

## Relações entre a estrutura e atividade de uma série de inibidores da tripanotiona redutase de *Trypanosoma brucei*

Leonardo L. G. Ferreira\* (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)

(\*leonardo@ifsc.usp.br)

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Inovação e Biodiversidade em Fármacos, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

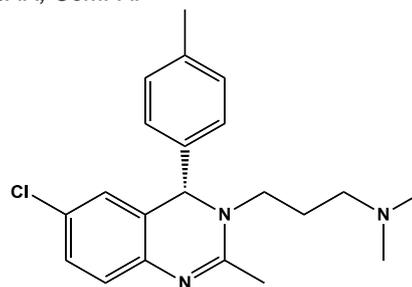
Palavras Chave: Tripanossomíase Africana, Tripanotiona redutase, QSAR, CoMFA.

### Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a tripanossomíase Africana é classificada como uma das 17 doenças tropicais negligenciadas, sendo, portanto, de grande impacto científico e social. Esta parasitose, endêmica na África subsaariana, é causada pelos protozoários *Trypanosoma brucei gambiense* e *T.b. rhodesiense*, e coloca em risco de infecção cerca de 60 milhões de pessoas.<sup>1</sup> A terapia é extremamente limitada e caracterizada pela baixa eficácia e efeitos adversos severos, tornando urgente o desenvolvimento de novos medicamentos. Neste contexto, a enzima tripanotiona redutase (*TbTR*) tem sido explorada como alvo molecular validado no planejamento de novos fármacos para a tripanossomíase Africana.<sup>2</sup> Sua importância se deve ao papel que desempenha no controle da concentração de espécies reativas de oxigênio. A *TbTR* catalisa a redução da tripanotiona dissulfeto em tripanotiona, que por sua vez, atua como agente redutor, protegendo a célula contra o estresse oxidativo. Neste trabalho foram investigadas as relações entre a estrutura e atividade de uma série de inibidores da *TbTR*, através do método CoMFA (sigla do inglês para *Comparative Molecular Field Analysis*). Também foram estudados os aspectos estruturais que determinam a seletividade deste conjunto de inibidores em relação à enzima do parasita e a homóloga humana – glutationa redutase.

### Resultados e Discussão

Um conjunto de 68 inibidores da *TbTR*, com valores de  $IC_{50}$  (concentração de inibidor necessária para inibir 50% da atividade enzimática) determinados em condições padrões, foi selecionado para os estudos de QSAR (do inglês, *Quantitative Structure-Activity Relationships*). A série de inibidores se caracteriza pela presença de um núcleo diidroquinazolina como subestrutura comum. O inibidor mais potente da série é ilustrado na **Figura 1**.



**Figura 1.** Estrutura representativa do composto mais potente da série, que apresenta um valor de  $IC_{50}$  de 0,23  $\mu$ M para a *TbTR*.

O modelo estatístico de QSAR mais robusto apresentou valores de  $r^2 = 0,99$  e  $q^2 = 0,80$  (coeficientes de correlação sem e com validação cruzada, respectivamente). Os mapas de contorno CoMFA evidenciaram, dentre outros aspectos, a importância de grupos volumosos e eletronegativos ligados ao núcleo principal diidroquinazolina. Também foram identificadas diferenças significativas entre o sítio ativo da *TbTR* e da glutationa redutase humana, o que forneceu indicações sobre as interações intermoleculares responsáveis pela seletividade dos inibidores para enzima de *T. brucei*.

### Conclusões

Modelos CoMFA com elevada validação interna e externa foram gerados, apresentando ainda considerável capacidade de prever a atividade biológica de uma série teste de compostos. Os modelos de QSAR foram úteis na identificação de características moleculares essenciais que determinam a potência e a seletividade desta série de inibidores da *TbTR*. Os dados obtidos relevam informações relevantes para o planejamento de novos inibidores da *TbTR*.

### Agradecimentos

CNPq e FAPESP

<sup>1</sup> Brun, R.; Blum, J. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* **2012**, *26*, 261.

<sup>2</sup> Patterson, S.; Alphey, M. S.; Jones, D. C. *et al. J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6514.