

## Introdução

A OMS estima que as infecções causadas por *G. lamblia* sejam a doença protozoária intestinal mais frequentemente relatada em todo o mundo. No entanto, um problema comum aos medicamentos usados no tratamento da giardíase diz respeito às linhagens resistentes.

Sendo assim, buscam-se novos fármacos capazes de combaterem as infecções causadas por *G. lamblia*, através da utilização de enzimas validadas e específicas do parasita. A enzima guanina fosforibosil transferase (GPRTase) é essencial para a produção de nucleotídeos no parasita, uma vez que os parasitas, diferentes dos humanos, são incapazes da síntese *de novo* de nucleotídeos.

O presente trabalho visa identificar novos inibidores da enzima GPRTase de *Giardia lamblia* que possuam eficácia e perfil farmacocinético adequado para serem usados no tratamento da giardíase.

## Materiais e Métodos

Primeiramente, estudou-se o sítio de ligação das enzimas GPRTase de *G. lamblia* e de sua homóloga humana, a hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (HGPRase). Em seguida, construiu-se um modelo farmacofórico (Figura 1) para se triar estruturas químicas no banco de dados da ZINC que possuam complementaridade com o sítio da GPRTase.

Ademais, realizou-se o processo de docagem molecular dessas estruturas utilizando o complexo cristalográfico da GPRTase em complexo com o inibidor do estado de transição, da enzima (PDB ID: 1DQN), por meio da utilização dos programas Glide e Gold, abrangendo as etapas de validação, docagem e docagem consensual. Por fim, realizou-se a predição das propriedades farmacocinéticas dos melhores ligantes através do programa Volsurf+.

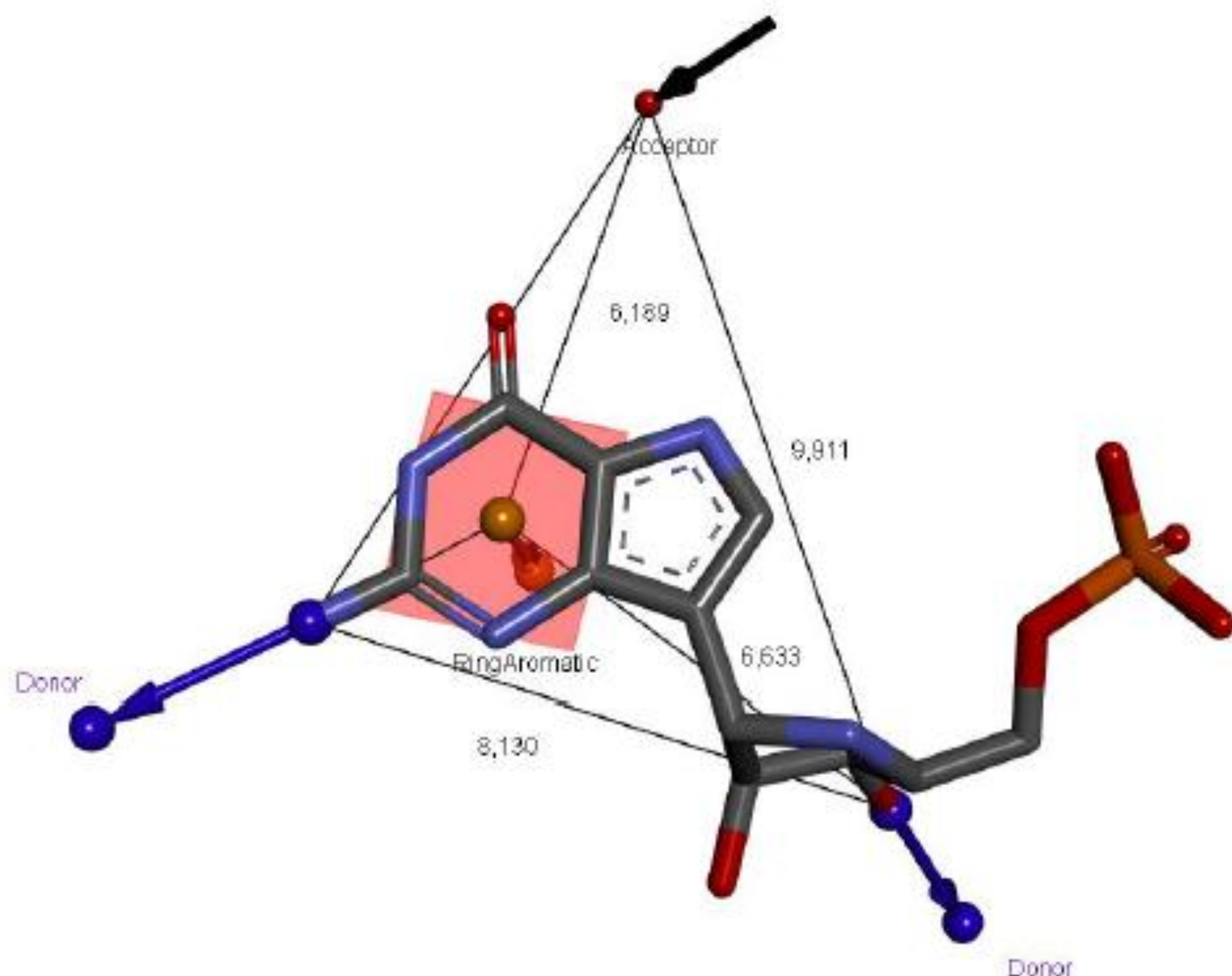


Figura 1 - Modelo farmacofórico adotado para triagem de compostos da ZINC.

## Resultados e Discussão

O estudo do sítio de ligação da enzima GPRTase demonstrou que as interações com os resíduos Trp180, Leu181, Asp187 parecem ser importantes para a especificidade da enzima. Além disso, a possibilidade de interação com Lys152 poderia aumentar a seletividade frente à GPRTase (Figura 2).

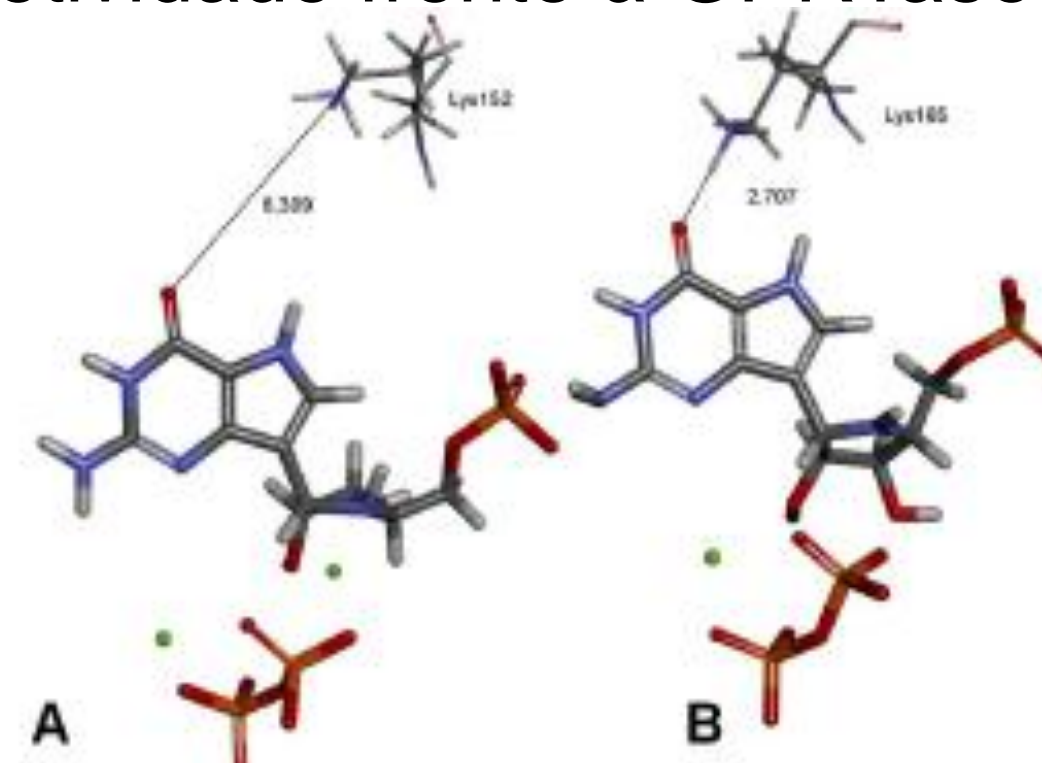


Figura 2 - **A)** Avaliação da distância entre ImuGP e o resíduo Lys152 (GPRTase); **B)** Avaliação da distância entre ImuGP e o resíduo Lys165 (HGPRase).

O modelo farmacofórico de quatro pontos resultou na obtenção de 1230 estruturas do banco de dados da ZINC. A docagem consensual utilizando Glide-Glidescore e Gold-GoldScore não apresentou consenso visual das poses.

Foram escolhidas 5 estruturas avaliadas pelo GoldScore (Figura 3) para predição farmacocinética, a qual demonstrou que os ligantes parecem não serem absorvidos pelo intestino e não ultrapassam a barreira hematoencefálica.

Nome	Estrutura química	CACO2	LogBB
ZINC77269479		-2,34	-4,66
ZINC77257212		-2,16	-3,48
ZINC67913696		-1,95	-4,19
ZINC67902474		-2,94	-4,13
ZINC38143554		-2,42	-4,41

Figura 3 - Valores dos descritores farmacocinéticos de absorvidade intestinal (CACO2) e de permeação da barreira hematoencefálica (LogBB) para os cinco compostos mais promissores.

## Conclusões

Não foi possível obter um consenso visual das poses, devido ao tamanho dos ligantes e número de ligações rotacionáveis.

Tendo em vista os resultados obtidos, novos procedimentos serão realizados visando o aumento do número de poses da docagem, docagem totalmente flexível e triagem virtual com nova base de dados através de novo modelo farmacofórico

## Agradecimentos