

## Virtual Screening de Inibidores da Cruzaína

Alberto Malvezzi<sup>1</sup> (PG), Leandro de Rezende<sup>1</sup> (TQ), Antonia Tavares-do Amaral<sup>1</sup> (PQ)\*

1Depto de Química Fundamental, Instituto de Química, USP, SP, C.P. 06077;  
05513-970 São Paulo, Brasil.

\*atdamara@iq.usp.br

Palavras Chave: Cruzaína, Virtual Screening, Biblioteca virtual ZINC

### Introdução

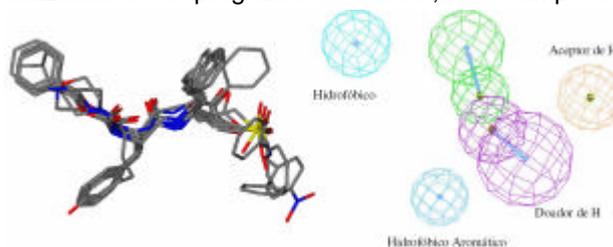
A cruzaína é uma cisteína protease envolvida tanto nos estágios de desenvolvimento e diferenciação do *Trypanosoma cruzi* (agente etiológico da doença de Chagas), bem como nas etapas de invasão e alteração da resposta imune do hospedeiro. Tais funções, importantes nos vários estágios do ciclo biológico do parasito, fazem da cruzaína um excelente alvo para inibidores específicos e irreversíveis<sup>1</sup>. O *virtual screening*<sup>2</sup> é a busca com o auxílio do computador por ligantes ou moléculas bioativas em bibliotecas virtuais de compostos e que visa reduzir o tempo e os custos envolvidos no planejamento de novos fármacos. Neste trabalho foram aplicadas diferentes estratégias de *virtual screening* com o objetivo de identificar novas classes de inibidores específicos da cruzaína.

### Resultados e Discussão

Partindo-se de um banco de dados virtual de moléculas (ZINC<sup>3</sup>, com 3.294.741 compostos), aplicou-se inicialmente uma série de filtros para a seleção de compostos *drug-like*, ou seja, com propriedades típicas de fármacos. O procedimento de filtragem foi realizado com o programa DBFILTER<sup>4</sup>. Foram selecionadas moléculas com as seguintes propriedades *drug-like*: peso molecular de 300 a 600; logP de -2 a 5; 2 a 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio, 2 a 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio, 3 a 8 átomos de nitrogênio somados aos de oxigênio; até 2 átomos de halogênios; até 4 anéis; anéis de até 8 membros; até 6 ligações com rotação livre; e cadeias alifáticas com até 2 grupos metilênicos. A aplicação destes filtros ao banco de dados ZINC reduziu o número de moléculas para 296.700, ou seja, uma redução de aproximadamente 90% do banco de dados original.

A seguir, criou-se, a partir de 10 ligantes extraídos dos complexos da cruzaína (1AIM; 1ME3; 1ME4; 1F29; 1EWM; 1EWO; 1F2A; 1F2B; 1F2C; 1UQ9) e alinhados pelo sítio ativo, um modelo farmacofórico de inibidores da cruzaína. Considerando-se que um modelo farmacofórico é o arranjo espacial de propriedades moleculares que promovem o reconhecimento e a ligação entre um ligante e seu receptor, o modelo farmacofórico gerado pelo

programa Catalyst<sup>5</sup>, foi utilizado para filtrar as moléculas *drug-like* selecionadas na etapa anterior. Foram selecionadas 3.349 moléculas pelo filtro do modelo farmacofórico, representando uma redução de aproximadamente 99%. As moléculas que passaram pelo filtro do modelo farmacofórico foram submetidas ao procedimento de *docking* no sítio ativo da cruzaína. O procedimento de *docking* foi realizado utilizando-se o programa Gold<sup>6</sup>. O procedimento de *docking* fornece uma predição do modo de ligação do complexo ligante-cruzaína e permite ranquear os ligantes em função do seu ajuste com o sítio ativo. Os ligantes apresentando maior ajuste com o sítio ativo da cruzaína foram examinados visualmente dentro da cavidade da enzima. Finalmente, os compostos cujos modos de ligação apresentaram maior complementaridade com o sítio ativo da cruzaína foram submetidos a seguir, a uma etapa de dinâmica molecular visando avaliar a estabilidade do complexo formado. A dinâmica foi executada pelo período de 3ns, a uma temperatura de 300K, utilizando-se o programa Gromacs<sup>7</sup>, e o campo de



força G43a1.

**Figura 1.** Representação do alinhamento dos ligantes da cruzaína e do modelo farmacofórico.

### Conclusões

O resultado do *virtual screening* elegeu, dentre as moléculas do banco de dados ZINC<sup>3</sup>, estruturas líder, para futuro desenvolvimento de inibidores específicos da cruzaína.

### Agradecimentos

FAPESP; PRP-USP, CAPES/DAAD/PROBRAL

1.Cazzulo, J. J., Stoka, V. e Turk, V. *Cur Pharm Design* **2001**, 7, 1143.

2. Klebe, G. *Perspectives in Drug Discovery and Design* **2000**, 20, VII.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

3. Irwin,J.J.; Shoichet,B.K., *J Comput Aid Mol Des*, **2002**, 16, 883.  
disponível em <http://blaster.docking.org/zinc/>; em 21 de Junho de 2005.
4. Comunicação pessoal
- 5.Catalyst © Accelrys Software Inc. San Diego, CA, USA
- 6 Verdonk,M.L. *et al.*, *Protein-Struct Funct Genet* **2003**,52,609.
- 7 Lindahl,E *et al.*, *Biochem Cell Biol*, **1998** 76, 153.