

Docking de aminoácidos glicosilados e glicopeptídeos sintéticos com *trans*-sialidase de *Trypanosoma cruzi* (TcTS)

Vanessa Leiria Campo¹ (PQ)*, Carlos H. T. P. da Silva¹ (PQ), Rob A. Field² (PQ), Ivone Carvalho¹ (PQ)
(vleiriacampo@yahoo.com.br)

1. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP. Av. do Café S/N, CEP 14040-903, Ribeirão Preto - SP, Brasil.

2 Department of Biological Chemistry, John Innes Centre, Colney Lane, Norwich, UK NR4 7UH.

Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi* *trans*-sialidase, simulações de docking, aminoácidos glicosilados, glicopeptídeos

Introdução

O parasita *T. cruzi* desenvolve uma enzima regulatória de superfície, denominada *trans*-sialidase (TcTS), envolvida nas interações entre célula do hospedeiro e parasita. *T. cruzi* é incapaz de sintetizar ácido siálico e, através da *trans*-sialidase, o parasita torna-se apto a transferi-lo de glicoconjugados do hospedeiro e incorporá-lo a moléculas de mucina-GPI, presentes na sua membrana plasmática¹. Considerando a heterogeneidade das moléculas de mucina de *T. cruzi*, os aminoácidos glicosilados aLacNAcThr **1** e βLacNAcThr **2**, e os glicopeptídeos NH₂(Thr)₂-(aLacNAc)-(Thr)₃-GlyOH **3** e NH₂(Thr)₂-(βLacNAc)-(Thr)₃-GlyOH **4** foram sintetizados como potenciais substratos aceptores da enzima TcTS². Desta forma, este trabalho apresenta as simulações de *docking* dos substratos **1**, **2**, **3** e **4** com o sítio acceptor de TcTS com o objetivo de se determinar as principais interações envolvidas na atividade de *trans*-glicosilação pela TcTS. Trata-se de um processo fundamental para o planejamento racional de possíveis inibidores desta enzima.

Resultados e Discussão

O complexo cristalográfico da enzima TcTS com lactose, selecionado do PDB (código 1MS9), foi escolhido para os cálculos de *docking* dos aceptores **1**, **2**, **3** e **4** no sítio acceptor de TcTS. Simulações de *docking* flexível foram realizadas utilizando o software GOLD 3.1.1³, sendo os cálculos preliminares de *docking* realizados com a molécula de lactose de forma a se reproduzir a orientação cristalográfica desta molécula no seu complexo original com TcTS. Subseqüentemente, procedimentos de *constrained docking* relacionados às três ligações de hidrogênio (hidroxilas 3-OH, 4-OH e 6-OH dos compostos investigados), originalmente observadas com os resíduos Asp59 e Glu362 no complexo lactose-TcTS, foram realizados com o objetivo de manter a conformação esperada da molécula de lactose, utilizada como uma base de comparação neste estudo. Os resultados de *docking* dos aceptores **1**, **2**, **3** e **4** no sítio acceptor de TcTS (Figura 1) mostraram

que todos os compostos foram capazes de estabelecer ligações de hidrogênio envolvendo os grupos

hidroxílicos 3-OH e 4-OH com o grupo carboxilato de Asp59, de forma semelhante à molécula de lactose, além de realizarem importantes interações adicionais, inexistentes no complexo lactose-TcTS, com outros resíduos, tais como, Arg311, Asn60 e Ser122 (sítio acceptor) e Arg35 (sítio doador).

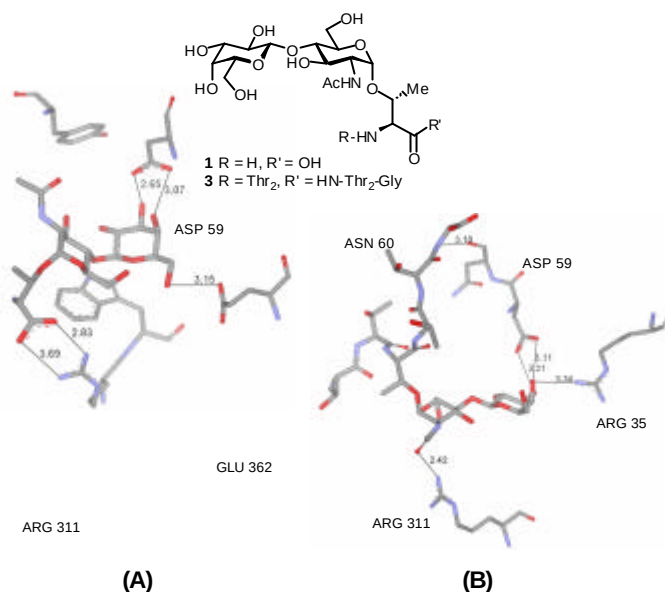


Figura 1. Docking dos aceptores aLacNAcThr **1** (A) e NH₂(Thr)₂-(aLacNAc)-(Thr)₃-GlyOH **4** (B) com o sítio acceptor de TcTS.

Conclusões

Os resultados de *docking* obtidos indicaram a unidade de galactose dos aceptores **1**, **2**, **3** e **4** como um requisito essencial para a atividade de *trans*-glicosilação, e sugeriram possíveis modificações moleculares a serem introduzidas nestas moléculas, aumentando as interações com o sítio acceptor e também explorando interações com o sítio doador de TcTS.

Agradecimentos

À FAPESP pelo suporte financeiro.

¹ Previato, L. M.; Previato, J.; Jones, C.; Xavier, M. T. and Travassos, L. R. *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 7241.

² Campo, V. L.; Carvalho, I.; Allman, S.; Davis, B. G.; Field, R. A. *Org. Biomol. Chem*, **2007**, 5, 2645.

³ Nissink, J. W. M.; Mung, C.; Hartshorn, M.; Verdonk, M. L.; Cole, J. C.; Taylor, R. *Proteins*, **2002**, 49, 457-471.