

ESTUDO SEMI-EMPÍRICO DA INTERAÇÃO DE FOSFORILIDRAZONAS COM A HEXOCINASE DE *LEISHMANIA BRAZILIENSIS*

Lucas T. Barcellos¹ (IC), Carlos Mauricio R. Sant'Anna^{1*} (PQ)

*santanna@ufrj.br

¹ Departamento de Química, BR 465, km 7, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ

Palavras-chave: *Leishmania*, cálculo semi-empírico, hexocinase.

Abstract

Semi-empirical study of phosphoryl hydrazones interaction with *L. braziliensis* hexokinase. Application of molecular modeling and semi-empirical calculations to study the activity of leishmanicidal molecules.

Introdução

A leishmaniose é uma doença causada por protozoários parasitas pertencentes ao gênero *Leishmania*¹. A descoberta de fármacos eficazes e com menos efeitos colaterais possíveis pode trazer avanços ao combate desta doença. O grupo de síntese de organosfosforados da UFRRJ, em busca de compostos com atividade leishmanicida, sintetizou algumas moléculas que possuem atividade (IC₅₀) contra *L. braziliensis*². Como as moléculas estudadas contêm o grupo fosforamido (fig. 1), foi proposto algum tipo de competição entre estas moléculas e substratos de enzimas das vias das pentoses fosfatos e da glicólise, cujos substratos contêm grupos fosfato. Na ausência de informações experimentais sobre exatamente onde os compostos atuavam, usamos o método de docking reverso com enzimas destas vias do parasita para se definir a enzima mais provável para atuação dos compostos, que foi a hexocinase, a primeira enzima da via da glicólise². Neste resumo, apresentamos o refinamento deste estudo, através do uso de cálculos semi-empíricos, com 3 compostos da série original.

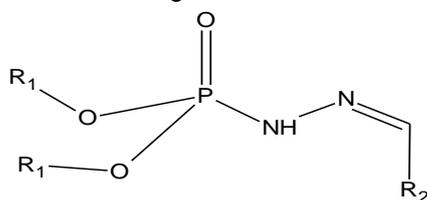


Figura 1. Estrutura geral das moléculas estudadas

Resultados e Discussão

Para determinação das melhores condições de cálculo, foram utilizadas seleções no sítio ativo dos complexos com um raio 15 Å a partir dos ligantes e empregaram-se no cálculo duas constantes dielétricas: uma correspondente à água ($\epsilon=78,4$) e outra ao interior de proteínas ($\epsilon=4$). A entalpia de interação (ΔH_{int}) representa a energia liberada ou

absorvida sob a forma de calor devido à formação do complexo proteína/ligante. Na tabela 1 estão os valores de ΔH_{int} , em kJ/mol, calculados para os compostos estudados com o método PM6³ do programa Mopac2012, com as diferentes constantes dielétricas:

Tabela 1. Entalpia de interação (kJ/mol) calculada com o método PM6

Lig. ²	R1	R2	$\epsilon=78,4$	$\epsilon=4$	IC ₅₀ (μM)
4m	sec-Bu	5-Br-3-piridil	171,9	-360,3	3.6 ± 0.3
4n	sec-Bu	2-Br-3-piridil	248,2	-264,1	5.2 ± 0.7
4o	sec-Bu	3,5-Cl-4-piridil	910,8	-411,9	0.03 ± 0.02

Conclusões

Os valores obtidos para a entalpia de interação com a constante dielétrica igual a da água não foram favoráveis, levando a resultados de ΔH_{int} positivos. Obtivemos valores favoráveis assumindo a constante dielétrica igual a 4 (meio proteico). Além disso, neste caso a ordem dos valores de ΔH_{int} acompanharam os resultados de atividade, mostrando que quanto mais favorável é ΔH_{int} , mais ativo é o composto.

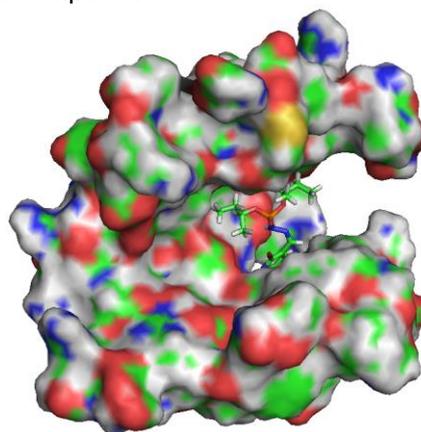


Figura 2. Imagem de superfície do complexo 4o gerada no PyMOL.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, Faperj.

¹ World Health Organization, WHO, <http://www.who.int/en/>, acessado em 26 de janeiro de 2015.

² MATTA, C. B. B., et al. E. J. Med. Chem. 2015, 101, 1.

³ STEWART, J. J. P., Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. J. Mol. Mod., v. 13, 1173, 2007.