

# APLICAÇÃO DA MODELAGEM MOLECULAR PARA O PLANEJAMENTO DE LEISHMANICIDAS POTENCIALMENTE MAIS SEGUROS

Bruno H. M. Mendes<sup>1</sup> (IC) & Carlos Mauricio R. Sant'Anna<sup>1\*</sup> (PQ)

\*santanna@ufrj.br

<sup>1</sup> UFRRJ, BR-465, Km 7 Seropédica-RJ Dep. de Química, instituto de ciências exatas.

Palavras Chave: Leishmanicida, hexocinase, dialquilfosforilidrazonas, Docking.

## Abstract

Application of molecular modeling for planning potentially safer antileishmanial for use in humans. This work presents molecular docking results applied to the study of selectivity of ligands, which were active against *L. braziliensis*.

## Introdução

A leishmaniose, causada pelo parasita do gênero *leishmania*, é uma das doenças denominadas negligenciadas. Colaboradores da UFRRJ desenvolveram uma série de ligantes do grupo das dialquilfosforilidrazonas (DAF), alguns dos quais apresentaram elevada atividade leishmanicida, tanto *in vivo* quanto *in vitro*<sup>1</sup>. Estudos feitos utilizando a metodologia de “docking” reverso com 15 enzimas do parasita *L. braziliensis*, indicaram a hexocinase (HC), a primeira enzima da via glicolítica, como alvo mais provável da ação das DAF.<sup>1</sup> Estruturas cristalográficas da HC de seres humanos foram utilizados, juntamente com um modelo de HC de *L. braziliensis*, com o objetivo de avaliar formas de aumentar a seletividade da série das DAF utilizando docking molecular, de forma a reduzir possíveis efeitos tóxicos pela ingestão desses compostos por pessoas contaminadas pelo parasita.

## Resultados e Discussão

As estruturas cristalográficas da HC humana foram encontradas no RCSB Protein Data Bank (PDB). Ao todo, sete estruturas que apresentavam boas resoluções foram escolhidas para serem analisadas. Em seguida, a HC de código PDB 1QHA<sup>2</sup> foi escolhida, por se tratar de um dímero com a melhor resolução dentre os sete (2,25 Å), para o estudo de *redocking* com o programa GOLD 5.2 (CCDC) com o intuito de avaliar os resultados de cada função de pontuação. Como todas as funções apresentaram bons resultados, equivalentes dentro da resolução do cristal, foi escolhida a função ChemPLP para o procedimento de *docking*, por ser considerada geralmente mais efetiva do que as outras funções pela confiabilidade na predição de poses e para triagem virtual<sup>3</sup>. As estruturas das DAF (Fig. 1) foram otimizadas com o método PM3, no programa Spartan'08 (Wavefunction, Inc.). O *docking* foi feito em triplicata, tendo sido calculado as médias das pontuações (Tabela 1). Os cálculos foram feitos nos

respectivos sítios de ATP da HC humana e do modelo da *L. braziliensis*, desenvolvido por nosso grupo<sup>1</sup>, por ser um sítio capaz de comportar e fazer possíveis interações com o grupo P(O)NHR(OR')<sub>2</sub> presentes nos ligantes (Figura 1).

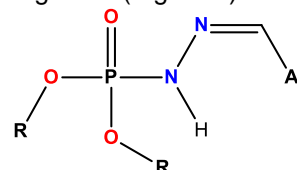


Figura 1: Estrutura principal das DAF

Tabela 1: Valores médios de pontuações obtidas (triplicata) no docking (ChemPLP)

DAF	R	Ar-	Médias (HC 1QHA)	Médias (HC L.b)
4a	Et	4-piridil	48,40	42,59
4b	Bu	4-piridil	58,99	53,09
4c	<i>iso</i> -Pr	4-piridil	49,65	43,80
4d	<i>iso</i> -Bu	4-piridil	54,42	43,83
4e	Et	3-piridil	51,13	42,10
4f	Bu	3-piridil	60,59	50,83
4g	<i>iso</i> -Pr	3-piridil	52,67	44,38
4h	<i>iso</i> -Bu	3-piridil	52,64	43,24
4i	Et	2-piridil	44,89	<b>48,42</b>
4j	Bu	2-piridil	53,22	52,36
4k	<i>iso</i> -Pr	2-piridil	48,00	<b>48,38</b>
4l	<i>iso</i> -Bu	2-piridil	47,38	<b>48,01</b>
4m	<i>sec</i> -Bu	5-Br-3-piridil	55,14	51,73
4n	<i>sec</i> -Bu	2-Br-3-piridil	55,57	47,19
4o	<i>sec</i> -Bu	3,5-Cl-4-piridil	54,66	49,81

## Conclusões

Os valores iniciais mostram que três dos quinze ligantes da série das dialquilfosforilidrazonas, 4i, 4k e 4l obtiveram melhor desempenho no modelo da *L. brasiliensis*, sendo candidatos mais promissores para o desenvolvimento de inibidores seletivos. Estudos utilizando cálculos semi-empíricos estão sendo feitos e permitirão avaliar detalhadamente as energias envolvidas na interação proteína-ligante.

## Agradecimentos

CNPq, CAPES, Faperj.

<sup>1</sup>MATTA, C. B. B., et al. E. J. Med. Chem. **2015**, 101, 1.

<sup>2</sup> BOLOGNESI, M., et al. Structure Nov. **1999**, 7, 1427.

<sup>3</sup> KORB, O., STÜTZLE, T., EXNER, T.E. J. Inf. Model. **2009**, 49, 84.