

## Estudos quantitativos de correlação estrutura-atividade de inibidores da adenosina quinase do *Toxoplasma gondii*

Daiana T. Mancini (PG), Teodorico C. Ramalho (PQ), Elaine F. F. da Cunha (PQ)\*  
elaine\_cunha@dqi.ufla.br.

Laboratório de Química Computacional, Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, Cx Postal 3037, 37200-000, Lavras, MG, Brasil.

Palavras Chave: adenosina quinase, *T. gondii*, QSAR.

### Introdução

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, comum a mamíferos e pássaros<sup>1</sup>. Diferente do seu hospedeiro humano, o *T. gondii* recupera precursores purinas a partir da adenosina quinase. Com a inibição da atividade dessa enzima, a rota de recuperação das purinas é interrompida, oferecendo assim, um potencial alvo quimioterápico para o tratamento da toxoplasmose.<sup>2,3</sup>

Os compostos benziltioinosina (BTI, Figura 1) são conhecidos na literatura como substratos para o parasita, mas não para adenosina quinase humana<sup>2,3</sup>. Então, este trabalho tem por objetivo desenvolver uma correlação quantitativa entre a estrutura e a atividade, de um conjunto de 41 compostos usando o método de QSAR-4D.

### Resultados e Discussão

Os compostos foram divididos em conjunto de treinamento e teste, otimizados e suas cargas parciais atômicas calculadas pelo semi-empírico AM1. Os átomos dos compostos, que irão ocupar cada célula cúbica da caixa, foram classificados e simulações de dinâmica molecular foram executadas para obter-se a amostragem conformacional. Definiram-se os alinhamentos e calcularam-se os descritores de ocupação da célula. A geração, evolução e validação dos modelos (equações) foram executadas pelas técnicas de algoritmos genéticos e mínimos quadrados parciais. Então, os melhores modelos foram selecionados e avaliados.

O melhor modelo de QSAR-4D obtido apresentou uma capacidade de 62 % para prever a atividade de um composto. No mapa de contorno da Figura 2, os descritores com coeficiente positivo estão apresentados por esferas de cor preta e correspondem às regiões na molécula onde a presença de substituinte (ex: polar, não polar, qualquer tipo, doador de ligação hidrogênio) aumenta a potência, enquanto que os descritores com coeficiente negativo, estão apresentados por esferas de cor cinza e correspondem às regiões na molécula onde a presença de substituinte reduz a potência.

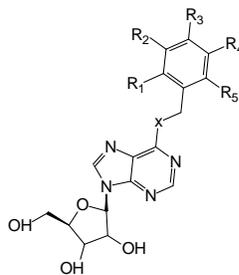
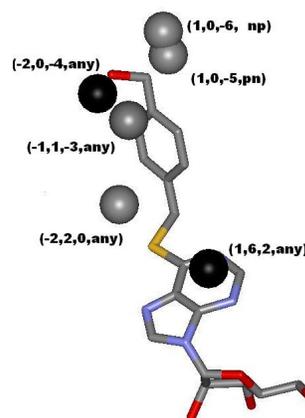


Figura 1. Estrutura química geral dos compostos BTI.

Figura 2. Representação gráfica dos descritores obtidos no modelo de QSAR. Os três números entre parênteses representam as coordenadas



cartesianas xyz e as letras entre parênteses os tipos de átomos (any = qualquer tipo de átomo ; np = átomos não polares; pn = polar negativo). Os descritores com sinal de coeficiente positivo estão representados em cor de preta e os com sinal negativo, em cinza.

### Conclusões

O mapa de contorno do modelo apresenta contribuições positivas e negativas para atividade biológica, que evidencia a importância de explorar as posições (1,0,-6, np) e (1,0,-5,pn) por substituintes aromáticos.

### Agradecimentos

DQI\_UFLA, CNPq, CAPES, FAPEMIG.

<sup>1</sup> Vikas, Y. ; Chung, K. C. ; et al. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1987-1996.

<sup>2</sup> Osmar N. Al Safarjalani, Reem H. Rais.; et al. *Biochemical Pharmacology*.**2008**, *76*, 958-966.

<sup>3</sup> Schumacher, M.A.; Scott, D.M.; et al. *J. Mol. Biol.* **2000**, *298*, 975.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.  
This page will not be added after purchasing Win2PDF.