

QSAR 3D e Modelagem Molecular Aplicados ao Desenvolvimento de Novos Inibidores da Aldolase de *Trypanosoma brucei*

Leonardo L. G. Ferreira (PG)^{*}, Otavio H. Thiemann (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)
**leonardo@ifsc.usp.br*

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

Palavras Chave: CoMFA, Aldolase, Tripanossomíase, Docagem

Introdução

O parasita *Trypanosoma brucei* é o agente causador da doença do sono. Os fármacos utilizados atualmente apresentam efeitos colaterais graves e, recentemente, cepas resistentes têm sido identificadas. A aldolase é uma das enzimas glicolíticas que podem ser exploradas no desenvolvimento de novos agentes anti-parasitários. Embora os resíduos do sítio ativo sejam altamente conservados nas enzimas da classe I, a aldolase é essencial no controle do fluxo glicolítico no parasita, porém, no eritrócito, a inibição da enzima não provoca nenhum efeito sobre a glicólise.¹ Neste contexto, foi empregada uma estratégia que explora a integração de métodos de QSAR 3D e de docagem molecular para uma série de inibidores da aldolase, com o objetivo de identificar características químicas que possam levar a inibidores mais potentes e seletivos.

Resultados e Discussão

Uma série de 38 inibidores da aldolase, pertencentes à classe dos monoglicolatos e glicolamidos de alquila foram obtidos a partir da literatura, com valores de K_i para a aldolase, que avriam entre 5×10^{-2} M e $5,5 \times 10^{-5}$ M (fator de potência de 1000 vezes). A interface SYBYL 8.0 foi utilizada para construir o modelo CoMFA.² Um subconjunto de 30 moléculas foi utilizado como série treinamento para gerar o modelo, o qual foi empregado na predição da afinidade de um conjunto teste de 8 moléculas. Com valores de $q^2 = 0,76$ e $r^2 = 0,95$, o modelo apresentou alta consistência interna e externa, demonstrando alta capacidade de predição, dentro da diversidade química considerada. Para o processo de alinhamento estrutural, foi utilizado o método de docagem molecular dos inibidores no sítio ativo da enzima (PDB ID 1F2J), empregando-se o programa GOLD 5.0. A conformação das moléculas na cavidade de interação da proteína foi capaz de reproduzir as principais interações enzima-inibidor descritas experimentalmente. Este resultado se

torna mais relevante, à medida que o mapa de contorno gerado pelo modelo, sugere modificações complementares ao ambiente químico altamente polar encontrado no sítio ativo da enzima. Regiões em verde indicam modificações por grupos volumosos. O vermelho indica que grupos eletronegativos devem ser adicionados naquela região, enquanto que o azul sugere substituições por grupos eletropositivos (Figura 1). Substituições por grupos volumosos próximos a um dos grupos fosfato é uma possibilidade atraente à medida que nesta região do sítio ativo há uma sub-cavidade que pode ser ocupada. O mapa também sugere substituições por grupos eletropositivos e eletronegativos em algumas regiões da molécula.

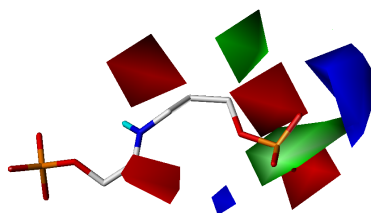


Figura 1. Mapa de contorno CoMFA, indicando regiões onde modificações podem levar a um aumento da afinidade dos inibidores pela enzima.

Conclusões

A interpretação dos modelos CoMFA, principalmente em relação a sua capacidade de predição e seu mapa de contorno, aliados aos dados estruturais disponíveis para a enzima, forneceram informações valiosas para a identificação de requerimentos estruturais importantes para o reconhecimento enzima-inibidor, e, portanto, para o planejamento de compostos mais potentes frente à aldolase.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP

¹ Gefflaut, T., Blonski, C., Perié, J., Willson, M. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **1995**, *63*, 301

² Guido, R.V.C.; Oliva, G.; Andricopulo, A.D. *Curr. Med. Chem.*, **2008**, *15*, 37.