

Estudos de QSAR 3D CoMFA de uma Classe de Inibidores da Nucleosídeo Hidrolase de Tripanosomatídeos

Rafael V. C. Guido (PQ)*, Ricardo N. Santos (IC), Glaucius Oliva (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)
*rvcguido@ifsc.usp.br

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP

Palavras Chave: Nucleosídeo hidrolase, tripanosomíases, QSAR 3D

Introdução

Tripanosomatídeos são protozoários que causam diversas doenças graves em humanos, como a doença de Chagas, doença do sono e leishmaniose. Os fármacos disponíveis para o tratamento dessas infecções possuem baixa eficácia e toxicidade elevada. A falta de tratamentos efetivos tem estimulado a busca por novos alvos moleculares e candidatos a fármacos mais seguros e eficazes. Nucleosídeos purinas são moléculas essenciais aos seres vivos, sendo obtidos através de dois mecanismos: (i) via de síntese *de novo*; e (ii) via de salvação. Os protozoários não possuem a via de síntese, dependendo exclusivamente da via de salvação de purinas para o seu desenvolvimento. Portanto, as enzimas envolvidas nesta via metabólica são alvos biológicos atrativos para o desenvolvimento de novos candidatos a agentes quimioterápicos. A enzima nucleosídeo hidrolase (NH),¹ que catalisa a hidrólise da ligação N-glicosídica dos nucleosídeos do tipo purinas e pirimidinas, é um alvo atrativo selecionado em nossos estudos. No presente trabalho, um conjunto de dados foi gerado para uma série de inibidores da NH de *Trypanosoma brucei*. Este conjunto foi alvo de estudos de QSAR 3D utilizando-se o método de análise comparativa dos campos moleculares (CoMFA).

Resultados e Discussão

O conjunto de dados construído consiste de 30 inibidores (análogos de iminoribitol) da NH de *T. brucei*. A propriedade biológica considerada foi a constante de inibição (K_i), com valores na faixa entre 2 mM e 3 nM (mais de 6 ordens de magnitude). Os compostos do conjunto de dados foram alinhados estruturalmente utilizando-se a conformação de mínima energia do inibidor de maior afinidade da série. Os campos estéreo e eletrostáticos foram definidos com o auxílio de uma sonda molecular (Csp^3 com carga +1). Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de QSAR CoMFA disponível na plataforma SYBYL 8.0 (Tripos Inc, USA). Para avaliação e otimização do modelo CoMFA, várias combinações foram consideradas através do processo de focagem da melhor região. O melhor modelo construído apresentou bons parâmetros estatísticos ($r^2 = 0,95$; $q^2 = 0,78$) (Figura 1). A consistência interna deste modelo foi avaliada aplicando-se os métodos LOO (*leave-one-out*) e LMO (*leave-many-out*). A capacidade preditiva (validação externa), por sua 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

vez, foi avaliada através da predição de valores de K_i de um conjunto teste de 6 compostos, que não foram considerados no conjunto treinamento durante a fase de construção dos modelos. Os resultados indicam que o modelo final apresenta alta consistência interna e substancial capacidade preditiva ($r^2_{pred} = 0,91$).

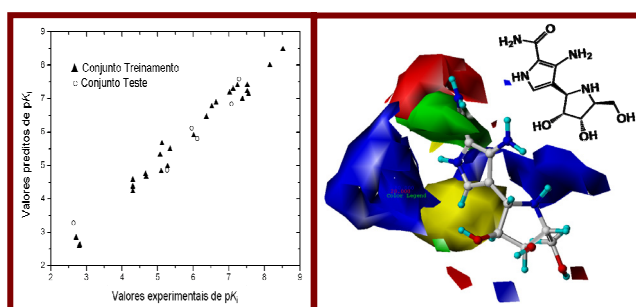


Figura 1. (Painel esquerdo) Valores de K_i preditos contra experimentais para o melhor modelo CoMFA. **(Painel direito)** Mapas de contorno CoMFA estereo e eletrostático (verde/amarelo e azul/vermelho, respectivamente) ao redor do inibidor de maior afinidade do conjunto de dados. Os contornos em azul e verde indicam contribuições positivas, enquanto os em vermelho e amarelo indicam contribuições negativas.

Os mapas de contorno CoMFA indicam as regiões ao redor da molécula do inibidor onde contribuições estéreo e eletrostáticas podem ser exploradas para otimização da propriedade biológica. (Figura 1). Por exemplo, substituintes volumosos e eletronegativos no grupo 2-amida e eletropositivos no N1 do anel pirrólico são favoráveis para o aumento da capacidade inibitória do composto.

Conclusões

A obtenção de um modelo CoMFA robusto e com alto poder preditivo é uma estratégia interessante para o estudo das bases moleculares envolvidas na afinidade relativa dessa classe de inibidores da NH de tripanosomatídeos. Esses resultados, combinados com síntese orgânica planejada e ensaios biológicos padronizados, poderão contribuir para o desenvolvimento de novos inibidores desta enzima alvo.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹ Parkin D.W., Limberg G., Tyler P.C., Furneaux R.H., Chen X.Y., Schramm V.L. Isozyme-specific transition state inhibitors for the trypanosomal nucleoside hydrolases. *Biochemistry*, 36, 3528-3534, 1997.