UEM
Umuarama
II Simpósio
Produção Sustentável e Saúde Animal
``A INTEGRAÇÃO DA PÓS GRADUAÇÃO''
25 a 27 de Maio, 2017

DESENVOLVIMENTO DE ANTIBACTERIANOS TENDO COMO ALVO A ESTRUTRUA DA ENZIMA *D*-ALANIL, *D*-ALANINA LIGASE

MEZALIRA, Taniara Suelen[1]; PIMENTEL, Arethusa Lobo[2]; MORITZ, Cristiane Mengue Feniman[3]; WOSIACKI, Sheila Rezler[1]; SEIXAS, Flávio Augusto Vicente[2]

[1]Depto. de Medicina Veterinária, [2]Depto. de Bioquímica, [3]Depto. de Tecnologia, Universidade Estadual de Maringá, Umuarama, PR.

A Salmonelose é uma das principais zoonoses de saúde publica em todo o mundo, causada por bactérias do gênero *Salmonella,* que estão entre as principais bactérias causadoras de Doenças Transmitidas por Alimentos. Em casos de intoxicação, além de fluidos para a hidratação e reposição de eletrólitos, muitas vezes é necessário a administração de antibióticos. Todavia, a principal preocupação na atualidade é o surgimento de sorotipos de *Salmonella* resistentes e/ou multirresistentes a diversas classes de antibióticos, justificando a busca por novas alternativas de tratamento. Nesse contexto, a enzima *D*-alanil *D*-alanina ligase (*D*Al-*D*Al-ligase) é essencial na biossíntese dos peptidoglicanos presentes em *Salmonella sp.* e ausentes em humanos, fato que a torna um interessante alvo de drogas. O objetivo deste trabalho foi determinar a estrutura da enzima *D*Al-*D*Al-ligase (EC 6.3.2.4) de *Salmonella sp.* para ser utilizada como alvo de drogas em simulações *in silico*. A sequência de aminoácidos da enzima foi obtida no Uniprot (uniprot_id: *a0a0l2k6z1*) e alinhada com o molde cristalográfico da enzima homóloga de *E. coli* (pdb_id*: 4c5c*) ligada ao substrato *D*-alanil *D*-alanina e cofatores ATP e Mg^{2+}. A modelagem foi realizada por meio do Software Modeler. Foram gerados 1000 modelos onde o melhor foi utilizado em estudos de varredura virtual em larga escala por meio dos programas Autodock e Vina. Para isso, o protocolo de busca foi validado por redocking do substrato na enzima modelada e, duas bibliotecas, a de produtos naturais da base de dados Zinc e o catálogo da Sigma-Aldrich foram utilizados. Como resultados, a estrutura da enzima apresentou excelente qualidade estereoquímica. A partir dela, foram avaliadas 196.208 moléculas onde, duas delas, a Glicil-*D*-Phenilalanina e a Lys-Val-Hidrocloreto foram as mais bem avaliadas (scores: −7,2 e −11,7 $Kcal.mol^{-1}$) em comparação com o substrato *D*-Ala-*D*-ala. Estas duas moléculas foram adquiridas e aguardam a próxima etapa deste projeto onde serão testadas em cepas de enterobactérias, incluindo a *Salmonella* Heidelberg e *Salmonella* Typhimurium, por meio de ensaios *in vitro* de Concentração Inibitória Mínima (MIC). Os resultados desta pesquisa identificaram duas moléculas candidatas a inibidores da enzima *D*Al-*D*Al-ligase, podendo contribuir para o desenvolvimento de novos antibióticos contra bactérias.

Palavras-chave: Desenvolvimento de fármacos, antibiótico, salmonelose.

Agradecimentos: CAPES, CNPq, Fundação Araucária, LNCC, CENAPAD-SP