

Estudo Teórico da Interação de Diidropirimidinonas Substituídas com a Arginase de *Leishmania Braziliensis*

Anivaldo X. de Souza^{1,2} (PQ)*, Aurea Echevarria² (PQ), Carlos Maurício R. Sant'Anna² (PQ),
anivaldo@ufrj.br

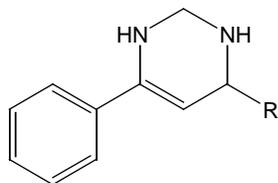
1 – CTUR – UFRRJ

2 – ICE – UFRRJ

Palavras Chave: Docking, *L. Braziliensis*, Arginase, di-idropirimidinonas.

Introdução

A busca de novos fármacos para o combate a doenças negligenciadas, que afetam em especial o Brasil, apresenta-se com grande importância dentro da Química Medicinal. A leishmaniose é uma das doenças com aumento no número de casos, incluindo o estado do Rio de Janeiro, configurando um sério problema de saúde pública. Com o objetivo de desenvolver novos fármacos para combater essa doença, nosso grupo de trabalho tem pesquisado novos compostos mesoiônicos, amidinas, diidropirimidinotonas e diidropirimidinonas. Nesse trabalho, apresentamos 10 diidropirimidinonas substituídas que foram sintetizadas por nosso grupo de pesquisa e aqui mostramos os resultados de um estudo teórico de modelagem molecular via docking molecular frente à enzima arginase; um possível alvo de ação leishmanicida.



R1 = fenil R6 = cinamoil
R2 = pirrolil R7 = indolil
R3 = pirimidil R8 = 5-metilpirimidil
R4 = quinolinil R9 = furoil
R5 = tiofenil R10 = 2,5-dimetil-3-piridinil

Nosso objetivo é identificar o modo de interação e propor modificações estruturais objetivando a melhoria da interação com a enzima.

Resultados e Discussão

Como não há estrutura cristalográfica da arginase de *L. braziliensis*, construímos um modelo usando a sequência primária de arginase de *L. braziliensis* e a estrutura cristalográfica de arginase de *L. mexicana*¹, depositada no *Protein Data Bank*. Os derivados foram ancorados no sítio que contém dois íon manganês catalítico com o programa GOLD5.1². Inicialmente fizemos um teste para escolher a melhor função de pontuação. A função Goldscore apresentou melhor desempenho. Para cada estrutura o

docking foi repetido três vezes, sendo feito a média das pontuações, mostradas na Tabela 1.

Tabela 1.

Composto	Substituinte R	Pontuação
1	fenil	49,37
2	pirrolil	46,82
3	pirimidil	49,26
4	quinolinil	53,61
5	tiofenil	49,95
6	cinamoil	47,59
7	indolil	50,30
8	5-metilpirimidil	52,40
9	furoil	46,19
10	2,5-dimetil-3-piridinil	51,80

O composto com melhor atracamento foi o quinolinil com pontuação 53,61. A arginase de *L. braziliensis* é inibida pelo ácido 2(S)-amino-6-borohexanoico (ABH)¹ cujo docking, usando a mesma metodologia, apresentou uma pontuação de 68,71. Nosso trabalho de pesquisa segue com a avaliação dos outros derivados mesoiônicos, amidinas e diidropirimidinotonas frente à arginase.

Conclusões

Os resultados dos ancoramentos dos compostos diidropirimidinonas mostram que:

- a análise das médias mostraram que, dentre os 10 compostos aqueles com substituintes quinolinil, 5-metilpirimidil, 2,5-dimetil-3-pirimidil e indolil apresentaram pontuação acima de 50.
- os compostos que demonstraram ancoramentos mais fracos foram o furoil com pontuação 46,19 e pirrolil com 46,82.
- os compostos substituintes com menores potenciais de atuarem como inibidores da arginase são furoil e pirrol.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPQ

¹ D'Antonio, E. L.; Ullman, B.; Roberts, S. C.; Dixit, U. G.; Wilson, M. E.; Hai, Y.; Christianson, D. W. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **2013**, 163-176.

² Jones, G.; Willett, P.; Glen, R. C.; Leach, A. R.; Taylor, R. J. *Mol. Biol.* **1997**, 727-748.