

R-27 Um Modelo Teórico Para a Determinação da Atividade de Amidinas Sobre a NO Sintase

Catarina De Nigris Del Cistia^{1,2} (PG), Carlos Mauricio R. Sant'Anna¹ (PQ), Aurea Echevarria¹ (PQ)

¹Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRRJ. santanna@ufrj.br

²Curso de Farmácia, Centro Universitário de Barra Mansa – UBM

Palavras-chave: amidinas, NO sintase, método semi-empírico

As amidinas constituem compostos extensamente estudados contra diversos males parasitários, dentre estes leishmanioses e tripanossomíases. Resultados obtidos por Genestra e colaboradores¹ mostraram que derivados da amidina são capazes de inibir a NO sintase (NOS) de *Leishmania amazonensis*. Estudos recentes de nosso grupo^{2,3} levaram ao desenvolvimento de um modelo teórico de correlação de energia livre, baseado em considerações sobre os termos que influenciam a atividade de inibidores enzimáticos⁴, capaz de prever a inibição da NO sintase por um conjunto de 4-oxo-pteridinas 6,7-dissubstituídas e de 4-oxo-5,6,7,8-tetraidropteridinas 5,6-dissubstituídas, sintetizadas por Kotsonis e colaboradores⁵. O modelo foi construído pela seleção dos resíduos de aminoácidos e moléculas de água situados a até 6 Å do inibidor co-cristalizado no sítio ativo da NOS, depositada no PDB (código 1DMJ)⁵. Os termos que influenciam a atividade de inibidores enzimáticos considerados permitiram propor uma equação que relacionou a constante de inibição enzimática (Ki) com a energia livre de solvatação (ΔG_{solv}), a entalpia de complexação (ΔH_{comp}), e o número de ligações do inibidor (N_{LR}), imobilizadas pela interação inibidor/enzima. Este mesmo modelo foi usado para o estudo de amidinas sintetizadas por nosso grupo. As amidinas foram desenhadas e complexadas ao sítio montado, e os complexos foram minimizados com o método PM3⁶ do programa Mopac 2002 (Fujitsu, Co.), mantendo-se fixos os átomos das ligações peptídicas. ΔH_{comp} foi calculado como a diferença entre o ΔH_f do complexo e o somatório do ΔH_f dos seus componentes separados. Os valores de ΔG_{solv} foram calculados com o método SM5.4 do programa PC Spartan Pro (Wavefunction, Inc.). Os valores de N_{LR} foram obtidos por inspeção visual dos complexos após minimização. A análise das amidinas através do modelo teórico construído anteriormente permitiu que novas estruturas pudessem ser propostas, algumas com atividades inibitórias em relação à NOS previstas similares e até superiores às amidinas originais.

¹Genestra, M. et al., *Nitric Oxide* **2003**, 8, 1.

²Del Cistia, C. N.; Sant'Anna, C. M. R., Livro de Resumos da 28ª RASBQ, **2005**, MD081.

³Del Cistia, C. N.; Sant'Anna, C. M. R., Livro de Resumos da 29ª RASBQ, **2006**, MD063

⁴Oliveira, F.G., Dissertação de Mestrado, IQ/UFRRJ **2005**.

⁵Kotsonis, P. et al., *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 49133.

⁶Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 209.