

Determinação do Mecanismo de Ação de Candidatos a Novos Agentes Quimioterápicos Contra a Esquistossomose Mansoni

Matheus P. Postigo (PG)*, Marcela F. Terni (IC), Glaucius Oliva (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)
(m_postigo@yahoo.com.br)

Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos – IFSC-USP

Palavras Chave: Mecanismo de ação, esquistossomose, doenças tropicais, PNP, *Schistosoma mansoni*, inibidores

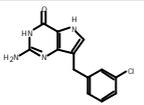
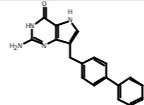
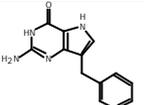
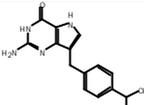
Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças tropicais são graves problemas de saúde pública em várias áreas geográficas importantes do planeta, principalmente pelo crescente número de indivíduos afetados. A esquistossomose destaca-se entre as doenças tropicais como a segunda mais importante, atingindo cerca de 80 países em todo o mundo. A falta de um tratamento efetivo para a doença estimula a busca por novos agentes quimioterápicos. Vários inibidores potentes da enzima purina nucleosídeo fosforilase (PNP, EC 2.4.2.1) de *Schistosoma mansoni* foram descobertos em nosso laboratório como candidatos a novos agentes quimioterápicos para o tratamento da esquistossomose. O presente trabalho apresenta mais uma série inédita de inibidores da enzima alvo, com a determinação da potência biológica e do mecanismo enzimático de ação.

Resultados e Discussão

Os inibidores da enzima PNP de *S. mansoni* foram avaliados por meio de um ensaio espectrofotométrico padronizado em nosso laboratório, empregando-se inosina como substrato. Uma vez determinada a potência biológica através de valores de IC_{50} , vários experimentos foram realizados para estudar o mecanismo de ação do conjunto de inibidores. Basicamente, variou-se 5 ou 6 concentrações de substrato na ausência de inibidor, e na presença de três concentrações de inibidor abrangendo valores acima e abaixo da IC_{50} de cada inibidor. Foi construído, com o auxílio do programa SigmaPlot 9.0 um gráfico de $1/v_0$ contra $1/[S]$ e as regressões lineares de cada uma das concentrações de inibidor foram estudadas, possibilitando a determinação inédita do mecanismo de ação desta série de moléculas. A Tabela 1 mostra os inibidores estudados e a potência biológica dos mesmos. A diversidade estrutural destes compostos é representada por substituições na posição 9 do anel purínico. A Figura 1 mostra o gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk para um dos inibidores, revelando o mecanismo de inibição reversível do tipo competitivo.

Tabela 1: Potência biológica da série estudada.

Inibidor	IC_{50} (nM)	Inibidor	IC_{50} (nM)
	498		100
	797		150

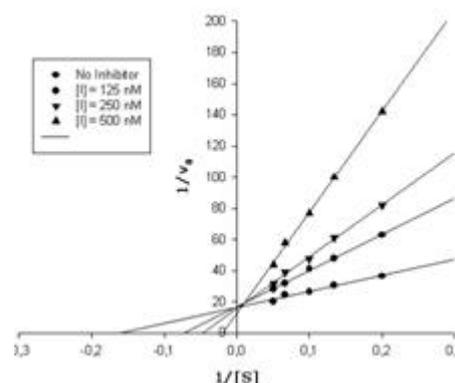


Figura 1: Gráfico de Lineweaver-Burk para um inibidor competitivo da enzima PNP de *S. mansoni*.

Conclusões

A informação gerada nos estudos do mecanismo enzimático desta série é importante no planejamento de novos inibidores potentes e seletivos, que atuem de forma rápida, reversível e competitiva. A determinação do mecanismo de ação permitirá a aplicação da modelagem molecular no estudo das interações intermoleculares entre os inibidores e a enzima alvo, em seu sítio apropriado, ou seja, de ligação da inosina.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, BioCryst (EUA) e Pfizer (EUA)

¹ Kicska, G. A.; Tyler, P. C.; Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Kim, K. e Schramm V. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 3219.