

Ribose 5-Fosfato Isomerase: o Alvo de Novas Fosforilidrazonas Ativas contra o Protozoário *Trypanosoma cruzi*?

Marcus Vinicius Hungaro Faria (IC), Leticia S. Zampirolli (PG), João Batista Neves DaCosta (PQ), Carlos Mauricio R. Sant'Anna (PQ)*. (santanna@ufrj.br)

Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, CEP 23890-000, Seropédica, RJ.

Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*, fosforilidrazonas, ribose 5-fosfato isomerase, docking.

Introdução

Uma série de novas dialquilfosforilidrazonas (DAF, figura 1) obtidas por nosso grupo foram avaliadas quanto à inibição de proliferação do protozoário *Trypanosoma cruzi*.¹ A série mostrou-se ativa, com inibição da proliferação das formas epimastigotas entre 59 e 99%, na concentração de 50 μ M. O mecanismo de ação é desconhecido, mas a presença do grupo P(O)NHR(OR')₂ nestas moléculas sugere que a atividade esteja associada à inibição de enzimas que tenham substratos com o grupo P(O)OR(OR')₂, como, por exemplo, a ribose 5-fosfato isomerase (Rpi, E.C. 5.3.1.6). A Rpi é uma aldose-cetose isomerase que catalisa a conversão da *D*-ribose 5-fosfato (R5P) em *D*-ribulose 5-fosfato, uma reação essencial para o parasito.

Comp	R ₁	R ₂	R ₃
1	i-Bu	H	H
2	i-Bu	Me	H
3	i-Bu	n-Bu	H
4	i-Bu	CH ₂ Ph	H
5	i-Bu	H	Cl
6	i-Bu	C ₃ H ₅	H
7	i-Bu	C ₃ H ₆ Br	H
8	i-Bu	Me	Cl
9	n-Bu	CH ₂ Ph	H
10	n-Bu	H	H
11	n-Bu	Me	H
12	n-Bu	H	Cl
13	Et	CH ₂ Ph	H
14	Et	H	H
15	Et	n-Bu	H

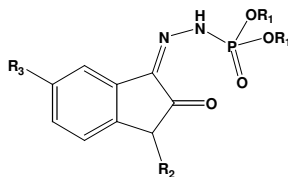


Figura 1. Fosforilidrazonas avaliadas neste estudo.

O objetivo deste trabalho é verificar por métodos teóricos a possibilidade das DAF's atuarem como inibidoras da enzima Rpi de *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

Este trabalho foi baseado na recente estrutura da Rpi de *T. cruzi*, que foi co-cristalizada com o ligante R5P (código 3K7S do PDB).² Resíduos incompletos foram corrigidos com o programa Deep View 3.7, seguindo-se uma minimização de energia com o campo de força GROMOS96. A estrutura é formada por 4 cadeias, cada uma contendo um molécula da R5P. O procedimento de "docking" das DAF's foi realizado em cada um dos sítios de interação, usando-se o programa Gold 4.1.1 (CCDC). Neste estudo foi usada a função de escore *GoldScore*.³ São gerados vários posicionamentos por meio de um algoritmo genético, que recebem um escore de aptidão, um número relativo. Quanto maior o escore, melhor a interação prevista. Os melhores valores obtidos estão na tabela 1. Os resultados apresentados mostram que os sítios ativos das quatro cadeias podem interagir favoravelmente com as DAF's, mas os sítios de interação preferenciais

são localizados nas cadeias B e C. Os três compostos previstos com as melhores interações neste sítio, **9**, **3** e **4**, apresentaram inibição de 99% da proliferação das formas epimastigotas de *T. cruzi*. Uma das razões da boa interação de **9** é a rede de ligações H com três resíduos de arginina do sítio ativo (fig. 2).

Tabela 1: escores de aptidão para as DAF's

Composto	Escore de aptidão (Goldscore)			
	Cadeia A	Cadeia B	Cadeia C	Cadeia D
1	33,9	58,7	63,8	38,0
2	29,1	55,5	47,7	24,0
3	34,8	69,5	36,2	-2,0
4	-27,8	65,9	47,2	-15,5
5	35,9	62,5	63,2	41,1
6	17,1	57,3	45,9	42,9
7	35,1	60,4	48,9	22,3
8	35,0	61,9	41,3	41,0
8	30,6	61,9	27,9	28,7
9	17,5	73,5	53,1	9,7
10	42,3	57,1	72,1	50,8
11	44,3	65,0	52,0	44,6
12	39,0	58,3	54,3	34,4
13	0,0	51,5	46,3	2,3
14	39,6	52,5	63,3	42,3
15	11,9	65,3	45,9	20,0
Média	27,1	60,8	50,9	27,0

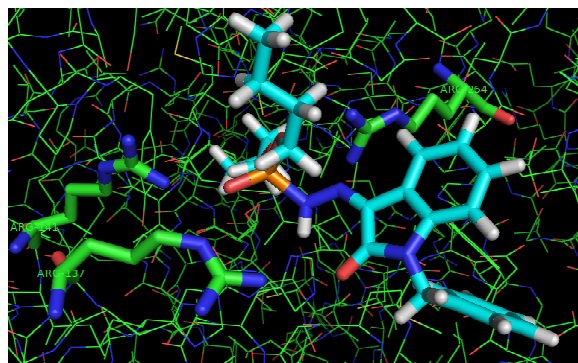


Figura 2. Composto 9 no sítio da cadeia B da Rpi.

Conclusões

Os estudos de "docking" das DAF's na Rpi de *Trypanosoma cruzi* mostraram que essencialmente todas as estruturas interagem favoravelmente nos sítios ativos da enzima, o que está de acordo com os dados de atividade disponíveis. Estudos estão em andamento para propor modificações estruturais que possam otimizar a atividade observada.

Agradecimentos

Faperj, CAPES, CNPq, INCT-INOFAR.

¹ Zampirolli, L. S. Dissertação de Mestrado, UFRJ, 2009.

² Holmes, M. et al., *Acta Cryst.* 2006, F62, 427.

³ Jones G. et al., *J Mol. Biol.* 1997, 267, 727.