

Estudo Quimiométrico de Compostos Fosforilados Análogos ao Substrato da Enzima GAPDH do *Trypanosoma cruzi*

Renato F. Freitas (PG)^{1*}, Josmar R. Rocha (PG)¹, Carlos A. Montanari (PQ)¹

¹Grupo de Química Medicinal de Produtos Naturais, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo *(renatoff@iqsc.usp.br)

Palavras Chave: Doença de Chagas, GAPDH, SAR.

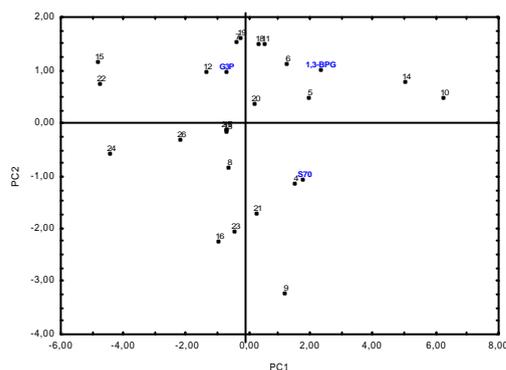
Introdução

Estima-se que a doença de Chagas afete cerca de 18 milhões de pessoas no continente americano. Contudo, apesar da ameaça a saúde pública imposta por esta doença, os fármacos disponíveis são ineficientes e provocam sérios efeitos colaterais. Assim, o desenvolvimento de novas classes de agentes tripanossomicidas é vista como uma necessidade imediata. A enzima gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (GAPDH) é um alvo atraente para o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos contra o *Trypanosoma cruzi* (o causador da doença de Chagas). Essa enzima exerce um papel essencial na glicólise, que tem sido descrita como a única forma de obtenção de energia pelo parasito.

Resultados e Discussão

Baseado na estrutura de um análogo (S70) do produto da reação da GAPDH, 1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG), cristalizado com a enzima GAPDH do *T. cruzi*¹, foi feita uma busca no banco de dados SuperDrug² por moléculas similares a este composto, encontrando-se 24. A esse conjunto foram adicionados também as estruturas das moléculas gliceraldeído 3-fosfato (G3P, substrato da enzima GAPDH) e 1,3-BPG. Em seguida foi realizada uma análise dos campos moleculares de interação (MIF) obtidos através do programa Almond, usando as sondas DRY (descreve interações hidrofóbicas), N1 (amida, descreve interações do tipo doador de ligação de hidrogênio) e O (oxigênio carbonílico, descreve interações do tipo receptor de ligação de hidrogênio). Uma análise quimiométrica dos descritores foi realizada usando a técnica de análise de componentes principais (PCA). As duas primeiras componentes da PCA (PC1 e PC2) descrevem 65,5 % da variância total. Na Figura 1 está o gráfico de escores de PC1 versus PC2. Pode-se observar nessa figura que em termos de PC1 há uma separação entre o G3P e o 1,3-BPG. Além disso, verifica-se que a molécula S70 e o próprio 1,3 BPG são reconhecidos da mesma forma pelo sítio ativo virtual (VRS). Outro resultado interessante é que as moléculas 7, 8, 13, 16, 17, 19, 23 e 25, de acordo com o modelo VRS são reconhecidas de modo muito similar ao G3P. Assim, essas moléculas podem ser

apontadas como possíveis candidatos para uma análise experimental. Analisando o peso (loading) das variáveis observa-se que a sonda DRY apresenta uma contribuição desprezível para o reconhecimento molecular dessas moléculas. Isso está de acordo com resultados obtidos previamente, os quais indicam que as interações hidrofílicas são dominantes no processo de reconhecimento de ligantes pelo sítio ativo da enzima GAPDH do tripanossomatídeo.



Fig

ura 1. Gráfico de escores PC1 versus PC2.

Conclusões

Nesse trabalho observou-se que a molécula S70 e a 1,3 BPG são reconhecidas da mesma forma pelo modelo VRS. Também, identificaram-se moléculas com potencial inibitório contra a GAPDH. Como o sítio ativo dessa enzima é predominantemente hidrofílico, a busca por novos inibidores deve levar em conta o processo pelo qual as moléculas são reconhecidas pelo sítio, avaliando principalmente as possibilidades de interações por doação e aceitação de ligações de hidrogênio.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES, CNPq.

¹ Ladame, S., Castilho, M. S., Silva, C. H., Denier, C., Hannaert, V., Perie, J., Oliva, G., Willson, M., *Eur.J.Biochem.*, **2003**, 270, 4574.

² Goede, A., Dunkel, M., Mester, N., Frömmel, C., Preissner, R., *Bioinformatics*, **2005**, 21, 1751.