

## Estudo de Modelagem Molecular de Uma Nova Classe de Inibidores da Adenina Fosforribosiltransferase de *Leishmania tarentolae*

Aderson Zottis<sup>1\*</sup>(PG), Ricardo de P. Nicoluci<sup>1</sup>(PG), Marinaldo S. de Carvalho<sup>2</sup>(PG), Paulo M. Imamura<sup>2</sup>(PQ), Otavio H. Thiemann<sup>1</sup>(PQ), Adriano D. Andricopulo<sup>1</sup>(PQ), Glaucius Oliva<sup>1</sup>(PQ)  
(zottisad@if.sc.usp.br)

<sup>1</sup>Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP, <sup>2</sup>Instituto de Química – UNICAMP

Palavras Chave: APRT, terpenos abietanos, docking

### Introdução

Todos os gêneros de protozoários parasitas são auxotróficos por purinas e, portanto, a utilização de purinas de seus hospedeiros é uma necessidade nutricional para a sobrevivência e crescimento destes patógenos. A enzima Adenina Fosforribosil Transferase (APRT) é indispensável para a via de salvação de purinas na forma infestante do parasita. A APRT catalisa a remoção do grupo pirofosfato (PP<sub>i</sub>) do Fosforribosil pirofosfato (PRPP) e a adição da ribose à base purina através de um mecanismo tipo-S<sub>N</sub>2, formando os produtos PP<sub>i</sub> e adenosina 5'-monofosfato (AMP). O papel da APRT na via de salvação de purinas torna esta enzima um alvo biológico de interesse para o planejamento de inibidores úteis na quimioterapia da leishmaniose, doença endêmica em 88 países.<sup>1,2</sup> Uma triagem bioquímica visando a identificação de novos inibidores da APRT de *Leishmania tarentolae* resultou na seleção de vários compostos com potencial inibitório significativo. Em particular, no presente trabalho destacamos 3 derivados diterpenos deidroabietanos (Figura 1) que foram submetidos juntamente com outros compostos a estudos de modelagem molecular com objetivo de estabelecer os critérios de complementaridade estrutural e elucidar as relações estrutura-atividade preliminares, importantes para o planejamento de novos inibidores da enzima-alvo.

### Resultados e Discussão

O ácido abiético, principal componente da resina de *Pinus elliotii*, foi isolado e submetido a reações de modificação estrutural, fornecendo os inibidores da APRT de *L. tarentolae* evidenciados na Figura 1.

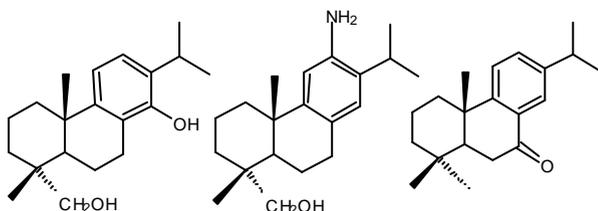


Figura 1. Exemplos de inibidores da APRT de *L. tarentolae* identificados em triagens bioquímicas.

Posteriormente, foi realizado um estudo de modelagem molecular, utilizando o programa GOLD, das estruturas químicas do conjunto selecionado, empregando a estrutura cristalográfica

da APRT de *L. tarentolae* disponível no Protein Data Bank, sob o código 1MZV (Figura 2).

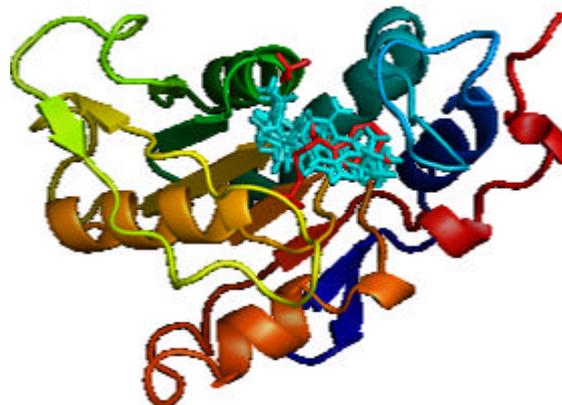


Figura 2. Resultado do estudo de modelagem molecular. O sítio ativo da APRT de *L. tarentolae* está representado na forma de *cartoon*, com o ligante natural, AMP, em vermelho. As estruturas dos inibidores identificados durante as triagens bioquímicas estão representadas de forma sobreposta, demonstradas na cor ciano. Para o processo de *docking* foi utilizado o programa GOLD.

Através da sobreposição das estruturas dos inibidores deidroabietanos, após a *docagem molecular*, evidencia-se a complementaridade entre o sítio de ligação do ligante (AMP) e dos derivados deidroabietanos utilizados neste estudo.

### Conclusões

A modelagem molecular foi importante para identificar o possível modo de interação destes inibidores deidroabietanos com a APRT de *L. tarentolae*.

O resultado do *docking* sugere grande complementaridade entre o sítio de ligação do ligante e a série de inibidores identificados, o que servirá para, numa etapa posterior, conduzir a modificações estruturais nestes derivados que resultem em atividade e seletividade mais pronunciadas.

### Agradecimentos

FAPESP, CNPq

<sup>1</sup>Silva, M.; Silva, C. H. T. P.; Iulek, J.; Oliva, G.; Thiemann, O. H. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1696*, 31.

<sup>2</sup><http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/pr17/leishmaniasis.pdf> (02/2006).