

Estudos quimiométricos com derivados de 4-tioxo-2-tiazolidina, inibidores da enzima Purina Nucleosídeo Fosforilase do *Schistosoma mansoni* (SmPNP).

Francielle Martins de Melo (IC)^{1*}, Humberto Fonseca de Freitas (IC)^{1*}, Odailson Santos Paz (IC)^{1*}, Marcelo S. Castilho (PQ)¹ Email: fran.m.melo@gmail.com

¹ LaBiMM- Laboratório de bioinformática e modelagem molecular Faculdade de Farmácia – UFBA

Palavras Chave: Purina Nucleosídeo Fosforilase, *Schistosoma mansoni*, descritores 3D.

Introdução

A esquistossomose é a segunda doença tropical de maior impacto em termos sócio-econômicos e de saúde pública, afetando aproximadamente 200 milhões de pessoas.¹ Os fármacos disponíveis para seu tratamento (oxamniquina, praziquantel e metrifonato) produzem efeitos colaterais sérios e se deparam com cepas resistentes.^{2,3} Esse cenário destaca a urgência em se desenvolver novos fármacos contra essa doença. A enzima PNP é um alvo terapêutico conhecido e muito explorado nesse sentido, pois o *Schistosoma mansoni* não possui a via *de novo* para a síntese de purinas.³ Derivados de 4-tioxo-2- tiazolidina são inibidores de SmPNP.⁴ Visando explorar as relações entre a estrutura química e a atividade biológica dessa classe de compostos, a provável conformação bioativa desses inibidores foi determinada e estudos quimiométricos, utilizando descritores 3D, realizados.

Resultados e Discussão

Derivados de 4-tioxo-2- tiazolidinas são inibidores competitivos de SmPMP.⁴ Por essa razão, visando determinar a conformação bioativa desses inibidores, 24 derivados, cujas atividades biológicas já eram conhecidas, foram sobrepostos na conformação bioativa de guanosina, no sítio ativo de SmPNP, utilizando como parâmetro de comparação volume e tipos de interação molecular, como disponível no programa ROCS (função COMBOSCORE). Dois coeficientes de distância foram utilizados nessa etapa: Tanimoto (T1) e Tversky (T2). Adicionalmente, os inibidores tiveram seu acoplamento molecular, no sítio ativo de SmPNP, simulado com o auxílio do programa GOLD 3.01 (G3). Parâmetros de busca padrão e exigência que os inibidores interagisse com GLU²⁰³ e ASN²⁴⁵ foram implementados durante a execução do programa. Os alinhamentos espaciais obtidos (Figura 1) foram empregados no cálculo de descritores 3D, disponíveis no programa DRAGON 5.5.

Afim de pré-selecionar descritores relacionados com a atividade biológica, somente aqueles com peso de Fisher > 0,30 foram utilizados nas análises subsequentes. A análise hierárquica de agrupamentos e análise de componentes principais não forneceu informações relevantes sobre o perfil de atividade dos compostos estudados, por outro

lado modelos classificatórios criados a partir de SIMCA forneceram resultados mais promissores

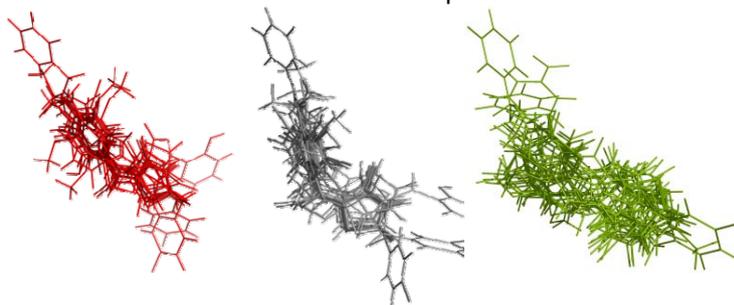


Figura 1. Alinhamentos espaciais utilizados no cálculo de descritores 3D. Representado: em vermelho, alinhamentos do Tanimoto; em cinza Tversky e em verde, Gold.

Tabela 1. Modelos classificatórios SIMCA para os 3 alinhamentos espaciais

Alinhamento	% de acerto* (ativos/inativos)	Distância interclasse
Tanimoto	83,3/100	3,13
Tversky	100/100	2,92
Gold	58,3/100	2,00

* Grupo Treino

Conclusão

Como uma regra geral, quanto maior a distância interclasse, melhor deve ser o poder preditivo do modelo. Nesse sentido, as conformações obtidas através do programa ROCS fornecem modelos mais robustos que a conformação proveniente do acoplamento molecular. Essa afirmação é corroborada pela predição correta de 100% dos compostos ativos e inativos do conjunto Teste quando se utiliza os modelos T1 e T2, enquanto o modelo G3 acerta 100% dos inativos, mas apenas 50% dos ativos.

Agradecimentos

FAPESB; CNPQ

¹WORLD HEALTH ORGANIZATION. Schistosomiasis: a major public health problem. WHO, 2008.

²Kindhauser, M.K. WHO, Geneva, 2003.

³Browska, A. et al. *Phar. Ther.* 2000, 88, 349-425..

⁴Postigo, M. M. Dissertação de mestrado - Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, 2008.