

# Construção de um Modelo Farmacofórico para o Desenho de Inibidores de Arginase Utilizando o Programa DISCO

<sup>a</sup>Lucia C. Barreira (G), <sup>a</sup>Nelilma C. Romeiro (PQ) & <sup>\*a</sup>Núbia A. Boechat (PQ)

\*boechat@far.fiocruz.br

<sup>a</sup>Departamento de Síntese – Instituto de Tecnologia em Fármacos Farmanguinhos/FIOCRUZ

Palavras Chave: Arginase, Modelo Farmacofórico, DISCO

## Introdução

A arginase cataliza a hidrólise da *L*-arginina, formando a *L*-ornitina e a uréia, e está presente em vários tecidos humanos.<sup>1</sup> Sabe-se que a sua disponibilidade modula a produção de NO durante a leishmaniose, inibindo a produção de poliaminas, essenciais para a proliferação e diferenciação dos parasitas.<sup>2</sup> A inibição dessa enzima é uma nova estratégia na procura por fármacos para diversas patologias.<sup>2,3</sup> Neste trabalho, utilizou-se o programa DISCO<sup>4</sup> na construção de um modelo farmacofórico, utilizando inibidores de arginase análogos à *L*-arginina (Fig. 1).<sup>5-8</sup> Dados de cristalografia de raios X foram usados para comprovar a eficácia do modelo como ferramenta para o desenho de novos inibidores de arginase.

## Resultados e Discussão

Os modelos construídos com o programa DISCO apresentaram distâncias entre os grupos farmacofóricos bastante próximas, mesmo utilizando-se estruturas de referência diversas.

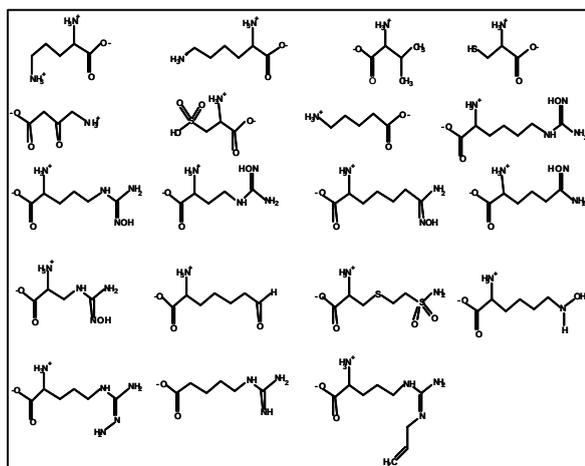


Figura 1. Análogos da *L*-Arginina.<sup>5-8</sup>

A comparação dos resultados obtidos com a estrutura de raios X do *nor*-NOHA (Fig. 2), um inibidor potente, em complexo com a arginase de ratos, 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

comprovou a eficácia do modelo farmacofórico utilizando somente os ligantes (Fig. 2). Esse resultado é razoável, levando-se em consideração a flexibilidade conformacional das estruturas utilizadas para a construção do modelo farmacofórico.

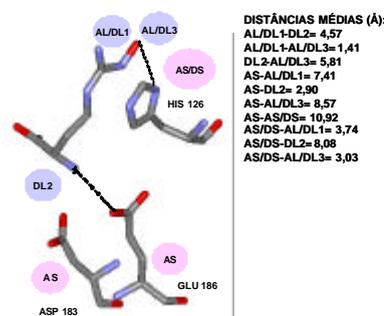


Figura 2. Modelo farmacofórico para inibidores de Arginase com *nor*-NOHA como exemplo. Abreviações: **LIGANTE:** AL/DL= Aceptor/Doador de ligação de hidrogênio; **SÍTIO:** AS/DS= Aceptor/Doador de ligação de hidrogênio.

## Conclusões

O programa DISCO mostrou-se uma ferramenta útil para a construção de um modelo farmacofórico de moléculas flexíveis, inibidoras de arginase. Este modelo será utilizado na pesquisa, em bancos de dados de estruturas e no desenho de novas substâncias, potenciais inibidores dessa enzima.

## Agradecimentos

FARMANGUINHOS/FIOCRUZ/DIREH & REDE FIOCRUZ

<sup>1</sup>Cox, J. D.; Cama, E.; Colleluori, D. M.; Pethe, S.; Boucher, J. L.; Mansuy, D.; Ash, D. E. e Christianson, D. W. *Biochemistry* **2001**, *40*, 2689; <sup>2</sup>Iniesta, V.; Gómez-Nieto, L. C. & Corraliza, I. *J. Exp. Med.* **2001**, *193*, 777; <sup>3</sup>Carvalho, I.; Pupo, M. T.; Borges, A. D. L.; Bernardes, L. S. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 428; <sup>4</sup>DISCO manual, Tripos associates Inc.; St Louis, MO, 1999; <sup>5</sup>Hrabák, A.; Bajor, T.; Temesi, A. *Comp. Biochem. Physiol.* **1996**, *113B*, 375; <sup>6</sup>Moali, C.; Brollo, M.; Custot, J.; Sari, M. A.; Boucher, J. L.; Suehr, D. J.; Mansuy, D. *Biochemistry* **2000**, *39*, 8208; <sup>7</sup>Christianson, D. W. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 191; <sup>8</sup>Daghigh, F.O.; Fukuto, J.M.; Ash, D. E. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* **1994**, *202*, 174.