

Desenvolvimento de um modelo de predição da atividade inibitória da CYP51 do *Trypanosoma cruzi* por derivados imidazólicos

Larissa H. E. Castro¹ (PG), Marco Edilson F. Lima¹ (PQ), Carlos Mauricio R. Sant'Anna^{1*} (PQ)

*santanna@ufrj.br

¹Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Dep. de Química –ICE–Rod. BR 465, Km 7, Seropédica, RJ;

Palavras-chave: *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas, imidazóis, docking, semi-empírico.

Abstract

Development of a model to predict the inhibition activity of imidazole derivatives against *Trypanosoma cruzi* CYP51. Molecular modeling was used to create an activity prediction model, based on imidazole derivatives with activity against *T. cruzi*.

Introdução

O *Trypanosoma cruzi* é o parasito causador da doença de Chagas, uma doença tropical negligenciada. Os fármacos usados no tratamento desta doença são poucos e têm efeitos colaterais graves, implicando, assim, na busca por novos fármacos. A enzima esteroil 14 α -desmetilase¹ (CYP51) do *T. cruzi* pode ser inibida por compostos heterocíclicos capazes de se complexar com o átomo de ferro presente no grupo Heme da CYP51, acarretando na sua morte por afetar a integridade da membrana celular. Neste trabalho, utilizamos a modelagem molecular para analisar o perfil de inibição da CYP51 do *T. Cruzii* por uma série de imidazóis com atividade conhecida² e, dessa forma, obter uma função de predição para atividade inibitória determinada experimentalmente.

Resultados e Discussão

A série estudada é composta por 11 derivados imidazólicos (Fig.1), sintetizados seguindo metodologias clássicas, selecionados da literatura², variando-se a natureza das substituições no anel fenila e o átomo espaçador X. Os compostos têm atividade conhecida contra o parasito.

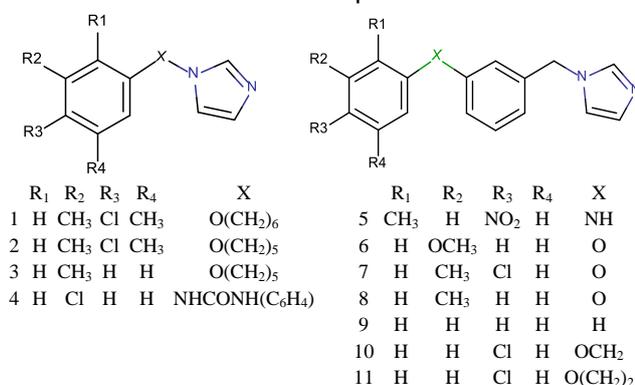


Figura 1. Estrutura usadas neste estudo.

O redocking do ligante 1-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)benzil)-1H-imidazol na estrutura da CYP51 de *T. cruzi*, (PDB: 4H6O) feito com o

programa GOLD 5.2 (CCDC), apontou que a função de melhor desempenho foi a ChemPLP (RMSD=0,574Å). Essa função foi usada no docking para definição das melhores estruturas dos complexos ligante/proteína. Essas estruturas foram usadas para o desenvolvimento de uma função para a determinação teórica dos valores de logEC₅₀ dos compostos imidazólicos, usando-se valores de ΔH_{int} (usando o método PM6⁽³⁾ do programa Mopac 2012), logP⁽⁴⁾ (usando o programa Spartan¹⁴ – Wavefunction, Inc.) e logP², que apresentou boa correlação com os dados experimentais de logEC₅₀ (r²=0,76).

Tabela 1. Pontuações* do docking com os imidazóis, ΔH_{int} , LogP e logEC₅₀ experimental e calculado.

Estrutura	ΔH_{int} (KJ/mol)	LogP	logEC ₅₀	
			experimental	calculado
1	-0,32	4,79	1,36	1,12
2	-11,05	4,38	0,40	0,90
3	-74,75	3,33	2,65	2,15
4	-110,45	3,32	2,66	2,86
5	-56,92	3,41	1,86	1,74
6	-70,95	2,76	2,22	2,71
7	-66,94	4,49	1,90	2,11
8	-116,74	3,45	2,52	2,90
9	-81,53	2,96	3,21	2,64
10	-56,76	4,10	1,62	1,65
11	-83,05	4,38	2,72	2,34

Conclusões

Utilizando a estrutura 3D da CYP51 de *T. cruzi*, foi possível estudar por docking, as interações com a série de imidazóis de atividade conhecida. Obtivemos uma função de correlação com os dados experimentais e temos como perspectiva fazer ajustes nessa função para que seja possível utilizá-la como uma ferramenta de previsão da atividade teórica de compostos inéditos, derivados da piperina, que serão preparados por nosso grupo.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, Faperj e PPGQ.

Alcazar-Fuoli, L. et al., *Steroids*, **2008**, 73, 339-347.

²Andrine, G. et al., *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2556-2567.

³Stewart, J. J. P., *J. Mol. Mod.* **2007**, 13, 1173-1213.

⁴Goshe. et al., *J. Comp. Chem.* **1988**, 9, 80.