

Relação Quantitativa Estrutura-Atividade Biológica de Derivados de Adenosina Inibidores da Enzima GAPDH de *Leishmania mexicana*

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

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

Palavras Chave: Leishmaniose, GAPDH, QSAR-3D.

Introdução

Enzimas que participam da via glicolítica de tripanossomatídeos são alvos interessantes para o planejamento de fármacos usados no tratamento das doenças causadas por esses parasitos. Isto porque tais organismos são altamente dependentes desta via metabólica para a produção da energia necessária para sua sobrevivência. A enzima gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (GAPDH) é uma enzima que tem papel essencial na síntese de ATP e, portanto, pode ser utilizada como alvo macromolecular na busca de moléculas capazes de agir contra os tripanossomatídeos. Neste trabalho, uma série de inibidores da enzima GAPDH de *Leishmania mexicana* (agente causador da Leishmaniose cutânea) foi utilizada para a construção de um modelo preditivo de Relação Quantitativa Estrutura Atividade (QSAR) baseado na Análise Comparativa de Campos Moleculares (CoMFA). O modelo gerado pode ser útil para o planejamento e otimização de moléculas inibidoras da enzima GAPDH de *L. mexicana*.

Resultados e Discussão

De uma série de 86 compostos derivados de adenosina (Figura 1) com atividade biológica contra a enzima GAPDH de *L. mexicana*, 64 moléculas foram selecionadas para compor o conjunto de treinamento baseado na diversidade química e distribuição dos valores de IC₅₀. Os 22 compostos restantes foram utilizados como conjunto teste do modelo construído. Outros 33 compostos com atividade contra outras GAPDHs homologas foram utilizados para testar o modelo e identificar sua utilidade na identificação de moléculas candidatas à inibição da GAPDH de *L. mexicana*.

As conformações moleculares foram geradas através do programa Omega com o método MMFF94s em um potencial dielétrico igual 78,4. Depois de alinhadas, as 5 primeiras conformações de menor energia e desvio quadrático médio (rmsd) entre as coordenadas maior que 2,0, foram utilizadas na

construção de 5 modelos distintos segundo a ordem de energia de cada conformação.



Figura 1. Estrutura molecular da adenosina.

Os 5 modelos gerados não mostraram comportamentos muito distintos com relação ao coeficientes de correlação R^2 e Q^2 (leave-one-out). O melhor modelo construído possui $R^2=0,914$ e $Q^2=0,737$ com a utilização de duas componentes principais que descrevem uma variância total dos dados de 84%.

Conclusões

O modelo QSAR obtido mostrou boa capacidade preditiva e oferece boa confiabilidade para predição de atividade de moléculas ainda não testadas contra a enzima GAPDH de *L. mexicana*.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES, CNPq.

¹ Aronov, A.M.; J. Med. Chem. 1998, 41, 4790.

² Bressi, J. C.; J. Med. Chem. 2001, 44, 2080.

³ Christophe, L.M.J.; et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 3605.