

## Estudo de ancoramento molecular para avaliação do sítio de inibição da tripanotona redutase de *Leishmania amazonensis* por mesoiônicos

Catarina De Nigris Del Cistia<sup>1</sup> ([catarina@ufrj.br](mailto:catarina@ufrj.br)) (PQ)\*, Raquel F. Rodrigues<sup>2</sup> (PG), Leonor L. Leon<sup>2</sup> (PQ), Aurea Echevarria<sup>1</sup> (PQ), Carlos Mauricio R. Sant'Anna<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup> Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRJ.

<sup>2</sup> Fundação Oswaldo Cruz, Departamento de Imunologia, IOC/FIOCRUZ

Palavras Chave: *Leishmania amazonensis*, Tripanotona Redutase, Mesoiônicos, Ancoramento Molecular, FAD, NAD.

### Introdução

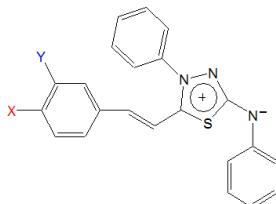
Compostos mesoiônicos constituem uma classe especial de heterociclos com ampla atividade biológica, incluindo antibacteriana, antifúngica e antineoplásica, com presença de cargas positivas e negativas, sugerindo forte interação com biomacromoléculas. Alguns destes compostos sintetizados por Echevarria *et al.*<sup>1</sup> foram testados contra *Leishmania amazonensis* (um dos problemas de saúde mais distribuídos pelo Brasil), com atividade reportada contra a enzima tri-panotona redutase (TR)<sup>2</sup>, dentre outras. O mecanismo de ação é desconhecido e, para elucidá-lo, fizemos neste trabalho um estudo de “docking” molecular destes compostos no sítio do substrato tripanotona (TP) e nos sítios dos cofatores FAD e NAD.

### Resultados e Discussão

Por não existir uma estrutura cristalográfica da TR de *L. amazonensis* disponível, a estrutura para este estudo foi feita através do método de modelagem por homologia<sup>3</sup> com o programa *Swiss PDB Viewer* (GlaxoSmithKline). O modelo escolhido foi a TR de *Crithidia fasciculata* (código PDB 1FEC)<sup>4</sup>, por análise feita com a ferramenta BLAST. Os derivados testados *in vivo* (figura 1) foram construídos e minimizados pelo método PM3 do programa Spartan 06 (Wavefunction) na forma neutra, pois os testes de atividade biológica e inibição enzimática foram realizados em pH  $\approx$  7,0.

**Figura 1.** Mesoiônicos testados neste estudo.

Comp.	X	Y
1	H	H
2	OCH <sub>3</sub>	H
3	NO <sub>2</sub>	H
4	H	OCH <sub>3</sub>



Os 4 compostos foram atracados aos sítios da TP, FAD e NAD, com o programa GOLD 4.0.1 (CCDC). Neste estudo foi usada a função de escore *ChemScore*<sup>5</sup>. 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, mostrando uma comparação entre os três sítios. Para a validação do processo, foi feito o “redocking” da TP, FAD e NAD, obtidos de estruturas cristalográficas.

**Tabela 1.** Escores de aptidão obtidos com a função de escore *ChemScore*.

Comp.	Sítio TP	Sítio FAD	Sítio NAD
1	29,31	29,52	33,54
2	29,90	27,92	32,76
3	33,00	29,76	36,52
4	28,71	27,35	31,93
TP	19,97	--	--
FAD	--	-10,80	--
NAD	--	--	-0,01

Nos 3 sítios, o composto 3 é previsto como o de melhor interação, por possuir os maiores escores de aptidão obtidos, até maiores que os obtidos no “redocking”. Nos testes realizados frente ao extrato da enzima de *L. amazonensis*, o composto 3 foi o mais ativo, inibindo 76% do consumo de NADPH comparado ao controle, confirmando o resultado teórico obtido.

### Conclusões

Conclui-se que a inibição da TR pelos compostos mesoiônicos estudados é possivelmente não-competitiva, pois a interação no sítio do NAD foi superior do que no sítio da TP. Resultados cinéticos preliminares confirmam a inibição não-competitiva da TR. O atracamento molecular demonstrou o composto 3 como mais ativo, fato também de acordo com o experimental, o que indica o método como eficaz para o estudo da inibição da TR.

### Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES, FIOCRUZ

<sup>1</sup>Silva, E. *et al.* *Eur J Med Chem*, **2002**, *37*, 979.

<sup>2</sup>Castro-Pinto D. B. *et al.* *J Enzyme Inhib Med Chem*, **2004**, *19-1*, 57.

<sup>3</sup>Castro-Pinto *et al.* *Archives in Microbiology*, **2008**, *189-4*, 375.

<sup>4</sup>Strickland *et al.* *Acta Crystallographica Biological Crystallography*, **1995**, *51-3*, 334.

<sup>5</sup>Eldridge M. D. *et al.* *J. Comput-Aided Mol Des.* **1997**, *11*, 425-445.