

Geração de um Modelo Farmacofórico 3D Baseado na Estrutura dos ligantes bioativos para a Triagem *in silico* de inibidores seletivos de CYP51 de *Trypanosoma cruzi*

Vinicius M. Alves* (IC), Rodolpho C. Braga (PG), Carolina H. Andrade (PQ)

* vinicius.alves@gmail.com

LabMol, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás – UFG, Goiânia, GO, Brasil.

Palavras Chave: Doença de Chagas, Modelo farmacofórico, Triagem virtual

Introdução

O *Trypanosoma cruzi* é o agente causador da tripanossomíase americana, conhecida como doença de Chagas, endêmica na América Latina. Estima-se que 16 a 18 milhões de pessoas estejam infectadas e mais de 100 milhões encontram-se em áreas sob risco de contrair a doença. Face à carência de antichagásicos, é premente a necessidade de novas alternativas terapêuticas.¹ A enzima 14 α -esterol desmetilase (CYP51) constitui um alvo potencial para o planejamento de novos agentes antiparasitários, uma vez que é especialmente envolvida na biossíntese do ergosterol, principal esterol de membrana de vários parasitas, dentre eles o *T. cruzi*.^{1,2} No presente trabalho, um modelo farmacofórico 3D baseado na estrutura do ligante bioativo VNF foi empregado no processo de triagem *in silico* com o objetivo de selecionar ligantes capazes de representarem novos inibidores da enzima CYP51 de *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

O modelo farmacofórico 3D foi gerado no programa ROCS e incorporou: i) dois pontos aceptores de ligação hidrogênio; ii) um ponto doador de ligação de hidrogênio; e iii) três centros aromáticos (região hidrofóbica) (Figura 1). O modelo farmacofórico gerado foi avaliado utilizando o programa ROCS (OpenEye Software) e um subconjunto de moléculas selecionadas como ligantes ativos e decoys da enzima CYP51_{TC}.

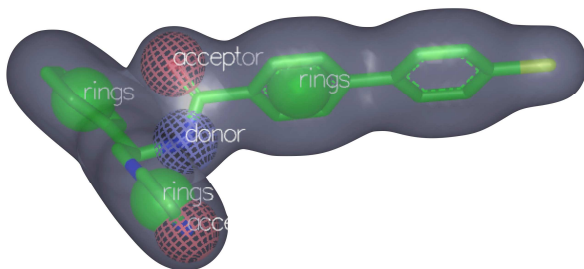


Figura 1. Modelo farmacofórico 3D baseado na estrutura 3D do ligante bioativo VNF.

Como pode ser observado na Figura 2, o AUC obtido foi de 0,902 com 95% confiança. Realizou-se a triagem virtual com um conjunto de 449 mil moléculas da base de dados Chembridge, utilizando-se filtros hierárquicos 2D (FILTER) e 3D (ROCS). Em etapa posterior, utilizou-se o programa EON para realizar a busca por similaridade eletrostática, considerando-se os melhores scores de Tanimoto Combo resultantes da busca no ROCS.

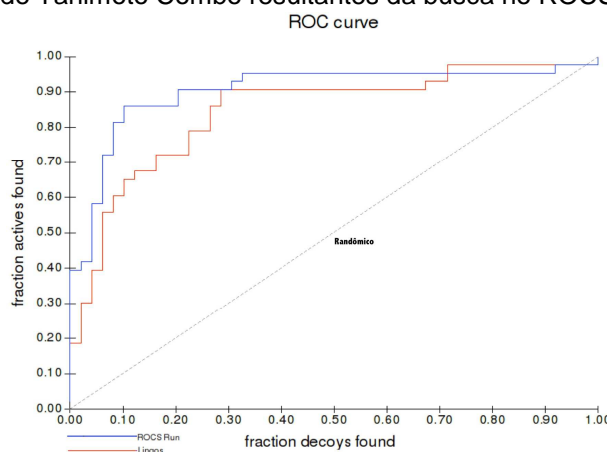


Figura 2. Curva de enriquecimento (AUC) baseada nos resultados da base de dados de ligantes e decoys para a enzima CYP51_{TC}.

Conclusões

O modelo farmacofórico 3D gerado foi capaz de diferenciar entre ligantes e decoys da enzima CYP51_{TC}. Este modelo foi empregado com êxito como filtro molecular no processo de triagem virtual. A triagem virtual resultou na seleção de 30 candidatos a inibidores da enzima alvo do parasita.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPEG e FUNAPE.

¹ WHO/TDR. <http://apps.who.int/tdr/svc/diseases/chagas>, 2011.

² Moncayo, A.; Ortiz Yanine, M. I. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2006, 100, 663.

³ Mckerrow, J.H.; et al. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2009, 104, 263.