

# Identificação e Estudo de Modelagem Molecular de Novos Inibidores da Gliceraldeído-3-fosfato Desidrogenase de *Trypanosoma cruzi*

Aderson Zottis<sup>1\*</sup>(PG), Deise M. Borchhardt<sup>1</sup>(PG), Cleber A. Cechinel<sup>2</sup>(PG), Hélio G. Bonacorso<sup>2</sup>(PQ), Nilo Zanatta<sup>2</sup>(PQ), Marcos A. P. Martins<sup>2</sup>(PQ), Glaucius Oliva<sup>1</sup>(PQ), Adriano D. Andricopulo<sup>1</sup>(PQ) (zottisad@if.sc.usp.br)

<sup>1</sup>Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP

<sup>2</sup>Núcleo de Química de Heterociclos – NUQUIMHE, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

Palavras Chave: Doença de Chagas, GAPDH, screening bioquímico, IC<sub>50</sub>, SAR, docagem molecular.

## Introdução

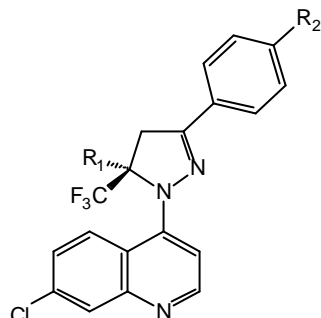
Diversos tratamentos foram sugeridos contra a Doença de Chagas, porém nenhum demonstrou eficácia até o momento, e fármacos atualmente utilizados são ineficientes na quimioterapia devido à toxicidade e ao aparecimento de cepas de *T. cruzi* resistentes. Isto demonstra a necessidade de novos agentes terapêuticos mais eficazes e seguros<sup>1</sup>.

A enzima Gliceraldeído-3-fosfato Desidrogenase (GAPDH), pertencente à via glicolítica deste parasita, é um alvo biológico atrativo para o desenvolvimento de novos quimioterápicos contra esta zoonose<sup>2</sup>.

## Resultados e Discussão

Um *screening* bioquímico extenso resultou na identificação de uma nova classe de inibidores da atividade enzimática da GAPDH (Figura 1).

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
OH	H
OH	F
OH	NO <sub>2</sub>
OH	Ph
H	H
H	F
H	Cl
H	OMe
H	NO <sub>2</sub>



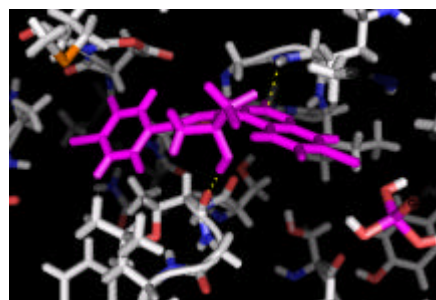
**Figura 1.** Estrutura química de alguns dos compostos identificados no *screening* bioquímico.

Posteriormente, foi obtida a potência relativa (IC<sub>50</sub>) para alguns dos compostos do conjunto em estudo (Tabela 1).

**Tabela 1.** Valores de IC<sub>50</sub> apresentados por dois dos compostos demonstrados na Figura 1.

Composto	IC <sub>50</sub> (μM)
R <sub>1</sub> = OH; R <sub>2</sub> = Ph	250
R <sub>1</sub> = OH; R <sub>2</sub> = NO <sub>2</sub>	190

A partir dos valores de IC<sub>50</sub>, foi conduzido um estudo de relação estrutura-atividade (SAR), identificando grupos que contribuem para o aumento da potência destas moléculas. Este resultado foi complementado com o processo de docagem molecular, visando identificar potenciais interações entre os inibidores e o sítio catalítico da GAPDH (Figura 2).



**Figura 2.** Resultado do processo de docagem molecular para um dos compostos estudados (coloração magenta).

## Conclusões

A identificação desta nova classe química de inibidores da GAPDH de *T. cruzi* foi de grande importância para a ampliação do conjunto de inibidores identificados até o momento.

A obtenção dos valores de IC<sub>50</sub> destes inibidores permitiu um estudo mais aprofundado de relação estrutura-atividade inibitória.

Informações relevantes foram obtidas com o processo de docagem molecular, a partir das quais serão propostas novas modificações estruturais químicas que possam contribuir para um aumento de potência e seletividade destas moléculas.

## Agradecimentos

CNPq, FAPESP.

<sup>1</sup> Barret, M. P. Mottram, J. C.; Coombs, G. H. *Trends Microbiol.* **1999**, 7(2), 82

<sup>2</sup> Verlinde, C. L. M. J. *et al. Drug Resistance Updates.* **2001**, 4, 1.