

Um modelo teórico para a determinação da atividade inibitória de derivados fenotiazínicos sobre a tripanotona redutase

Catarina De Nigris Del Cistia* (PG) e Carlos Mauricio R. Sant'Anna (PQ)

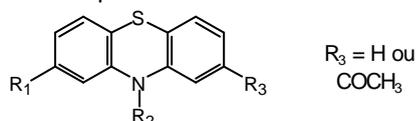
Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRJ. cdndcbr@gmail.com, santanna@ufrj.br

Palavras Chave: fenotiazinas, tripanotona redutase, docking

Introdução

Tripanossomíase e leishmaniose estão entre as principais doenças parasitárias, com milhões de novas infecções anualmente. Como os quimioterápicos atuais são inadequados, tóxicos ou ambos, é necessário o desenvolvimento de novas estruturas para o combate aos parasitos¹. O uso do planejamento racional na busca de fármacos antiparasitários levou à descoberta de fenotiazinas como inibidores específicos da tripanotona redutase (TR)². O bloqueio seletivo desta enzima compromete as defesas redox dos parasitos. Neste trabalho buscamos desenvolver um modelo de correlação entre dados experimentais da atividade de fenotiazinas e descritores gerados a partir de estruturas de complexos enzima/inibidores geradas por atracamento molecular. As estruturas foram escolhidas a partir dos trabalhos da literatura^{1,2} (tabela 1).

Tabela 1. Compostos avaliados neste estudo.



Estr.	R ₁	R ₂
1	Cl	(CH ₂) ₃ NMe ₂
2	COCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃ NMe ₂
3	COOH	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4	CONH ₂	(CH ₂) ₃ NMe ₂
5	H	(CH ₂) ₂ C(NH ₂)=NH
6	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃
7	H	CO(CH ₂) ₂ COOH
8	H	COCH ₂ Br
9	CF ₃	(CH ₂) ₂ C(NH ₂)=NH
10*	Cl	(CH ₂) ₃ NMe ₂
11**	Cl	(CH ₂) ₃ NMe ₂
12	COCH ₃	COCH ₃
13*	COCH ₃	COCH ₃
14	Cl	(CH ₂) ₃ N ⁺ (Me) ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
15	Cl	(CH ₂) ₃ N ⁺ (Me) ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ 3,4-Cl
16	Cl	(CH ₂) ₃ N ⁺ (Me) ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ 4-NO ₂
17	Cl	(CH ₂) ₃ N ⁺ (Me) ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ 3,4-CH ₃
18	Cl	(CH ₂) ₃ N ⁺ (Me) ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ 3,4-OCH ₃
19	Cl	(CH ₂) ₃ N ⁺ (Me) ₂ CH ₂ C ₆ F ₅
20	Cl	CH ₃

* R₃ = COCH₃; ** O enxofre se encontra oxidado (S=O).

Resultados e Discussão

Os compostos, após otimização estrutural com o campo de força MMFF (PC Spartan Pro,

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Wavefunction Inc.) foram atracados por meio do programa GOLD (CCDC Ltd.) na estrutura cristalográfica da TR (código 1BZL no PDB)³. Os resíduos a 20 Å do substrato co-cristalizado (tripanotona) foram usados para a montagem do sítio ativo. Após o atracamento, as conformações com os melhores valores de "fitness" (GoldScore) foram selecionadas para a predição de cerca de 20 descritores (programa SILVER, CCDC Ltd.). A melhor correlação obtida levou à equação:

$$\ln IC_{50} = c_1 D_{VDW} + c_2 D_{HYD} + c_3 D_{AH} + c_4$$

onde D_{VDW} é a contribuição em interações de van de Waals ligante/proteína, D_{HYD} o número de átomos hidrofóbicos do ligante acessíveis ao solvente, D_{AH} o número de aceptores de ligação hidrogênio do ligante e os coeficientes c_1 - c_4 são obtidos ajustando-se a equação aos valores experimentais de IC_{50} ^{1,2}. Os valores de atividade calculada pela equação apresentam boa correlação ($R = 0,906$) com os dados experimentais (fig. 1).

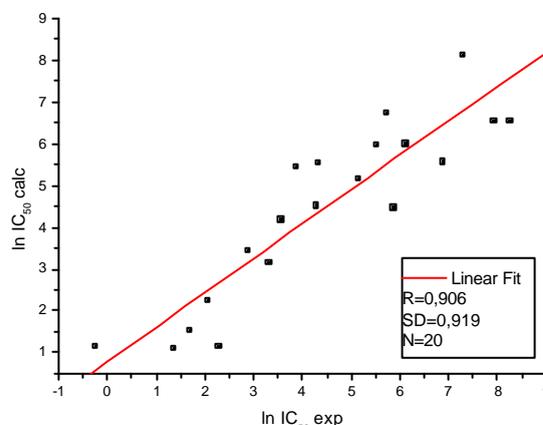


Figura 1. $\ln(IC_{50})$ calculado X $\ln(IC_{50})$ experimental

Conclusões

A correlação obtida através do uso da técnica de atracamento molecular e análise de descritores dos complexos enzima/inibidores mostrou que os fatores mais importantes previstos na interação incluem a energia de van der Waals, as interações hidrofóbicas e a capacidade de receber ligações hidrogênio dos inibidores. Estas informações serão exploradas para a análise e melhoramento estrutural de inibidores da TR desenvolvidos por nosso grupo.

Agradecimentos

CNPq, Faperj, CAPES, LASSBio/UFRJ.

¹ Chan *et al. J. Med. Chem*, **1998**, 41, 148-156.

² Khan *et al. J. Med. Chem*, **2000**, 43, 3148-3156.

³ Bond *et al. Structure*, **1999**, v7, 1, 81-89.