

Modelos de QSAR-4D de Inibidores Peptídicos da Tripanotona Redutase

Samuel Silva da Rocha Pita¹(PG) samuelpita@iq.ufrj.br, Magaly Girão Albuquerque¹(PQ),
Ricardo Bicca de Alencastro¹ (PQ), Carlos Rangel Rodrigues²(PQ)

¹LabMMol – Instituto de Química – UFRJ ²ModMolQSAR – Faculdade de Farmácia – UFRJ

Palavras Chave: QSAR-4D, Tripanotona Redutase, Doença de Chagas

Introdução

Desde sua descoberta, em 1909, a Doença de Chagas (DC) tem se espalhado por grande parte da América Latina.^{1,2} Diversos pesquisadores vêm tentando encontrar uma macromolécula alvo no metabolismo do *T. cruzi* com o objetivo de desenvolver fármacos para o tratamento da DC. Fairlamb *et al.*³ relataram a existência de uma redutase nos tripanossomatídeos, muito similar à GR humana, denominada de tripanotona redutase (TR) que tem a função de converter o substrato dissulfeto de tripanotona (*N*¹,*N*⁸-bis-(*γ*-L-glutamil-L-cisteinilglicil)-espermidina, TS₂) à T(SH)₂.

A estrutura cristalográfica da TR complexada com o substrato natural, disponível no *Protein Data Bank* sob o código 1BZL,⁴ foi usada como referência para a construção de complexos ligante-enzima com uma série de 21 inibidores peptídicos da TR.⁵ Os complexos foram submetidos à simulação de dinâmica molecular (DM) para a obtenção de modelos de QSAR-4D,⁶ onde a quarta dimensão corresponde à amostragem conformacional em função do tempo de simulação de DM, usando o programa 4D-QSAR. Testamos seis alinhamentos considerando sítios farmacofóricos importantes para a interação substrato-enzima ou abrangendo a região do sítio ativo.

Resultados e Discussão

Os modelos (ou equações de QSAR) obtidos em função dos seis alinhamentos testados apresentam valores de preditividade (coeficiente de correlação linear quadrático após validação cruzada, *q*²) que variam de 0,095 a 0,811 (Tabela 1), onde os maiores valores de *q*² são para os alinhamentos 2 e 6 que foram selecionados para análise dos modelos.

Tabela 1. Alinhamentos testados e respectivos valores de *q*² dos modelos com três a cinco termos.

	NA ^a	Ca ^b	NV ^c	<i>q</i> ²		NA ^a	Ca ^b	NV ^c	<i>q</i> ²
1		F396'	3	0,574	4		W22	3	0,547
		P398'	4	0,633			E19	4	0,435
		L399'	5	0,696			L18	5	0,173
2		H461'	3	0,691	5		E19	3	0,730
		E467'	4	0,811			R472'	4	0,199
		E466'	5	0,177			E467'	5	0,095
3		W22	3	0,271	6		V56	3	0,731
		Y111	4	0,608			T410'	4	0,724
		M114	5	0,368			L27	5	0,700

a) NA = Número do alinhamento testado; b) Ca dos resíduos de aminoácidos usados no alinhamento; c) número de variáveis independentes (termos ou descritores) na equação (modelo).

No alinhamento 2 foram selecionados resíduos de aminoácidos (Tabela 1) que correspondem ao subsítio de interação por ligação hidrogênio com a subunidade *γ*-glutamil da TS₂⁴ e no alinhamento 6, os resíduos que correspondem à regiões ao redor do substrato. Na Figura 1 apresentamos os dois melhores alinhamentos, identificado os átomos dos carbonos-*α* (Ca) selecionados e suas posições relativas ao substrato no sítio da TR.

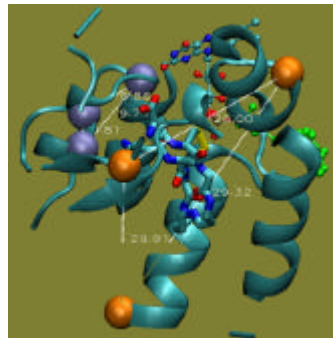


Figura 1. Sítio ativo da TR mostrando os alinhamentos 2 (Ca, azul) e 6 (Ca, laranja), o substrato natural e o FAD. As distâncias entre os átomos do alinhamento estão indicadas em branco em Ângstrons.

Analisamos as equações contendo quatro descritores em função do número de compostos (N=21) em estudo. Deste modo, como exemplo de modelo de QSAR-4D, selecionamos a equação contendo quatro termos do alinhamento 2, visto que os átomos selecionados neste alinhamento apresentam interações intermoleculares significativas, quer com o substrato natural, quer com os inibidores peptídicos⁵ e, além disso, por apresentar o maior valor de *q*² neste estudo.

Melhor equação do alinhamento 2:

$$pIC_{50} = 3,362 + 0,962(-10, -4, 0, qa) + 1,080(-5, -1, 6, qa) - 1,797(-7, 0, 4, qa) - 1,414(-2, 8, 6, qa)$$

A ocupação das células dentro no sítio ativo da TR por qualquer tipo de átomo (qa) é favorecida em duas regiões (coeficientes positivos) enquanto que em outras duas regiões é desfavorecida (coeficiente negativo).

Conclusões

Os modelos de QSAR-4D obtidos para a série de inibidores peptídicos neste estudo podem ser aplicados no planejamento de novos inibidores peptídicos no desenvolvimento de fármacos para o tratamento da Doença de Chagas.

Agradecimentos

CAPES – CNPq – FAPERJ – FUJB

¹ Dias, J. C. P. *et al. Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2002**, 97, 603.

² Urbina, J. A. *Exp. Op. Infec. Dis.* **1999**, 14, 733.

³ Fairlamb, A. H. & Cerami, A. *Ann. Rev. Microb.* **1992**, 46, 695.

⁴ Bond, C. S. *et al. Structure* **1999**, 7, 81.

⁵ Mc Kie, J. H. *et al. Amino Acids* **2001**, 20, 145.

⁶ Albuquerque, M. G. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10509.