

Estudos de *Docking* de Derivados do Anticoagulante Natural Infestina como Potenciais Agentes Anticoagulantes

Pedro H. P. Procopio^{*1} (IC), Laura M. Mairink¹ (PG), Ricardo Menegatti¹ (PQ), Ivan T. N. Campos² (PQ), Carolina H. Andrade^{*1} (PQ) *carolhorta@usp.br

¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás – UFG. ²Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás – UFG, Goiânia, Brasil.

Palavras Chave: *Docking*, Modelagem Molecular, Anticoagulantes, Infestina, Tripsina.

Introdução

A coagulação do sangue é um processo complexo que envolve várias reações enzimáticas e possui dois mecanismos principais que convergem para a formação de fibrina: a) via intrínseca e b) via extrínseca. O fator XII é uma serino-protease determinante na ativação da via intrínseca, sendo ativado quando exposto a uma superfície com carga negativa como o colágeno, formando o fator XIIa que por sua vez inicia a cascata da coagulação¹. Infestinas são proteínas extraídas do estômago do inseto *Triatoma Infestans*, vetor da doença de Chagas, e são classificadas como inibidores de serino-proteases compostas por domínios do tipo Kazal não clássico. A infestina 4 foi caracterizada como potente inibidor do fator XIIa².

Neste trabalho, realizou-se estudo de *docking* de doze derivados da infestina (Fig. 1) sintetizados em nosso grupo como potenciais agentes anticoagulantes, de modo a verificar as interações com a tripsina.

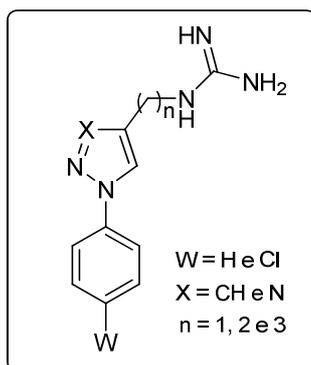


Figura 1. Estrutura geral dos derivados da infestina.

Resultados e Discussão

A estrutura cristalográfica do complexo infestina-tripsina (código no PDB: 2F3C) foi utilizada para os cálculos de *docking*. As simulações de *docking* foram realizadas empregando-se a ferramenta MOE-Dock do programa *Molecular Operating Environment 2008.10* (Chemical Computing Group, Inc.), sendo os cálculos preliminares realizados com

a molécula da infestina de forma a se reproduzir a orientação cristalográfica desta molécula no seu complexo original com a tripsina. As estruturas dos ligantes (derivados da infestina, Fig.1) foram construídas e otimizadas no mesmo programa, utilizando o campo de força MMFF94x, até atingir um gradiente inferior a 0,05 kcal.mol.Å⁻¹. Os resultados de *docking* demonstraram que o derivado (6) apresentou o melhor *score* de energia (Fig.2). Este derivado interage no sítio ativo da tripsina de maneira semelhante ao inibidor natural infestina, com os resíduos Gln189, Ser192 e His55 além de realizar importantes interações adicionais com outros resíduos, tais como, Gly211, Gly219 e Ser207.

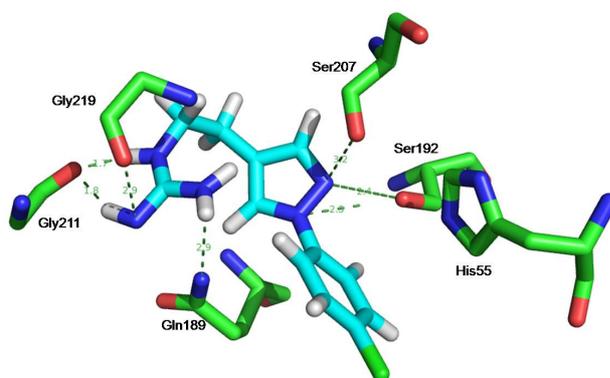


Figura 2. Docking do derivado (6) na tripsina.

Conclusões

Os resultados de *docking* indicam um posicionamento favorável do derivado (6) no sítio ativo da tripsina. A partir destes resultados será possível o planejamento de novos derivados em função das interações encontradas. Os derivados da infestina estudados se mostraram bons candidatos a possíveis inibidores de tripsina.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPEG.

¹ Minors, D.S. *Anaesthesia & Intensive Care Med.* **2007**, 8, 214.

² Campos, I.T.; *et al.*, *FEBS Lett.* **2004**, 19, 512.