

Simulação Computacional aplicada ao estudo de complexos das enzimas Tripanotona e Glutathiona redutase com fenilpirazóis

Cristiane Cabral de Melo¹(PG)*, Mauricio Vega-Tei, Freitas³(PQ), Julio Zukerman-Schpector¹(PQ)

crisbrizoti@yahoo.com.br

¹LaCrEMM, Departamento de Química - UFSCar, São Carlos, Bauru, SP; ³CCM, Departamento de Tecnologia Farmacêutica

Palavras Chave: Doença de Chagas, Fenilpirazóis, Difração d

Introdução

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, constitui a sexta maior doença tropical negligenciada do mundo¹. Apesar do alto índice de ocorrência, até hoje não há um fármaco eficaz para o seu tratamento, o que torna necessário a busca racional por novos medicamentos. Os métodos de docking constituem atualmente uma importante ferramenta computacional na predição do modo de ligação de moléculas candidatas a fármacos em sítios de proteínas consideradas como alvos moleculares.

Neste trabalho é estudado, pelo método de docking, a formação de complexos das flavoenzimas tripanotona redutase (TR), envolvida no mecanismo de eliminação de radicais livres do protozoário, e da correspondente enzima humana, glutathiona redutase (GR), com ligantes da família dos pirazóis.

Resultados e Discussão

Os estudos de docking foram realizados usando o programa GOLD² nos três possíveis sítios de ligação (sítio ativo, sítio de ligação do NADPH e sítio de interface)³ das flavoenzimas TR e GR depositadas no PDB⁴. As coordenadas dos ligantes foram determinadas por difração de raio X (Figura 1).

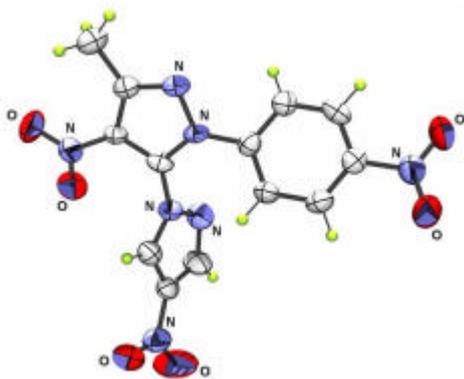
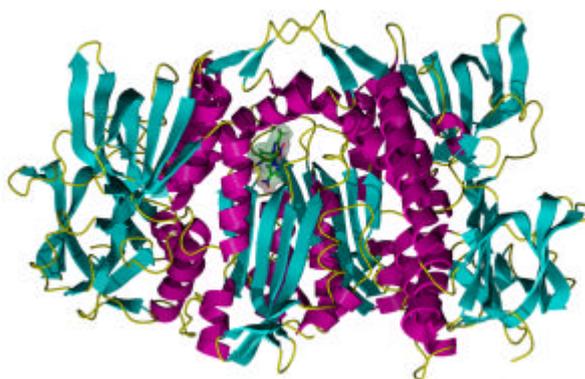


Figura 1. Estrutura cristalográfica de um dos ligantes estudados.



complexada com um dos ligantes.

A análise compreendeu um estudo gráfico tridimensional e de compatibilidade química de todos os complexos formados com as enzimas TR e GR, uma vez que esses compostos também apresentam afinidade com a GR.

Conclusões

Os resultados mostram que esses compostos se ligam melhor no sítio de interface do que nos outros possíveis sítios das enzimas, o que indica que esses ligantes poderão atuar como inibidores não-competitivos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES

¹ Organização Mundial de Saúde. <http://www.who.int>

² Cole, J. C. ; Nissink, J. W. M. ; Taylor R. in Virtual Screening in Drug Discovery (Eds. B. Shoichet, J. Alvarez), Taylor & Francis CRC Press, Boca Raton, Florida, USA (2005).

³ Vega-Teijido, M.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J. *J. Mol. Graph. Model.* **2006**, *24*, 349-355.

⁴ Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb>