



Análise computacional da interação do ácido 3-amino-4-hidroxibenzóico e ácido ferúlico com a arilamina N-acetil-transferase 1 (NAT1)

Joveline R. Lange; Francisco Honeidy Carvalho; Hermes L. N. Amorim
Laboratório de Bioinformática Estrutural – LaBiE (ULBRA)

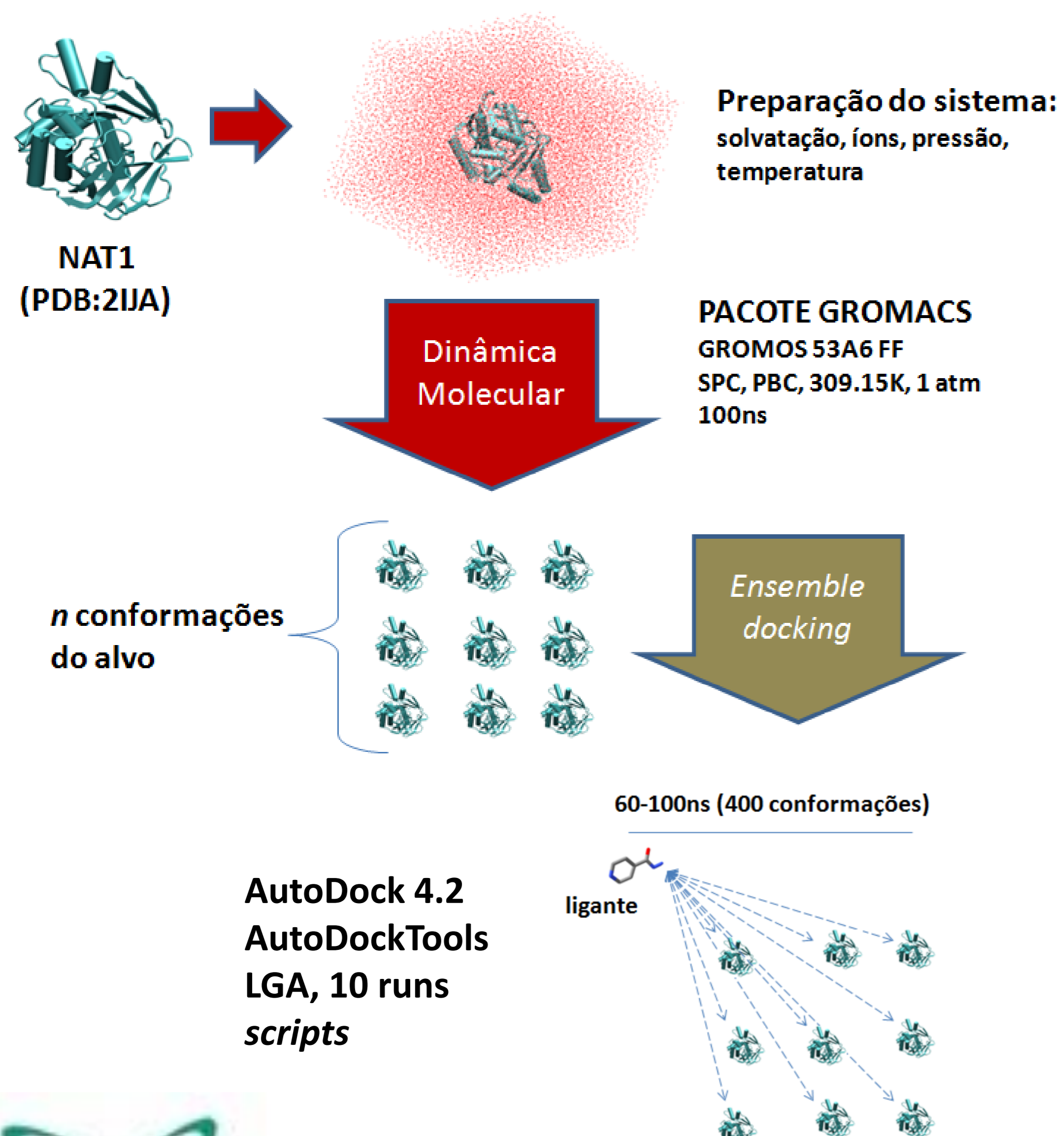
Introdução

Arilamina N-acetil-transferase 1 (NAT1) é uma enzima codificada em humanos pelo gene NAT1. A enzima NAT1 catalisa a transferência de um grupo acetil a partir de acetil-CoA para vários substratos do tipo arilamina e aril-hidrazina. NAT1 está relacionada na metabolização de fármacos e outros xenobióticos além de funções no catabolismo de folato. Esta enzima apresenta um sítio catalítico característico das proteases de cisteína, com a presença da tríade catalítica Cys-His-Asp. Outros resíduos determinam a especificidade para o substrato, como a região C-terminal, que pode atuar no controle a hidrólise da acetil-coenzima A durante a transferência do grupo acetil. Estudos recentes apontam a NAT1 como um novo alvo para o tratamento de diversas doenças, incluindo diferentes tipos de câncer. No campo do planejamento de fármacos baseado na estrutura, o conhecimento da forma de interação do alvo farmacológico com substratos e ligantes é fundamental para o desenvolvimento de potenciais inibidores.

Objetivos

Caracterizar os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da enzima que estão envolvidos no processo de reconhecimento e ligação da NAT1.

Metodologia



Resultados

Tabela 1. Parâmetros de interação entre o substrato ácido 3-amino-4-hidroxibenzóico e a NAT1

Parâmetro	
Energia média de ligação (ΔG_{bind}) kcal/mol	-5.3 \pm 0.7 (ensemble 1) -5.4 \pm 0.6 (ensemble 2)
Ligações de hidrogênio	Tyr190, Gly124, Cys68, His107, Arg127
Contatos hidrofóbicos	Phe222, Cy68, Phe125, Val93, Ile106, Phe217

Figura 1. Representação esquemática da interação NAT1-3a4hbz.

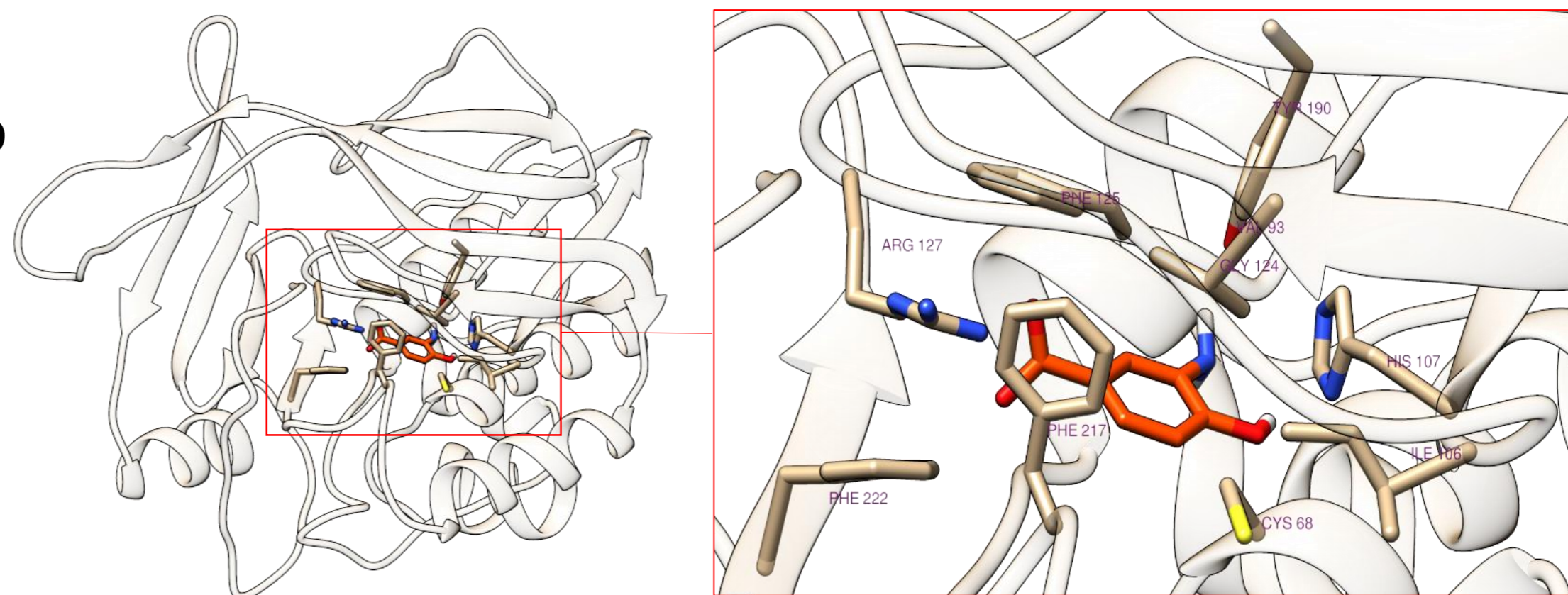
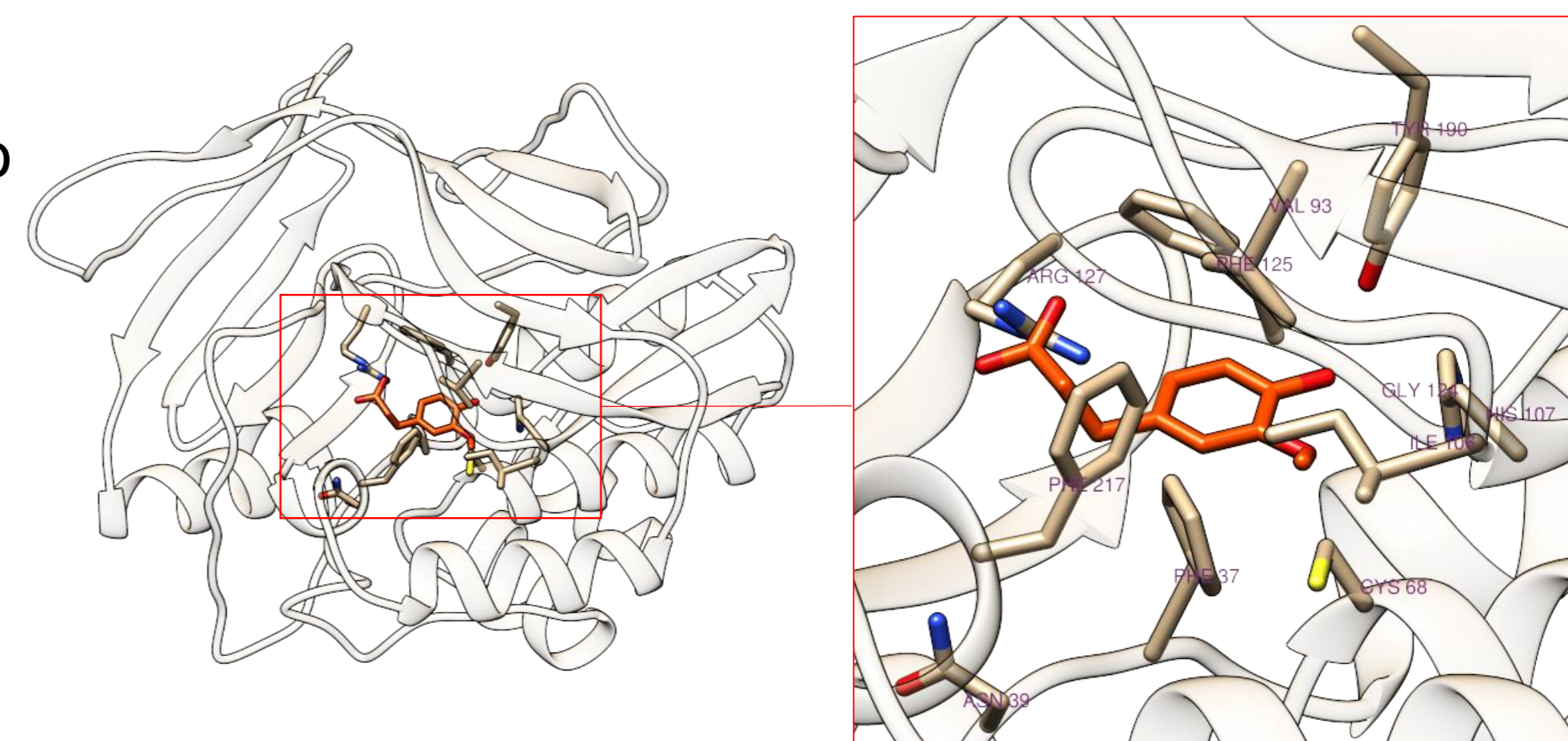


Tabela 2. Parâmetros de interação entre o inibidor ácido ferúlico e a NAT1

Parâmetro	
Energia média de ligação (ΔG_{bind}) kcal/mol	-5.4 \pm 1.2 (ensemble 1) -5.5 \pm 1.4 (ensemble 2)
Ligações de hidrogênio	Ty190, Arg127, Cys68, Ans39, Gly124
Contatos hidrofóbicos	Cys68, Phe37, Val93, Ile106, Phe125, Phe217 e His107

Figura 2 Representação esquemática da interação entre NAT1 e ácido ferúlico



Conclusões parciais

Comparando as interações de 3a4hbz e ácido ferúlico pode-se concluir que a maioria dos resíduos são usados pelos dois ligantes para a ligação com a NAT1, podendo estes serem considerados resíduos chave no processo de reconhecimento e ligação. Estas informações serão utilizadas no estudo de outros ligantes e na seleção de inibidores seletivos da NAT1 com potencial farmacológico.

Referências: Sim E et al. Arylamine N-acetyltransferases: from drug metabolism and pharmacogenetics to identification of novel targets for pharmacological intervention. *Adv Pharmacol.* 2012;63:169-205; Butcher NJ, Minchin RF. Arylamine N-acetyltransferase 1: a novel drug target in cancer development *Pharmacol Rev.* 2012;64(1):147-65.