

## O atual uso de técnicas de acoplamento molecular e seu uso na biologia de plantas

Cássia Fernanda Stafen<sup>1</sup>, Airton Rosa da Silva<sup>2</sup>, Railson Schreinert dos Santos<sup>3</sup>, Camila Pegoraro<sup>4</sup>, Antônio Costa de Oliveira<sup>5</sup>

### RESUMO

Técnicas de acoplamento molecular possibilitam a predição da melhor orientação de ligação entre uma molécula e determinado ligante para a formação de um complexo estável. Ainda que estas representem um dos métodos mais utilizados no desenho de novos fármacos baseados em estrutura, esta ferramenta, a qual possui aplicações diversas, ainda é pouco utilizada em estudos de genética vegetal. O presente estudo visa a identificação de áreas de destaque no tema, bem como o entendimento de onde o uso destas técnicas ainda é aparentemente negligenciado. Dessa forma realizou-se aqui uma busca sistemática do termo “molecular docking” juntamente com os diferentes Reinos propostos por Cavalier-Smith: “Bacteria”, “Protozoa”, “Chromista”, “Plantae”, “Fungi” e “Animalia”; fazendo-se diferentes adaptações necessárias para identificação eficiente e detalhada. Estudos dentro do Reino Plantae foram mais detalhados, objetivando mostrar espécies em que este Reino é mais explorado e identificar quais pontos devem ser mais estudados. Os resultados obtidos demonstram que o acoplamento molecular é uma área de importância no entendimento da função de moléculas recentemente descobertas. A crescente quantidade de informações sobre novos genes e organismos, bem como o desenvolvimento, tanto na parte de *hardware* como de *software*, estão popularizando o uso desta ferramenta. Os estudos no Reino Vegetal ainda são poucos comparados aos demais, sendo a maioria deles ainda sobre as principais espécies modelo mais antigas. Estes dados demonstram uma necessidade de aumento na formação de profissionais capazes de utilizar estas ferramentas em plantas, bem como uma popularização do entendimento do potencial que estes estudos podem ter na área vegetal.

### PALAVRAS CHAVE

docagem molecular, Reinos, organismos modelo

<sup>1</sup> Bióloga - Mestranda em Fitomelhoramento da Universidade Federal de Pelotas.

<sup>2</sup> Estudante de graduação em Agronomia da Universidade Federal de Pelotas.

<sup>3</sup> Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

<sup>4</sup> Professora da Universidade Federal de Pelotas.

<sup>5</sup> Professor PhD da Universidade Federal de Pelotas.



## **The current use of molecular docking techniques and their use in plant biology**

### ABSTRACT

Molecular docking techniques provide a prediction of the best binding orientation between a molecule and a given ligand for a stable complex formation. Although these represent one of the main methods for structure based drug design, this tool, which has a series of applications, is not very used in some fields. The present study aims at identifying areas of prominence in the theme, as well as understanding where the use is available is still neglected. In this way, a systematic search of the term "molecular docking" is carried out together with the different Kingdoms proposed by Cavalier-Smith: "Bacteria", "Protozoa", "Chromista", "Plantae", "Fungi" e "Animalia"; making different adaptations necessary to proper identification. Studies within the Plant Kingdom are detailed, aiming to show which species are more explored and which points should be further studied. The results obtained demonstrate that molecular docking is an area of importance in the understanding of the role of newly discovered molecules. The growing amount of information about new genes and organisms, as well as the development of both hardware and software, are popularizing the use of this tool. Studies in the Plant Kingdom are still few and most of them are based on the first model organisms. These data demonstrate the need of professionals capable of using these tools in plants, as well as a popularization of the understanding of the potential that these studies have in plants.

### KEYWORDS

molecular docking, Kingdoms, model organisms

## 1 INTRODUÇÃO

O acoplamento molecular (*molecular docking*) é capaz de prever a melhor orientação de uma molécula com relação a um ligante para a formação de um complexo estável (LENGAUER; RAREY, 1996). As associações entre moléculas biológicas são de grande interesse para diferentes áreas que visam interferir de alguma forma na sua atividade, seja para determinar a morte de patógenos, impedir a proliferação destes ou mesmo para reparar processos metabólicos.

Tais métodos de predição são utilizados para estudos na área de oncologia, (FROUFE et al., 2011; FARHANGIAN et al., 2017), microbiologia, frequentemente com foco em compostos com atividade antibacteriana (DAMASCENO et al., 2017; UL HAQ et al., 2017), e em muitas outras áreas, incluindo a de alimentos (SOMMER et al., 2017).

Seu potencial de uso com diferentes objetivos na área vegetal, como a obtenção de moléculas úteis a partir de plantas ou mesmo para entendimento de mecanismos de resistência a fungicidas, é reconhecido (ALIYU et al., 2016; ZHOU et al., 2015), entretanto é necessário um entendimento de quão explorado este potencial está e quais setores merecem maior atenção.

Nesse sentido, o presente estudo visa a realização de uma busca sistemática por artigos a partir de diferentes termos para que se tenha noção da evolução de estudos de acoplamento molecular nos diferentes reinos em que se dividem os seres vivos. Procura-se ainda aqui demonstrar como estes números se comportam em três diferentes espécies modelo de plantas objetivando obter maiores detalhes sobre o reino vegetal.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

A identificação de estudos da área de acoplamento molecular foi realizada de diferentes formas, as quais utilizaram ainda operadores booleanos “AND” e “OR” na composição da estratégia de busca. As buscas foram realizadas no início do mês de agosto de 2017 e tentaram obter informações sobre como as plantas e espécies modelo destas se situam no contexto da pesquisa em acoplamento molecular.

### *Estudos em diferentes reinos*

Como referência para comparação dos diferentes reinos no PubMed (<http://pubmed.gov>) foram procurados os seguintes termos:

- **Reino Plantae:** "molecular docking"[All Fields] AND ("plants"[MeSH Terms] OR "plants"[All Fields] OR "plantae"[All Fields]);

- **Reino Animalia:** "molecular docking"[All Fields] AND ("animals"[MeSH Terms:noexp] OR animalia[All Fields]);

- **Reino Fungi:** "molecular docking"[All Fields] AND ("microbiology"[Subheading] OR "microbiology"[All Fields] OR "fungi"[All Fields] OR "fungi"[MeSH Terms]);

- **Bacteria:** "molecular docking"[All Fields] AND ("microbiology"[Subheading] OR "microbiology"[All Fields] OR "bacteria"[All Fields] OR "bacteria"[MeSH Terms]);

- **Protozoa:** "molecular docking"[All Fields] AND ("parasitology"[Subheading] OR "parasitology"[All Fields] OR "protozoa"[All Fields]);

- **Chromista:** "molecular docking"[All Fields] AND chromista[All Fields]. Como para este reino não foram encontrados artigos ele não é exibido nos resultados.

### *Estudos em diferentes organismos modelo*

Como referência para comparação de três diferentes espécies modelo de plantas no PubMed (<http://pubmed.gov>) foram procurados os seguintes termos:

- **Arabidopsis:** "molecular docking"[All Fields] AND ("arabidopsis"[MeSH Terms] OR "arabidopsis"[All Fields]);

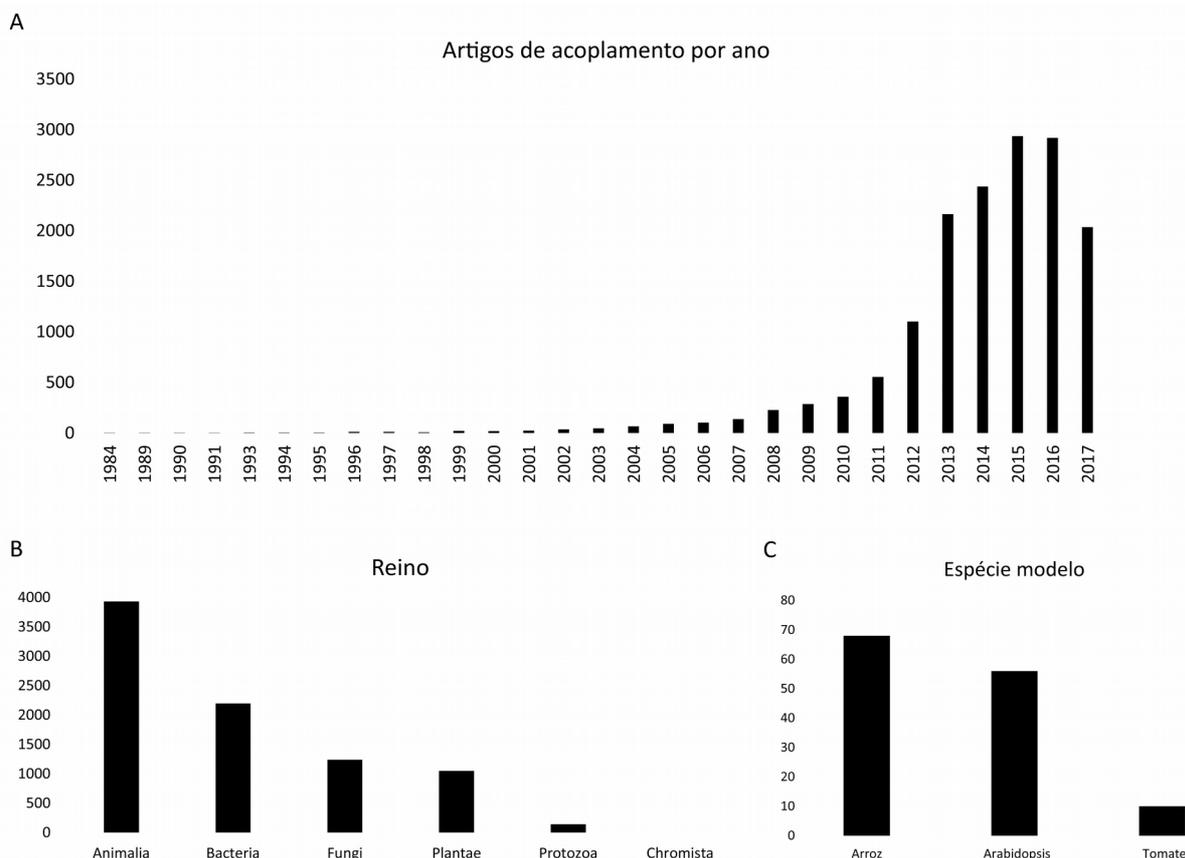
- **Arroz:** "molecular docking"[All Fields] AND ("oryza"[MeSH Terms] OR "oryza"[All Fields] OR "rice"[All Fields]);

- **Tomate:** "molecular docking"[All Fields] AND ("lycopersicon esculentum"[MeSH Terms] OR ("lycopersicon"[All Fields] AND "esculentum"[All Fields]) OR "lycopersicon esculentum"[All Fields] OR "tomato"[All Fields]).

As três espécies escolhidas possuem genomas compactos e características úteis para estudo como modelo, sendo o arroz um modelo para monocotiledôneas, a arabidopsis para as dicotiledôneas e o tomate modelo para frutas de polpa carnosa.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados para a busca de estudos de acoplamento molecular por ano (Figura 1A) demonstram um crescente número de publicações sendo feitas na área. Tal aumento se encontra ligado a quantidade cada vez maior de dados biológicos moleculares disponíveis, bem como a avanços da análise computacional das interações moleculares. Progressos substanciais têm ocorrido, mas a pergunta que fica é se tais progressos estão sendo aplicados nos diferentes campos das ciências biológicas com igual intensidade e eficiência.



**Figura 1** – Número de estudos de acoplamento molecular publicados até agosto de 2017: **A.** por ano; **B.** por reino; **C.** por espécie.



Os dados exibidos na Figura 1B demonstra a quantidade de artigos publicados no MEDLINE para os diferentes seis Reinos de acordo com a classificação de CAVALIER-SMITH (1998). Já na Tabela 1 observa-se a evolução na publicação destes artigos ao longo dos anos. Tais dados demonstram que as ferramentas de acoplamento são bem menos utilizadas no Reino Vegetal, onde atualmente se contabilizou 1.049 estudos nesta base de dados, enquanto que os Reinos Animália, Bactéria e Fungi tiveram 3.933, 2.196 e 1.239 estudos cada, respectivamente.

Os artigos mais antigos publicados em cada Reino seguem a mesma ordem de colocação exposta anteriormente, para o número de artigos, reforçando a ideia de que os estudos que utilizam tais ferramentas têm maior foco na área animal, especialmente humana, e com bactérias. Enquanto os Reinos animália e Bactéria têm seus primeiros artigos publicados em 1993 o Reino Plantae só aparece em 2001, após o Reino Fungi, que têm como estudo mais antigo um de 1996.

A Tabela 1 mostra que existe um pico no número de publicações em 2015, sendo que no ano de 2016 já houve uma diminuição deste para todos os Reinos. Os motivos causadores desta diminuição não são claros, mas uma possibilidade a ser considerada é que parte dos estudiosos desta área tenham passado a se aplicar em técnicas de dinâmica molecular.

**Tabela 1** – Número de artigos por ano publicados no MEDLINE, considerando cada um dos seis Reinos (CAVALIER-SMITH, 1998: 203-266) de acordo com os métodos de busca utilizados.

Plantae		Animalia		Fungi		Protozoa		Bacteria	
Ano	Número	Ano	Número	Ano	Número	Ano	Número	Ano	Número
2017	125	2017	299	2017	149	2017	19	2017	228
2016	221	2016	689	2016	276	2016	23	2016	434
2015	238	2015	833	2015	288	2015	38	2015	453
2014	187	2014	677	2014	200	2014	23	2014	383
2013	109	2013	592	2013	156	2013	22	2013	332
2012	70	2012	299	2012	68	2012	4	2012	148
2011	33	2011	151	2011	33	2011	2	2011	65
2010	26	2010	83	2010	24	2010	2	2010	47
2009	9	2009	76	2009	13	2009	4	2009	28
2008	8	2008	58	2008	9	2008	2	2008	26
2007	10	2007	34	2007	9	2005	1	2007	16
2006	4	2006	38	2006	2			2006	4
2005	3	2005	32	2005	3			2005	6
2004	2	2004	19	2004	1			2004	4
2003	3	2003	16	2003	2			2003	9
2001	1	2002	11	2001	2			2002	2
		2001	9	2000	1			2001	2
		2000	5	1999	1			2000	1
		1999	8	1997	1			1999	4
		1997	1	1996	1			1998	2
		1996	2					1997	1
		1993	1					1993	1

Ainda na Figura 1C estão especificados os números de artigos encontrados quando se busca três espécies modelo de plantas: arroz, arabidopsis e tomate. Sendo o arroz e a arabidopsis dois dos mais antigos modelos de estudos em plantas, estes apresentaram maior número de trabalhos, enquanto o tomate apresenta somente 10 até o momento. O arroz por ser uma cultura economicamente importante e encontrada em diferentes ambientes parece chamar maior atenção para os estudos com acoplamento molecular, ainda que arabidopsis seja um modelo de estudo mais antigo e simples de se



trabalhar (MEINKE, 1998; KOORNNEEF; MEINKE, 2010; CHEN et al., 2017; RUSHTON et al., 2017).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo foi possível perceber que o acoplamento molecular, capaz de prever a provável forma de ação de uma molécula com seu ligante, é uma técnica de grande potencial para diferentes usos, desde o simples entendimento do metabolismo até o desenho de moléculas de grande utilidade, sejam drogas ou agroquímicos.

Viu-se que esta técnica já foi aplicada em variados organismos, entre os diferentes Reinos. Ainda assim se pode dizer que o Reino Vegetal tem sido negligenciado e o uso de técnicas de acoplamento molecular em plantas apresenta grande potencial, sendo possível se perceber isto pelos estudos que vêm sendo publicados, os quais, infelizmente, ainda são poucos.

#### 5 REFERÊNCIAS

- ALIYU, A.B.; KOORBANALLY, N.A.; MOODLEY, B.; SINGH, P.; CHENIA, H.Y. Quorum sensing inhibitory potential and molecular docking studies of sesquiterpene lactones from *Vernonia blumeoides*. **Phytochemistry**, v. 126, p. 23-33, 2016.
- CAVALIER-SMITH, T. A revised six-kingdom system of life. **Biological Reviews**, v. 73, n. 3: p. 203–266, 1998.
- CHEN, Y.H.; DAI, K.; ZHANG, H.; WU, Y.H.; WANG, C.T.; LIU, X.Q.; LIU, X.Q. Spectroscopic and molecular docking study on the interaction between salicylic acid and the induced disease-resistant protein OsAAA1 of rice. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 173, p. 1001-1006, 2017.
- DAMASCENO, J.P.L.; RODRIGUES, R.P.; GONÇALVES, R.C.R.; KITAGAWA, R.R. Anti-Helicobacter pylori Activity of Isocoumarin Paepalantine: Morphological and Molecular Docking Analysis. **Molecules**, v. 22, n. 5, pii: E786, 2017.
- FARHANGIAN, H.; ESLAMI MOGHADAM, M.; DIVSALAR, A.; RAHIMINEZHAD, A. Anticancer activity of novel amino acid derivative of palladium complex with phendione ligand against of human colon cancer cell line. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, p. 1-10, 2017.



FROUFE, H.J.; ABREU, R.M.; FERREIRA, I.C. Using molecular docking to investigate the anti-breast cancer activity of low molecular weight compounds present on wild mushrooms. **SAR and QSAR in Environmental Research**, v. 22 n. 3 p. 315-328, 2011.

KOORNNEEF, M.; MEINKE, D. The development of Arabidopsis as a model plant. **The Plant Journal**, v. 61, n. 6, p. 909-921, 2010.

MEINKE, D.W.; CHERRY, J.M.; DEAN, C.; ROUNSLEY, S.D.; KOORNNEEF, M. Arabidopsis thaliana: a model plant for genome analysis. **Science**, v. 282, n. 5389, p. 679-682, 1998.

RUSHTON, P.S.; OLEK, A.T.; MAKOWSKI, L.; BADGER, J.; STEUSSY, C.N.; CARPITA, N.C.; STAUFFACHER, C.V. Rice Cellulose SynthaseA8 Plant-Conserved Region Is a Coiled-Coil at the Catalytic Core Entrance. **Plant Physiology**, v. 173, n. 1, p. 482-494, 2017.

SOMMER, T.; HÜBNER, H.; EL KERDAWY, A.; GMEINER, P.; PISCHETSRIEDER, M.; CLARK, T. Identification of the Beer Component Hordenine as Food-Derived Dopamine D2 Receptor Agonist by Virtual Screening a 3D Compound Database. **Scientific Reports**, v. 7, 44201, 2017.

UL HAQ, F.; ABRO, A.; RAZA, S.; LIEDL, K.R.; AZAM, S.S. Molecular dynamics simulation studies of novel  $\beta$ -lactamase inhibitor. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 74, p. 143-152, 2017.

ZHOU, Y CHEN, L HU, J.; DUAN, H.; LIN, D.; LIU, P.; MENG, Q.; LI, B.; SI, N.; LIU, C.; LIUA, X. Resistance Mechanisms and Molecular Docking Studies of Four Novel Qol Fungicides in *Peronophythora litchii*. **Scientific Reports**, v. 5, 17466, 2015.



### ***CONFLITO DE INTERESSES***

Os autores declaram não possuir nenhum tipo de conflito de interesses.

### ***AGRADECIMENTOS***

Este trabalho foi financiado pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Fundação Estadual de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

### ***CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES***

C.F.S. análises; C.F.S., A.R.S. e C.P. interpretação e escrita do trabalho; R.S.S. e A.C.O. concebeu o estudo e supervisionou a pesquisa.