

## Planejamento de bioisósteros de flavonóides como inibidores da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase de *Trypanosoma cruzi*.

Ricardo R. Goulart<sup>1\*</sup> (PG), Igor M. Prokopczyk<sup>1</sup> (PG), Carlos A. Montanari<sup>1</sup> (PQ).

\*ricardogoulart@iqsc.usp.br

<sup>1</sup> Grupo de Estudos em Química Medicinal de Produtos Naturais (NEQUIMED-PN) - Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo – Av. Trabalhador São Carlense, 400 CP 780, CEP 13560-970, São Carlos-SP, Brasil.

Palavras Chave: Bioisósteros, Flavonóides, GAPDH, *Trypanosoma cruzi*.

### Introdução

A doença de Chagas é causada pelo parasito tripanossomatídeo *Trypanosoma cruzi*. Essa doença é endêmica na América Latina, afetando cerca de 10 milhões de indivíduos, sendo que mais de 25 milhões de pessoas estão sob risco de infecção.<sup>1</sup> Os fármacos utilizados na terapêutica contra essa doença apresentam sérios efeitos adversos e eficácia apenas durante a fase aguda da doença. A enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) de *Trypanosoma cruzi* é um alvo interessante para o planejamento de fármacos, pois tripanossomatídeos apresentam alta dependência da via glicolítica para obter energia. Existem vários flavonóides que são inibidores conhecidos da GAPDH, destacando-se o tilirosídeo que a inibe com valor de IC<sub>50</sub> = 46 μM.<sup>2</sup> O objetivo deste trabalho foi buscar por inibidores da GAPDH de *T. cruzi* realizando docagem molecular de uma coleção de bioisósteros de flavonóides.

### Resultados e Discussão

Foi construída uma coleção virtual de compostos bioisostéricos do flavonóide tilirosídeo através do programa BROOD. Foram buscados fragmentos que sejam bioisósteros do grupo flavona do tilirosídeo (Figura 1), gerando uma coleção de compostos.

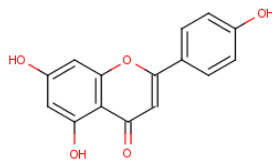


Figura 1. Estrutura química do grupo flavona

Essa coleção foi usada para a busca de compostos comerciais, e depois de construída foi submetida a uma filtragem molecular usando o programa FILTER com objetivo de eliminar compostos que não apresentassem características fármaco-similares. Foram geradas as estruturas 3D pelo programa OMEGA. Para a docagem molecular, foi utilizada a estrutura cristalográfica da GAPDH de *T. cruzi* obtida do PDB sob o código 1QXS.<sup>3</sup> As moléculas 34<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

do banco virtual e a enzima foram preparadas utilizando o pacote de programas Maestro. A docagem molecular foi realizada pelo programa GLIDE v. 5.5 no seu modo de precisão padrão. Foi feita uma inspeção visual das moléculas mais bem pontuadas, e foi observada uma alta complementaridade dos compostos com o sítio catalítico da GAPDH. A figura 2a mostra a pose de um dos bioisósteros que apresentaram alta pontuação e eficiência do ligante teórica. Essa molécula interagiu com o sítio por meio de cinco ligações de hidrogênio e apresentou alta complementaridade com o mesmo.

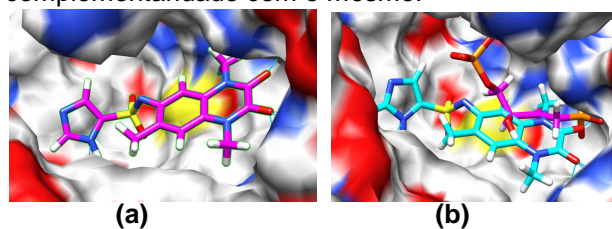


Figura 2. (a) Pose de um bioisóster de flavonóide que interagiu no sítio onde se liga o G3P de modo a ocupar a região onde se situa a cisteína catalítica (amarelo). (b) Sobreposição entre o ligante co-cristalizado (magenta) e o bioisóster (ciano)

### Conclusões

A utilização de bioisósteros de flavonóides mostra-se como uma alternativa na seleção de compostos tripanossomicidas. Estudos *in silico* mostram que os compostos selecionados apresentam alta complementaridade com a enzima alvo, realizando interações importantes para uma possível atividade inibitória.

### Agradecimentos

FAPESP (Processo 2009/12476-4), CAPES, CNPQ, SCHORÖDINGER.

<sup>1</sup> Chagas disease (American trypanosomiasis). Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>. Acesso em 25: jan. 2011.

<sup>2</sup> Freitas, R. F.; Prokopczyk, I. M.; Zottis, A.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D.; Trevisan, M. T. S.; Vilegas, W.; Silva, M. G. V.; Montanari, C. A. *Bioorg. and Med. Chem.* **2009**, *17*, 2476.

<sup>3</sup> Ladame, S.; Castilho, M. S.; Silva, C.H.T.P.; Denier, C.; Hannaert, V.; Perie, J.; Oliva, G.; Wilson, M. *Eur. J. Biochem.* **2003**, *90*, 2355.