

Estudos de Reconhecimento Molecular no Processo de Identificação de Inibidores de PRTases de *Leishmania*

Ricardo de P. Nicoluci (PG)*, Adriano D. Andricopulo (PQ), Otavio H. Thiemann (PQ)

*nicoluci@gmail.com

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural - CBME, Instituto de Física de São Carlos - USP

Palavras Chave: *Leishmaniose*, *Prtases*, *Ensaio Virtual*

Introdução

A leishmaniose é uma doença endêmica que afeta 350 milhões de indivíduos em 88 países, segundo dados da Organização Mundial de Saúde. A leishmaniose visceral, forma mais grave da doença, está presente em 19 estados brasileiros com mais de mil municípios atingidos nas regiões norte, nordeste, centro-oeste e sudeste.¹ Com o objetivo de identificar novas opções para o tratamento da leishmaniose, estudos aprofundados da natureza, ciclo de desenvolvimento e mecanismos de defesa do parasita são fundamentais. Nesse contexto, grande atenção é dada à via de recuperação de purinas de organismos do gênero *Leishmania*, já que os patógenos não possuem a via de síntese *de novo*. As enzimas da via de recuperação, responsável pela sobrevivência do parasita, são alvos atrativos no desenvolvimento de protótipos candidatos a novos agentes quimioterápicos. As enzimas adenina fosforibosiltransferase² (APRT) e hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) de *Leishmania* desempenham papéis importantes na via de recuperação, sendo responsáveis pela produção de adenosina monofosfato (AMP) e inosina monofosfato (IMP), respectivamente, precursores de ATP. O ensaio virtual (*virtual screening*, VS) é uma técnica *in silico* muito utilizada em Química Medicinal na identificação de novos ligantes (*hits*) a partir de alvos bem definidos. Neste trabalho, descrevemos o uso do ensaio virtual na identificação de candidatos a inibidores das enzimas APRT e HGPRT, em uma estratégia que visa explorar o processo de reconhecimento molecular das PRTases-alvo.

Resultados e Discussão

As estruturas cristalográficas das enzimas APRT e HGPRT foram obtidas do *Protein Data Bank* (código PDB: 1MZV e 1PZM). O módulo Biopolymer do software Sybyl 7.1 (Tripos Inc., EUA) foi usado na preparação das estruturas, que consistiu da otimização das cadeias laterais dos aminoácidos no sítio ativo das proteínas, com a concomitante remoção dos ligantes e adição dos átomos de hidrogênio. A base de dados final empregada no processo de ensaio virtual foi preparada coletando

bases de compostos da ZINC,³ que foram posteriormente otimizadas através da criação de filtros de propriedades moleculares dirigidos às características estruturais e propriedades moleculares dos alvos em estudo. O processo de ensaio virtual foi realizado como programa GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking, Cambridge Crystallographic Data Centre, UK). Vários processos de acoplamento, contagem e classificação foram realizados com o intuito de priorizar os melhores compostos com base na afinidade das interações com os sítios ativos dos receptores-alvo. Cerca de 200 compostos foram selecionados e submetidos a processos de ensaios virtuais secundários. Este trabalho resultou em uma série promissora de 20 moléculas que foram classificadas como potenciais ligantes dos alvos em estudo. A Figura 1 apresenta exemplos de ligantes identificados nesta categoria.

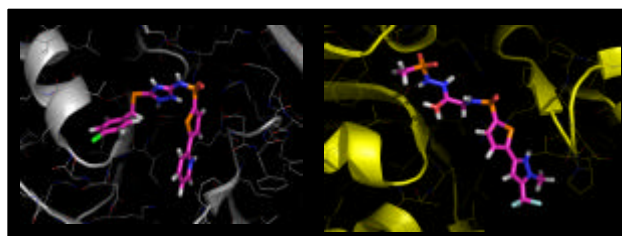


Figura 1. Exemplos de ligantes acoplados nos sítios ativos da HGPRT (esquerda) e da APRT (direita) de *Leishmania*.

Conclusões

A aplicação da técnica de ensaio virtual de forma paralela contra as enzimas-alvo de nossos estudos permitiu a priorização de um conjunto de moléculas estruturalmente similares para os ensaios biológicos *in vitro* em nossos laboratórios.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES

¹World Health Organization, Drugs against parasitic diseases: R&D methodologies and issues. **2003**

²Silva, M.; Silva, C. H. T. P.; Iulek, J.; Oliva, G.; Thiemann, O. H.; *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, 1696, 31.

³Irwin, J. J.; Shoichet, B. K. *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, 45, 177.