

## Estudos de modelagem molecular de novos análogos de glutamina inibidores potenciais de glicosamina-6-fosfato sintase

Thais Horta Álvares da Silva<sup>1\*</sup>(PQ), Márcia da Silva<sup>2</sup>(PQ), Juliana Maria de Alvarenga<sup>1</sup>(IC), Anna Paola Butera<sup>1</sup>(PG), Stefânia Neiva Lavorato<sup>1</sup>(IC), Ricardo José Alves<sup>1</sup>(PQ)

<sup>1</sup>Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>2</sup>Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista. [thais@farmacia.ufmg.br](mailto:thais@farmacia.ufmg.br)

Palavras Chave: glicosamina-6-fosfato sintase, análogos de glutamina, antifúngico, docking.

### Introdução

A enzima glicosamina-6-fosfato sintase (GlmS), que está envolvida na síntese da parede celular dos fungos e é responsável pela primeira etapa da síntese da quitina - a transformação da D-frutose-6-fosfato em D-glicosamina-6-fosfato, vem sendo estudada como alvo molecular para agentes antifúngicos. Neste trabalho, o FMDP, um análogo de glutamina, inibidor do domínio glutaminase da GlmS, foi usado como protótipo para o planejamento de 16 análogos ftalimídicos de glutamina (Tabela 1). O FMDP, apesar de apresentar uma boa atividade inibitória sobre a GlmS, não apresenta atividade antifúngica significativa, por não ter acesso ao ambiente intracelular<sup>1</sup>, em função de seu baixo valor de log P. Com o objetivo de avaliar os análogos propostos frente à GlmS foram realizados experimentos de *docking* (ancoragem molecular) utilizando o programa AUTODOCK<sup>2</sup>.

### Resultados e Discussão

Nos experimentos de *docking* foram previstas as conformações de interação do inibidor flexível à macromolécula alvo, mantida rígida, utilizando o algoritmo genético Lamarckiano para a busca conformacional<sup>1</sup> (Tabela 1). Analisaram-se as interações químicas da conformação energeticamente mais estável de cada ligante no sítio ativo da GlmS. Os análogos propostos apresentaram os grupos amino e carboxilato ocupando posição superposta à do glutamato cristalográfico. Os análogos **1** e **3-16** ficaram posicionados no sítio ativo com um dos átomos de oxigênio carbonílicos do anel ftalimídico superposto ao oxigênio  $\gamma$  do glutamato cristalográfico, formando ligação de hidrogênio com NH-Cys1 e NH-Trp74 e o outro em ligação de hidrogênio com OH-Thr76. Com o aumento da cadeia (2, X=2) o oxigênio do anel ftalimídico fica em posição adequada à formação de ligação de hidrogênio com NH-Trp74 e NH-Cys1 e o anel aromático faz interações de van der Waals com Trp74. Em geral, o aumento da hidrofobicidade dos grupos substituintes na posição *orto* causam um aumento da afinidade pela GlmS,

provavelmente por estarem em posição adequada para interação de van der Waals com a cadeia lateral de Ile100.

**Tabela 1.** Resultados de estudos de docking frente à GlmS (código PDB 1XFF) ( $pK_i$  calculado em  $-\log \text{mol.l}^{-1}$ ), log P calculado para os compostos planejados, glutamato e FMDP.

inserir figura aqui

Composto	X	R	$pK_i$	log P
<b>1</b>	1	H	9,11	-0,06
<b>2</b>	2	H	9,21	-0,01
<b>3</b>	1	2-NO <sub>2</sub>	8,04	-2,04
<b>4</b>	1	2-Cl	9,16	0,46
<b>5</b>	1	2-Br	9,22	0,73
<b>6</b>	1	2-CN	9,22	-0,03
<b>7</b>	1	2-COOCH <sub>3</sub>	8,65	-0,43
<b>8</b>	1	2-OCH <sub>3</sub>	8,80	-0,32
<b>9</b>	1	2- <i>i</i> -propil	9,18	1,13
<b>10</b>	1	2-vinil	9,18	0,74
<b>11</b>	1	2-COOH	9,23	-0,36
<b>12</b>	1	2,3-benzo	9,26	0,94
<b>13</b>	1	2-ciclopentil	9,53	1,42
<b>14</b>	1	2-fenil	9,47	1,62
<b>15</b>	1	2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	9,10	0,20
<b>16</b>	1	2,3-di- <i>i</i> -propil	9,73	2,33
Glutamato	-	-	10,15	-0,90
FMDP	-	-	8,56	-1,60

### Conclusões

Todos os compostos planejados apresentam bom posicionamento e afinidade pela GlmS e merecem ser sintetizados.

### Agradecimentos

Ao CNPq e à FAPEMIG pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> Borowski E. *Il Fármaco* **2000**, 55, 206-208.

<sup>2</sup> Morris G. M. et al. *J. Comp. Chem.* **1998**, 19, 1639-1662.

