

## Planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor de inibidores não-covalentes de enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*

Rafaela S. Ferreira<sup>1</sup> (PQ)\*, Marco A. Dessoy<sup>2</sup> (PQ), Luiz C. Dias<sup>2</sup> (PQ)  
Glaucius Oliva<sup>1</sup> (PQ), Adriano D. Andricopulo<sup>1</sup> (PQ)

rafaelasf@gmail.com

<sup>1</sup>Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo;

<sup>2</sup>Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

Palavras Chave: química medicinal, planejamento de fármacos, docagem molecular, doença de Chagas.

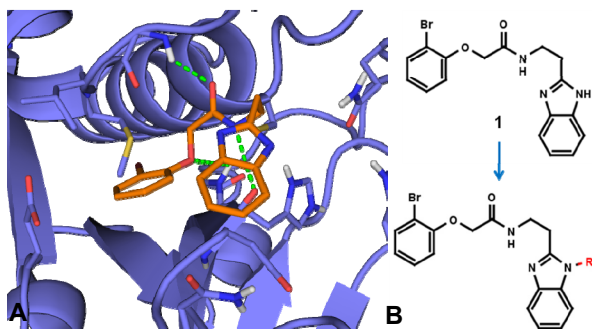
### Introdução

A necessidade do desenvolvimento de novos agentes para o tratamento da doença de Chagas é evidenciada por sérios problemas de eficácia e toxicidade dos medicamentos atualmente disponíveis, nifurtimox e benzonidazol. Nesse contexto, o desenvolvimento de compostos moduladores da atividade de alvos moleculares validados é uma estratégia promissora para a obtenção de novos candidatos a fármacos.<sup>1</sup>

A enzima cruzaina, principal cisteíno-protease do parasita *Trypanosoma cruzi*, é um alvo terapêutico atrativo para o desenvolvimento de fármacos antichagásicos. Informações estruturais sobre essa enzima permitem a adoção de estratégias de planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD, do inglês, *structure-based drug design*). Nesse trabalho, aplicamos métodos de SBDD para a otimização de inibidores cruzaina, com o objetivo de efetivar o ciclo entre modelagem molecular, síntese orgânica e ensaios enzimáticos e biológicos.

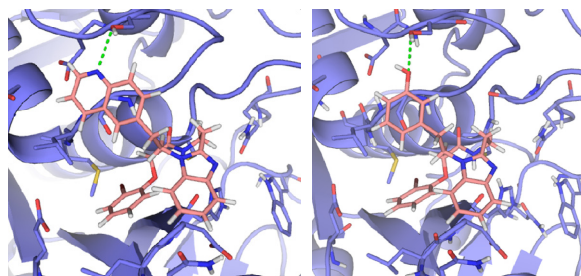
### Resultados e Discussão

O planejamento de inibidores foi realizado a partir da estrutura cristalográfica de um complexo da enzima com o composto **1** ( $K_i = 2 \mu\text{M}$ ), que é um inibidor reversível competitivo (não-covalente) da enzima alvo (PDB 3KKU, Figura 1A)<sup>2</sup>.



**Figura 1.** A) Interações intermoleculares entre os compostos **1** e a enzima cruzaina; B) proposta de otimização desse inibidor.

Tendo em vista as interações intermoleculares observadas neste complexo e a comparação com outras estruturas de complexos disponíveis no PDB, observou-se a possibilidade de otimização do composto **1** a partir da adição de substituintes ao anel benzimidazol (Figura 1B), com o objetivo de ocupar o subsítio S3 da enzima. A seguir, baseado em informações sobre inibidores e substratos conhecidos, cerca de 30 análogos de **1** foram construídos virtualmente e docados no sítio ativo da enzima, utilizando o programa GOLD (Figura 2). A partir desses resultados, foram selecionados compostos a serem sintetizados e posteriormente avaliados em ensaios enzimáticos para determinação de sua potência e mecanismo de ação.



**Figura 2.** Modelo de ligação calculado pelo programa GOLD para dois compostos planejados.

### Conclusões

A aplicação de técnicas de modelagem molecular permitiu o planejamento de inibidores de cruzaina baseado na estrutura do receptor, usando uma combinação de biologia estrutural e química medicinal.

### Agradecimentos

Agradecemos à CAPES, CNPq e FAPESP pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Dias, L. C.; Dessoy, M. A.; Silva, J. J. N.; Thiemann, O. T.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Quím. Nova*, **2009**, 32, 2444.

<sup>2</sup> Ferreira, R. S.; Simeonov, A.; Jadhav, A.; Eidam, O.; Mott, B. T.; Keiser, M. J.; McKerrow, J. H.; Maloney, D. J.; Irwin, J. J.; Shoichet, B. K. *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 4891.