

Ensaio Virtual e Avaliação Bioquímica Preliminar de Novos Inibidores da Gliceraldeído-3-Fosfato Desidrogenase de *Trypanosoma cruzi*

Aderson Zottis (PG),* Glaucius Oliva (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)

(*zottisad@if.sc.usp.br)

Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo.

Palavras Chave: GAPDH, enzimas, modelagem molecular, inibidores.

Introdução

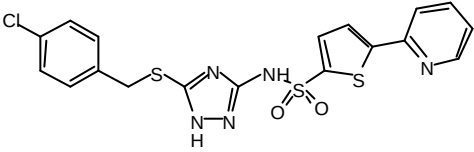
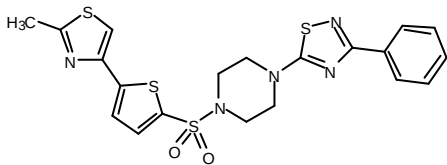
A doença de Chagas faz parte de um grupo importante de doenças negligenciadas. A doença é causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que 20 milhões de pessoas estão infectadas, a grande maioria na América Latina, ao passo que outras 100 milhões habitam áreas de risco de infecção, resultando em um total de cerca de 15 mil mortes por ano.¹ O tratamento desta doença tem se limitado a dois fármacos, nifurtimox e benznidazol, sendo que ambos apresentam sérios efeitos colaterais e não possuem eficácia, principalmente na fase crônica. Este panorama grave sugere fortemente a necessidade da descoberta de novos agentes para a quimioterapia da doença de Chagas. Um alvo macromolecular de grande importância explorado em nossos laboratórios na busca por novos antichagásicos candidatos a fármacos é a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH, E.C. 1.2.1.12) de *T. cruzi*.² Neste trabalho descrevemos a identificação de dois novos inibidores da GAPDH de *T. cruzi* com diversidade química e estrutural nova.

Resultados e Discussão

O ensaio virtual (do inglês, *virtual screening*) foi a estratégia empregada na identificação de novos inibidores da GAPDH. Resumidamente, uma pré-filtragem foi aplicada em uma base de dados de cerca de 100 mil compostos (extraída da ZINC), sendo os seguintes critérios observados: - massa molar entre 350 e 500; grupos doadores de ligação hidrogênio entre 0 e 5; grupos aceptores de ligação hidrogênio entre 0 e 10; cLog *P* entre 0 e 4, considerando-se apenas os átomos C, O, H, N, S, P, F, Cl, Br. Da base inicial, 25 mil compostos foram selecionados. Paralelamente, a estrutura cristalográfica do alvo foi preparada, neste caso, foi empregada a estrutura da GAPDH de *T. cruzi* código PDB 1QXS. Para o procedimento de docagem molecular foram utilizados os seguintes programas: GOLD, com as respectivas funções de ranqueamento GoldScore e ChemScore; e, FlexX,

com a sua função de ranqueamento FlexX. Após a etapa de docagem por consenso, onde as informações são cruzadas de forma a gerar uma classificação comum, foram selecionados os compostos mais promissores, que foram adquiridos comercialmente. Os ensaios cinéticos foram conduzidos com uma série de 15 compostos, sendo identificados dois novos inibidores da enzima-alvo (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados da avaliação de inibição enzimática em dose única de 200 μM dos dois compostos selecionados na etapa do ensaio virtual.

Estrutura do Composto	Inibição (%)
	65 ± 6
	83 ± 8

Conclusões

O ensaio virtual forneceu resultados de fundamental importância para a seleção de novos compostos inibidores da GAPDH de *T. cruzi*. Estudos cinéticos posteriores serão realizados para a avaliação do mecanismo de ação e determinação de potência destes inibidores.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹ Barret, M. P.; Burchmore, R. J. S.; Stich, A.; Lassari, J. O.; Frasch, A. C. e Cazzulo, J. J. *The Lancet*. **2003**, 362, 1469.

² Verlinde, C. L. M. J.; Hannaert, V.; Blonski, C.; Willson, M.; Périé, J. J.; Fothergill-Gilmore, L. A.; Oppendoes, F. R.; Gelb, M.H.; Hol, W. G. J. e Michels, P. A. M. *Drug Resist. Updat.* **2001**, 4 (1), 50.