

# Aplicação de Metodologia por consenso baseada na estrutura do Receptor e dos Ligantes para a Triagem *in silico* de inibidores seletivos de CYP51 de *Trypanosoma cruzi*

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

\* rcbraga@gmail.com

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

Palavras Chave: Doença de Chagas, Consenso, 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.<sup>1</sup> A enzima 14  $\alpha$ -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 esteroide de membrana de vários parasitas, dentre eles o *T. cruzi*.<sup>1,2</sup> No presente trabalho, uma metodologia por consenso baseada na estrutura dos ligantes bioativos e do receptor foi aplicada para realizar a triagem virtual com o objetivo de selecionar ligantes capazes de representarem novos inibidores da enzima CYP51 de *T. cruzi* (CYP51<sub>TC</sub>).

## Resultados e Discussão

Para realizar a triagem virtual, utilizou-se a base de dados de 445 mil compostos disponíveis comercialmente da empresa Chembridge. O programa FILTER<sup>3</sup> foi empregado para realizar a ionização e remoção de compostos com características “garbage filter”, numa triagem prévia 2D. O programa OMEGA<sup>3</sup> foi utilizado para gerar as estruturas tridimensionais e seus conformêros, totalizando em 50 milhões de conformêros. As cargas foram calculadas para todas as estruturas, através do método AM1-BCC no programa QUACPAC.<sup>3</sup> As estruturas foram filtradas utilizando os modelos farmacofóricos gerados com base na estrutura do ligante (ROCS)<sup>3</sup> e na estrutura do complexo ligante-receptor (FRED Híbrido).<sup>3</sup> Nesta etapa, cada uma das metodologias de filtragem molecular 3D, resultou em 500 estruturas. O esquema geral da metodologia empregada encontra-se na figura 1. As estruturas foram então reclassificadas utilizando a pontuação por consenso

dos scores obtidos em cada metodologia (LBDD e SBDD) para obtenção do subconjunto final, que foi de 100 moléculas. A figura 2 apresenta os modelos farmacofóricos empregados na triagem virtual.

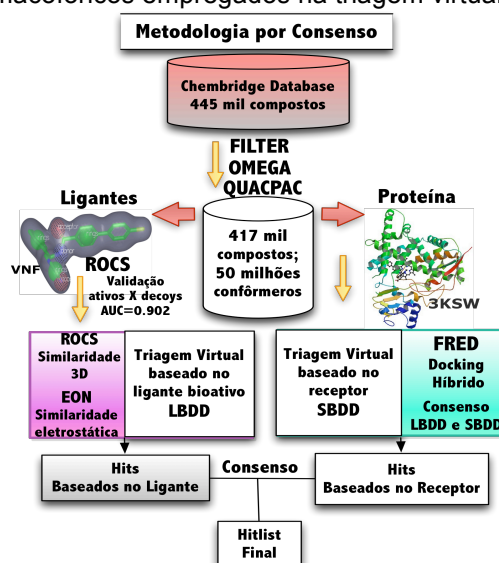


Figura 1. Metodologia geral empregada.

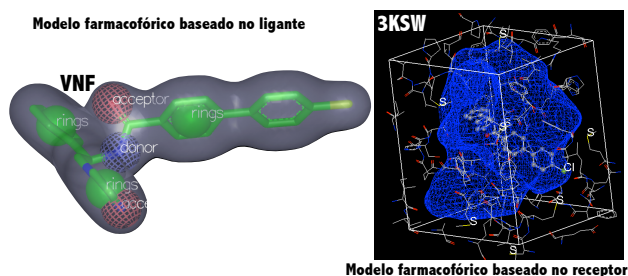


Figura 2. Modelos farmacofóricos utilizados.

## Conclusões

A aplicação com sucesso desse método resultou na seleção de 30 compostos, candidatos a inibidores da enzima alvo do parasita.

## Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPEG e FUNAPE.

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

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

<sup>3</sup> OpenEye Scientific Software, Santa Fe, New Mexico, USA.