

Estudos de QSAR 3D AFMoC para o Planejamento de Inibidores da Gliceraldeído-3-fosfato Desidrogenase de *Leishmania mexicana*

Rafael V. C. Guido¹ (PG)*, Alexander Hillerbrecht² (PG), Adriano D. Andricopulo¹ (PQ),
Gerhard Klebe² (PQ), Glaucius Oliva¹ (PQ)

rvcguido@ifsc.usp.br

1-Centro de Biotecnologia Estrutural e Molecular – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP, São Carlos, Brasil

2-Institut für Pharmazeutische Chimie – Philipps Universität, Marburg, Deutschland

Palavras Chave: GAPDH, AFMoC, inibidores enzimáticos

Introdução

A leishmaniose afeta 88 países, entre eles os 13 países considerados mais pobres do mundo. Existem mais de 20 milhões de indivíduos infectados por *Leishmania spp.* A falta de tratamentos efetivos tem estimulado esforços para a identificação e desenvolvimento de novos agentes antiparasitários. O papel essencial da glicólise como fonte de energia para o parasita sugere que as enzimas desta via bioquímica sejam alvos biológicos atrativos para o planejamento de novos agentes quimioterápicos. Dentre elas, merece destaque a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), que exerce uma importante função na regulação da glicólise de tripanosomatídeos. No presente trabalho, foi gerado um conjunto de dados estrutura-atividade para uma série significativa de inibidores da GAPDH de *Leishmania mexicana*. Este conjunto foi alvo de estudos de QSAR 3D (estudos das relações quantitativas tridimensionais entre a estrutura e atividade) utilizando-se o método AFMoC (adaptação de campos para comparação molecular). Este método de QSAR apresenta a particularidade de utilizar informações tanto dos ligantes quanto da proteína para criar modelos preditivos úteis no planejamento de novas moléculas potentes e seletivas.

Resultados e Discussão

Uma comparação entre a enzima GAPDH de *L. mexicana* e de seu homólogo humano revelou diferenças estruturais no sítio de ligação do cofator que poderiam ser exploradas para a descoberta de novos inibidores seletivos. Baseado nas diferenças observadas foi desenvolvido um conjunto de dados de 70 inibidores (análogos da adenosina) da GAPDH de *L. mexicana*. A propriedade biológica considerada foi a IC_{50} , que variou neste conjunto por um fator de potência de cerca de 4.500. As estruturas tridimensionais otimizadas dos inibidores do conjunto foram inseridas no sítio ativo da enzima (PDB 1I32) com o auxílio do programa GOLD (Cambridge Crystallographic Data Centre), obtendo-se um alinhamento estrutural. No método AFMoC, um

arranjo tridimensional é gerado no sítio de ligação da proteína e pares de potenciais são calculados entre os átomos da proteína e as sondas de prova (e.g., C, N, O), mapeando assim os “campos de potenciais”. A multiplicação das propriedades dependente da distância dos átomos presentes nas moléculas e os “campos de potenciais” calculados a partir da proteína determinam os “campos de interações”, os quais são correlacionados com a atividade biológica através do método PLS. Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo AFMoC disponível no programa DrugScore. A propriedade empregada na modelagem de QSAR foi pIC_{50} ($-\log IC_{50}$). Para avaliação e otimização do modelo AFMoC, várias combinações de tipos de átomos foram testadas, tendo o melhor modelo obtido parâmetros estatísticos significativos ($r^2 = 0,887$ e $q^2 = 0,784$), com número ótimo de 3 componentes (Figura 1).

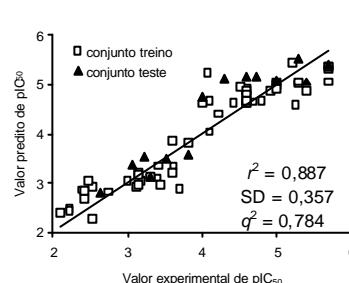


Figura 1. Valor experimental versus o valor predito de pIC_{50}

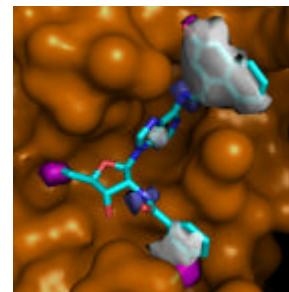


Figura 2. Mapa de contribuição favorável AFMoC para C.ar (branco), N.am (azul) e O.3 (roxo)

Assim como no método CoMFA, os resultados das análises podem ser visualizados através de mapas de contorno (Figura 2). Para a avaliação externa da capacidade preditiva do modelo AFMoC, um conjunto teste de 14 moléculas, que não pertencem ao conjunto treinamento, foi utilizado. O modelo apresentou boa capacidade preditiva com valor pred- $r^2 = 0,83$.

Conclusões

O modelo de QSAR 3D AFMoC gerado é útil no planejamento de novos inibidores seletivos da GAPDH de *Leishmania mexicana*.

Agradecimentos

FAPESP