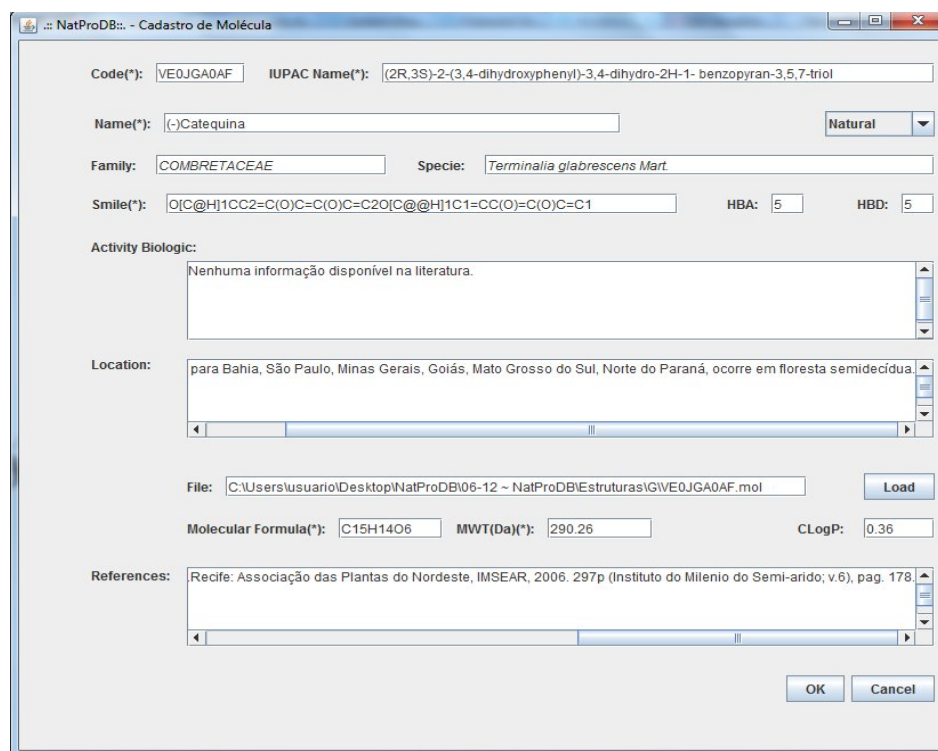


Figura 1: Estruturas 2D e 3D da Catequina.

Entre as 50 estruturas adicionadas, 60% delas são terpenóides e/ou da família dos terpenos, 24% são alcalóides, 16% são flavonóides, e, no total, 62% delas possuem atividade farmacológica relatada pela literatura de origem. Também constatou-se que a maior parte dos compostos foram isolados de plantas da família Leguminoseae (70%), seguida por Euphorbiaceae (20%) e Rutacea (10%). A maior expressão de espécies da família Leguminoseae pode ser explicada pelo fato desta ser a terceira maior família de fenerógamas apresentando ampla disponibilidade em todo o mundo (LEWIS, 2003). Assim, a ampliação manteve a diversidade de classes e de tipos estruturais de compostos químicos do banco,

assim também como incrementou o potencial de descoberta de novos compostos-protótipo a partir dos dados disponibilizados.

Para cada composto depositado são disponibilizadas informações como massa molecular, fórmula molecular, família, espécie, número de pontos para interações de hidrogênio (HBA e HDB), ClogP, atividade biológica documentada e as referências (Figura 2).



The screenshot shows the 'Cadastro de Molécula' window in NatProDB. The fields are filled with the following information:

- Code(*): VE0JGA0AF
- IUPAC Name(*): (2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-1- benzopyran-3,5,7-triol
- Name(*): (-)Catequina
- Family: COMBRETACEAE
- Specie: Terminalia glabrescens Mart.
- Smile(*): O[C@H]1CC2=C(O)C=C(O)C=C2O[C@@H]1C1=CC(O)=C(O)C=C1
- HBA: 5
- HDB: 5
- Activity Biologic: Nenhuma informação disponível na literatura.
- Location: para Bahia, São Paulo, Minas Gerais, Goiás, Mato Grosso do Sul, Norte do Paraná, ocorre em floresta semidecídua
- File: C:\Users\usuario\Desktop\NatProDB\06-12 ~ NatProDB\Estruturas\GIVE0JGA0AF.mol
- Molecular Formula(*): C15H14O6
- MWT(Da)(*): 290.26
- CLogP: 0.36
- References: Recife: Associação das Plantas do Nordeste, IMSEAR, 2006. 297p (Instituto do Milênio do Semi-árido; v.6), pag. 178

Figura 2: Janela do programa NatProDB contendo as informações dos compostos depositados. No exemplo têm-se as informações e propriedades moleculares da catequina.

A flora brasileira continua sendo uma fonte pouco explorada para busca de compostos químicos com potencial de serem utilizados como novos fármacos, fato que pôde ser comprovado com a construção do NatProDB, pois, 39% dos compostos depositados atualmente no NatProDB não apresentaram informações que comprovassem algum tipo de atividade biológica. Em contrapartida 61% dos compostos apresentam algum tipo de atividade biológica. Entre os compostos recém-adicionados, foram encontradas diversas atividades biológicas como, por exemplo, analgésica, antiinflamatória, antifúngica entre outras.

Atualmente o NatProDB vem sendo utilizado em pesquisas para descoberta de novos compostos com potencial atividade biológica. Em seu trabalho Almeida (2013) utilizou os compostos presentes no NatProDB para identificar novos inibidores para a enzima UDP-N-acetilglicosamina pirofosforilase do fungo *M. Perniciosa*. Souza (2012) buscou identificar compostos inibidores da enzima sintase da quitina do *M. Perniciosa* utilizando para isso o triagem virtual no NatProDB. Outros trabalhos em andamento envolvendo a busca por moléculas bioativas para o controle da malária e tuberculose, encontram-se em andamento, sendo a base de dados utilizada o NatProDB.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ampliação do NatProDB, além de contribuir para as pesquisas direcionadas para alvos específicos, poupando tempo e recursos empregados pelos pesquisadores, também atrai visibilidade para a flora do semiárido baiano e nordestina em geral, que oferecem uma variedade de compostos que, em sua maioria, é muito pouco utilizada, e que por isso passa a ser uma fonte promissoras de futuros produtos químicos que atendam a necessidades diversas.

É também eminente o valor científico que o crescimento do banco sustenta, pois existem várias pesquisas, projetos de iniciação científica e teses de mestrado (concluídos e em andamento) que utilizam ou utilizaram o NatProDB como fonte de dados, e, ao ser ampliado, o banco propicia novas possibilidades de pesquisa surgirem dada a diversidade de compostos catalogados (e proporcionalmente maiores possibilidades de descoberta de compostos promissores).

REFERÊNCIAS

ACD/CHEMSKETCH FREEWARE, 2013. *Advanced Chemistry Development, Inc.*, Homepage: www.acdlabs.com

ALMEIDA, T. 2013. Identificação de inibidores oriundos de fontes naturais para a UDP-n-acetilglicosamina pirofosforilase do *Moniliophthora perniciosa* por triagem virtual. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual de Feira de Santana. 76p.

FRISCH, A. E; FRISCH, M. J. 2013. *State-of-the-art capabilities for electronic structure modeling*. Homepage: www.gaussian.com

HERSCOVICS, A.; ORLEAN, P. 1993. Glycoprotein biosynthesis in yeast. *FASEB Journal*, n. 7, p. 540-550.

IRWIN, J. J., SHOICHET B. K., 2005. ZINC – A Free Database of Commercially Available Compounds for Virtual Screening. *J. Chem. Inf. Model*, 45 (1), p.177–182.

MOLINSPIRATION, 2013. *Molinspiration calculation of molecular properties and prediction of bioactivity*. Homepage: <http://www.molinspiration.com>

PEREIRA, J. L. et al. 1990. First occurrence of witches' broom disease in the principal cocoa-growing region of Brazil. *Tropical Agriculture*, v. 67, n. 2, p. 188-189.

REDDY, A. S.; PATI, S. P.; KUMAR, P.P.; PRADEEP, H.N.; SASTRY, G.N., 2007. Virtual Screening in Drug Discovery - A computational Perspective. *Current Protein and Peptide Science*, v.8. n. 4. p. 329-351.

SOBERANIS, W. 2000. Increased frequency of phytosanitary pod removal in cocoa (*Theobroma cacao* L.) increases yield economically in eastern Peru. *Crop Protection*, v. 18, p. 667-685.

SONG, C. M.; LIM, S. J.; TONG, J. C., 2009. Recent advances in computer-aided drug design. *Briefings in Bioinformatics*. v. 10. n.5. p. 579-591.

SOUZA, C., 2012. Sintase da quitina de *Moniliophthora perniciosa* (Stahel) Aime & Phillips-Mora: caracterização, clonagem, expressão heteróloga e triagem virtual e teste in vitro de inibidores. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Estadual de Feira de Santana. 50p.