



BioISI - Biosystems & Integrative Sciences Institute

Avaliação computacional de novos derivados da isoniazida com ação antitubercular

Place of work/: **BioISI & DQB-FCUL (C8, 8.5.50D)**

Supervisors: Miguel Machuqueiro & Filomena Martins

Contact: machuque@ciencias.ulisboa.pt & filomena.martins@ciencias.ulisboa.pt

A tuberculose (TB) é a doença infecciosa com o maior número de vítimas mortais no mundo e estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja atualmente infectada com TB [1]. O tratamento da TB, na maioria dos casos, tem por base a isoniazida (INH), um dos dois compostos mais eficazes no combate à doença, em combinação com outros antibióticos. Porém, a resistência à INH tem vindo a aumentar de forma muito preocupante e deve-se principalmente a mutações no enzima catalase-peroxidase que interferem com a ativação deste fármaco. Vários derivados promissores da INH já foram reportados na literatura, e em particular um derivado com uma longa cadeia alquílica (INH-C10) mostrou ser mais eficaz do que a INH para a S315T, uma das mutações mais relevantes do *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causativo da TB [2]. Recentemente, a partir de uma conjugação de dados experimentais e computacionais, verificámos que a INH-C10 compensa uma menor reatividade, comparativamente com a INH, com uma muito maior permeabilidade na membrana da célula [3]. Estes resultados estiveram na base de um projecto financiado pela FCT em que a nossa equipa está a tentar desenhar compostos que apresentem simultaneamente grande reatividade e boa permeabilidade nas membranas celulares.

Neste trabalho, propomos uma avaliação computacional de uma série de compostos derivados da INH com, p.e., alquilação e dupla alquilação. A reatividade será estudada a partir de um protocolo baseado em cálculos QM (usando o software Gaussian), enquanto que a permeabilidade será estimada a partir de simulações de dinâmica molecular em modelos de membrana, usando o software GROMACS.

[1] "Global tuberculosis report 2020". World Health Organization. Retrieved 9-04-2021.

[2] F. Martins, F et al. Eur. J. Med. Chem. 2014, 81, 119–138.

[3] D. Vila-Viçosa et al. Mol. Pharmaceutics 2017, 14, 4597–4605.