

## Estudo *in silico* da inibição da oligopeptidase B de *T. cruzi* pelo derivado epóxi- $\alpha$ -lapachona

Alessandra M. T. de Souza<sup>1,2,3\*</sup> (PG); Paula A. Abreu<sup>2</sup> (PG); Vitor. F. Ferreira<sup>1</sup> (PQ); Helena C. Castro<sup>2</sup>(PQ); Carlos R. Rodrigues<sup>3</sup> (PQ)

\*email: amsouza2@yahoo.com.br

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, UFF, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>LaBioMol, Laboratório de Bioquímica e Modelagem Molecular, Instituto de Biologia, UFF, RJ, Brasil.

<sup>3</sup>ModMolQSAR, Faculdade de Farmácia, UFRJ, RJ, Brasil.

Palavras Chave: lapachona, docking, doença de chagas, oligopeptidase B, modelagem por homologia.

### Introdução

A doença de Chagas é uma infecção crônica e sistêmica, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Como não há tratamento efetivo para a doença é considerada um importante problema de saúde na América Latina.

A busca de novos alvos terapêuticos é uma estratégia racional para o desenvolvimento de novos agentes antiparasitários. A serino-protease oligopeptidase B (OPB) é um importante fator de virulência e alvo terapêutico em infecções pelo *T. cruzi*. Atualmente, nenhuma OPB tem sido identificada ou clonada a partir de células de mamíferos, o que o torna um alvo molecular ideal para o desenvolvimento de novos quimioterápicos<sup>1</sup>.

### Resultados e Discussão

Com base em nossos dados experimentais<sup>2,3</sup>, que apontavam epóxi- $\alpha$ -lapachona como um inibidor de serino-protease de *T. cruzi*, usamos uma abordagem de modelagem molecular para analisar o modo de ligação do composto à OPB. Uma vez que a estrutura cristalina da enzima-alvo não foi resolvida, foi realizada a modelagem por homologia usando SWISS-MODEL e MODELLER. O alinhamento da seqüência primária com outros OPBs revelou baixa identidade global (25%). No entanto, a estrutura secundária foi conservada para todas as seqüências, que também apresentou um enovelamento semelhante. Baseado na validação dos programas Procheck, Prosa e Verify-3D, o modelo construído pela SWISS-MODEL foi escolhido (Figura 1). Em seguida, estudos de docking molecular foram realizados para avaliar o modo de ligação da epoxi- $\alpha$ -lapachona no sítio ativo da OPB, utilizando o programa AutoDock4.0.

Foram observadas ligações de hidrogênio entre o inibidor e os resíduos Y481 (3.89Å), R649 (2.89Å) e R561 (3,20 Å) além de interações hidrofóbicas com os resíduos A486, F683, V586 e R561 (Figura 2). Nosso estudo computacional também indicou uma distância entre hidroxila da S562 e o anel epóxi do inibidor que sugere um ataque nucleofílico ao inibidor (~ 3.8Å).



Figura 1. Estrutura refinada do modelo por homologia da OPB de *T. cruzi*.

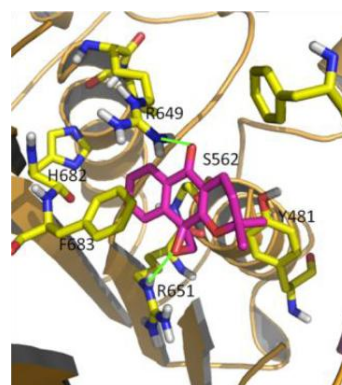


Figura 2. Representação tridimensional da interação entre a epoxi- $\alpha$ -lapachona (rosa) com resíduos do sítio ativo da OPB (amarelo) através de interações hidrofóbicas e ligação de hidrogênio (verde).

### Conclusões

Em resumo, a epóxi- $\alpha$ -lapachona apresentou importantes interações com resíduos do sítio ativo da OPB e também uma distância que sugere uma inibição irreversível. Estes resultados mostram o potencial dos derivados epóxidos como protótipo de inibidores de proteases em estudos de concepção de novos quimioterápicos.

### Agradecimentos

Capes, CNPq, FAPERJ

<sup>1</sup> Cazzulo, JJ. *Cur. Top. Med. Chem.* **2002**, 2(11), 1261.

<sup>2</sup> Bourguignon, SC. Et al. *Exp. Parasitol.* **2010**. In press.

<sup>3</sup> Ferreira, VF et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5459.