

Estudo das Relações entre a Estrutura e Atividade de uma Classe de Inibidores da Principal Cisteína Protease de *Trypanosoma cruzi*

Rafael V. C. Guido (PG),^{1*} Gustavo H. G. Trossini (PG),² Marcelo S. Castilho (PQ),³ Glaucius Oliva (PQ),¹ Elizabeth I. Ferreira (PQ),² Adriano D. Andricopulo (PQ).¹ (*rvcguido@ifsc.usp.br)

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo; ²Laboratório de Planejamento e Síntese de Quimioterápicos Potenciais Contra Endemias Tropicais, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; ³Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia.

Palavras Chave: doença de Chagas, inibidores enzimáticos, planejamento de fármacos, QSAR

Introdução

A doença de Chagas, causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, é um dos problemas médico-sanitários mais importantes na América Latina. Os fármacos disponíveis para o tratamento da doença apresentam baixa eficácia e sérios efeitos colaterais que restringem seu uso. Diante deste panorama, torna-se fundamental o planejamento de agentes candidatos a novos quimioterápicos. A enzima cruzaina de *T. cruzi*, uma cisteína protease envolvida em estágios de desenvolvimento e diferenciação do parasita, foi selecionada como alvo molecular em nossos estudos. As importantes funções nos vários estágios do ciclo biológico do parasita fazem da cruzaina um excelente alvo macromolecular para o desenvolvimento de inibidores enzimáticos com elevado potencial de desenvolvimento clínico.¹ Técnicas em quimioinformática têm sido amplamente utilizadas com sucesso na descoberta e otimização de novas moléculas bioativas. No presente trabalho, estudos das relações quantitativas entre a estrutura e atividade (QSAR) foram conduzidos empregando-se os métodos holograma QSAR (HQSAR) e QSAR clássico, com objetivo de explorar as bases moleculares da modulação seletiva da enzima cruzaina de *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

Um conjunto treinamento de 45 inibidores (tiocarbonas e tiosemicarbonas) da enzima cruzaina de *T. cruzi* foi utilizado para os estudos de QSAR.¹ Os modelos de HQSAR foram desenvolvidos empregando-se o módulo disponível na plataforma SYBYL 7.3 (Tripos Inc., USA). Os modelos de QSAR clássico foram obtidos utilizando-se os programas DRAGON 5.4 (Taletto SRL, Milan, Italy), BuildQSAR e PIROUETTE 3.11 (Infometrix, Washington, USA). Valores de pIC_{50} ($-\log IC_{50}$, onde IC_{50} corresponde à concentração de inibidor requerida para reduzir em 50% a atividade enzimática) foram empregados como variável dependente na modelagem de QSAR. O melhor modelo de HQSAR ($q^2 = 0.75$; $r^2 = 0.96$) foi gerado com o fragmento de distinção: átomo (A), conectividade (C), quiralidade (Ch) e doador & aceptor (DA); com tamanho de fragmento 6-9. O melhor modelo de QSAR clássico ($q^2 = 0.72$;

$r^2 = 0.83$) foi obtido empregando-se 12 descritores topológicos (PW3, PiPC09, PiPC10, X5A, EEig03d, EEig02r, BELe4, BELe3, SEIgv, C-039, BELm3 e BEHp3) refinados a partir de uma lista inicial com cerca de 950 descritores. A estabilidade (consistência interna) dos modelos foi avaliada aplicando-se os métodos LOO (*leave-one-out*) e LMO (*leave-many-out*). A capacidade preditiva (validação externa) dos modelos foi avaliada através da predição da potência inibitória de um conjunto teste de 10 compostos que não foram considerados no conjunto treinamento para geração dos modelos. Os resultados indicam que os dois modelos apresentaram alta consistência interna e capacidade preditiva (HQSAR, $r^2_{pred} = 0.95$; QSAR clássico, $r^2_{pred} = 0.91$). A análise do mapa de contribuição de HQSAR integrada à análise dos descritores topológicos do QSAR clássico indica que a potência inibitória pode ser otimizada com a presença de grupos mais polarizáveis nas posições N4 e C5 adjacentes à porção tiosemicarbona (Figura 1).²

Figura 1. Mapa de contribuição de HQSAR.

Conclusões



A integração de métodos de QSAR revelou-se uma estratégia interessante para o estudo das bases moleculares dessa classe de inibidores da cruzaina de *T. cruzi*, os quais, combinados com ensaios de inibição enzimática em desenvolvimento em nosso laboratório, poderão contribuir na busca por novos inibidores para esta enzima.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

¹ Du, X.; Guo, C.; Hansell, E.; Doyle, P. S.; Caffrey, C. R.; Holler, T. P.; McKerrow, J. H.; Cohen, F. E., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2695.

² Guido R. V. C.; Trossini, G. H. G.; Castilho, M. S.; Oliva, G., Ferreira E. I.; Andricopulo A. D. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2008**, DOI: 10.1080/14756360701810322.