

Planejamento de Inibidores Baseado na Estrutura da Nucleosídeo Hidrolase de Tripanosomatídeos: Docagem Molecular e QSAR 3D

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, tais 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 novos fármacos. 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 e foi 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 modelagem molecular e de QSAR 3D (utilizando-se o métodos de análise comparativa dos índices de similaridade moleculares - CoMSIA).

Resultados e Discussão

O conjunto de dados selecionado consiste de 30 inibidores (análogos de iminoribitol) da NH de *T. brucei*.^{1,2} A propriedade biológica considerada foi a constante de inibição (K_i), com valores na faixa entre 2 mM e 3 nM (superior a 6 ordens de magnitude). Os compostos do conjunto de dados foram alinhados utilizando-se o modo de ligação no sítio ativo da enzima NH do parasita (PDB ID, 2MAS) gerado pelo programa Surflex.³ Os campos estéreos e eletrostáticos foram definidos com o auxílio de uma sonda molecular (Csp³ com carga +1). Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de QSAR-CoMSIA disponível na plataforma SYBYL 8.0 (Tripos Inc, USA). Para a avaliação e otimização do modelo, várias combinações foram consideradas através do processo de focagem da melhor região. Diferenças significativas na qualidade estatística foram observadas com a variação de parâmetros como o espaçamento da grade (0,5 - 2,0 Å). O melhor modelo gerado apresentou bons parâmetros estatísticos ($r^2 = 0,93$; $q^2 = 0,74$). 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) 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 geração dos modelos. Os resultados indicam que o modelo final apresenta alta consistência interna e substancial poder preditivo ($r^2_{pred} = 0,78$).

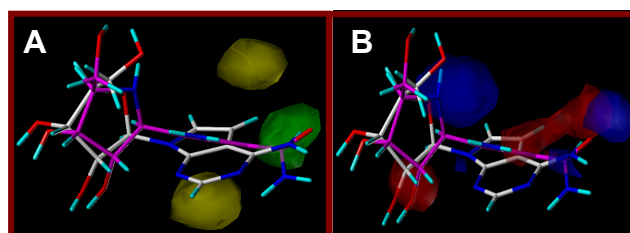


Figura 1. Mapas de contorno CoMSIA estéreo (A) e eletrostático (B) (verde/amarelo e azul/vermelho, respectivamente). Os contornos em azul e verde indicam contribuições positivas, enquanto os em vermelho e amarelo indicam contribuições negativas. Os inibidores representados referem-se ao de maior (magenta, $pK_i = 8,52$) e menor afinidade (branco, $pK_i = 2,64$).

Os mapas de contorno CoMSIA indicam as regiões ao redor da molécula do inibidor onde contribuições estéreas e eletrostáticas podem ser exploradas para otimização da propriedade biológica. (Figura 1). Por exemplo, substituintes eletronegativos no grupo 2-amida e eletropositivos no N1 do anel pirrólico são favoráveis para o aumento da afinidade, enquanto a presença de substituintes volumosos, como a pirrolopirimidina, são desfavoráveis para a afinidade de ligação.

Conclusões

A integração de métodos de planejamento baseado na estrutura do receptor permitiu a obtenção de um modelo robusto de QSAR-CoMSIA, com apreciável poder preditivo para novos compostos estruturalmente relacionados. Além disso, o modelo é útil na compreensão das bases moleculares envolvidas no processo de ligação dessa série de inibidores da NH de tripanosomatídeos. Esses resultados são importantes para trabalhos futuros de planejamento de química medicinal, podendo contribuir de forma efetiva no planejamento e desenvolvimento de novos inibidores da enzima alvo do parasita.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹ Parkin D.W., Limberg G., Tyler P.C., Furneaux R.H., Chen X.Y., Schramm V.L. *Biochemistry*, 36, 3528-3534, 1997.

² Miles R.W., Tyler P.C., Evans G.B., Parkin D.W., Schramm V.L. *Biochemistry*, 38, 13147-13154, 1999.

³ Jain A.N. *J. Med. Chem.*, 46, 499-511, 2003.