

## Estudos de *docking* envolvendo a Tripanotona Redutase de *Trypanosoma cruzi* (TcTR) e inibidores diaril sulfetos.

Clarissa M. S. Peralva (IC)<sup>1</sup>, Samuel S. da R. Pita (PQ)<sup>1\*</sup>

\*samuelrpita@gmail.com.

<sup>1</sup>Av. Barão de Jeremoabo, 147, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular (LaBiMM), Cidade Universitária, Ondina, CEP: 40170-115, Universidade Federal da Bahia- Salvador- BA- Brasil.

Palavras Chave: *Docking*, Modelagem Molecular, *Trypanosoma cruzi*, Tripanotona Redutase, Inibidores.

### Introdução

O *Trypanosoma cruzi* é o protozoário causador da doença de Chagas, que é endêmica na América do Sul e Central e cujos agentes quimioterápicos disponíveis são inadequados ao seu tratamento.<sup>1</sup> A enzima Tripanotona Redutase (TcTR) é considerada um alvo molecular validado para o desenvolvimento de fármacos contra este parasita<sup>1</sup>. A este respeito, uma série de derivados diaril sulfetos conjugados à mepacrina foram sintetizados e testados para a sua atividade inibidora contra a TcTR<sup>2</sup>. Os estudos de *docking* dos complexos TcTR-inibidores revelaram seu possível mecanismo de interação.

### Resultados e Discussão

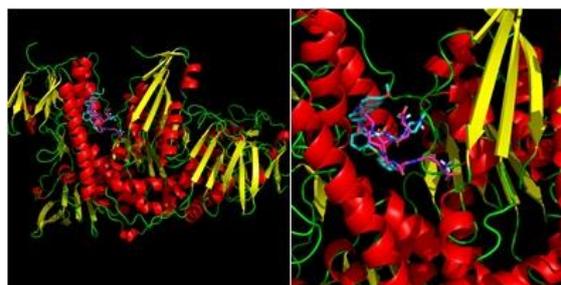
Nos estudos de *docking* utilizou-se como referência o complexo 1bzl<sup>3</sup> do *Protein Data Bank*. O programa Autodock4.2<sup>4</sup> classificou, de acordo com seus resultados de energia de interação (Kcal/mol), os compostos com maior atividade no sítio ativo da TcTR (Tab. 1).

**Tabela 1.** Atividade biológica e energias de interação dos derivados diaril sulfetos.

#	pKic <sup>4</sup> (M)	Energia interação (Kcal/mol)
27	5,14	-10.85
29	5,03	-11.30
30	5,03	-10.59
35	4,99	-11.16
32	4,95	-10.35

De acordo com a tabela 1, os compostos mais ativos apresentaram as melhores energias de interação, embora não tenham seguido completamente a ordem de atividade biológica.<sup>2</sup>

De modo a avaliar o modo de ligação destes inibidores diaril sulfetos, foram realizadas análises de suas interações no sítio da TR comparando-se com o substrato natural<sup>3</sup> (Fig. 1).



**Figura 1.** Estrutura da TcTR contendo no seu sítio ativo o ligante de referência (magenta) e o ligante mais ativo da série 27 (azul).

Os resultados de *docking* mostraram que tanto a reprodução do posicionamento correto quanto as principais interações entre a TcTR e seu substrato natural foram realizadas pelo derivado com maior atividade (27, Fig.1) o que justifica sua potente ação inibitória.<sup>4</sup>

Os outros derivados (29, 30, 35 e 32, Tab. 1) também apresentaram o mesmo comportamento que o derivado 27, i.e.: interagiram com os mesmos resíduos que o substrato natural na TcTR e na mesma posição.

### Conclusões

O estudo de *docking* dos derivados diaril sulfetos na TcTR permitiu avaliar as interações mais prevalentes de modo que estas sejam úteis para o desenvolvimento de inibidores mais potentes da TcTR.

### Agradecimentos

FAPESB (APP0072/2011, JCB0039/2013, RED 0008/2013), CAPES, CNPq.

<sup>1</sup>Coura, J. R.; Castro, S.; Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **2002**, *97*, 3.

<sup>2</sup>Eberle, C.; Burkhard, J. A.; Stump, B.; Kaiser, M.; Brun, R.; Krauth-Siegel, L.; Diederich, F.; *Chemmedchem*, **2009**, *4*, 2034.

<sup>3</sup>Bond, C. S.; Zhang, Y.; Berriman, M.; Cunningham, M. L.; Fairlamb, A. H.; Hunter, W. N.; *PubMed*, **1999**, *7*, 81.

<sup>4</sup>Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S. e Olson, A. J. J. *Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2791.