

Construção de modelo farmacofórico para busca virtual de candidatos a inibidores da diidrolipoamida desidrogenase (LipDH) de *T. cruzi*

Lucas G. Viviani^{1*} (IC), Érika Piccirillo¹ (PG), Leandro de Rezende¹ (TC), Antonia T.-do Amaral¹ (PQ)

¹Depto de Química Fundamental, Instituto de Química, USP, SP, 05513-970, São Paulo, Brasil. *lucas.viviani@usp.br

Palavras Chave: modelagem molecular, modelo farmacofórico, GRID, Ligand-Scout, LipDH de *T. cruzi*, Doença de Chagas

Introdução

Inúmeras estruturas 3D de proteínas do *T. cruzi*, protozoário causador da doença Chagas¹, são conhecidas, sendo alvos potenciais para o desenvolvimento de antichagásicos². A diidrolipoamida desidrogenase (LipDH), em especial, participa do complexo mitocondrial formado por piruvato desidrogenase e 2-oxoglutarato desidrogenase, catalisando a oxidação da diidrolipoamida (diidrolipoamida + NAD⁺ → lipoamida + NADH + H⁺)². Neste trabalho, dando continuidade a estudos iniciados no grupo³ e utilizando-se ferramentas da modelagem molecular^{4,5}, foram analisadas as características estruturais da LipDH de *T. cruzi* (estrutura disponível no PDB; código 2QAE; resolução: 1,90 Å). E, a partir destas informações, modelos farmacofóricos foram contruídos, para posterior seleção virtual (VS) e identificação de ligantes com potencial atividade inibitória contra a LipDH. Os modelos farmacofóricos gerados estão sendo validados experimentalmente, através de ensaios de inibição enzimática^{6,7}.

Resultados e Discussão

A estrutura cristalina da LipDH de *T. cruzi* foi obtida do PDB (código: 2QAE; resolução: 1,90 Å), e seu sítio ativo foi inspecionado utilizando-se o programa PyMOL, 1.3. O sítio de ligação do NAD⁺, que atua na transferência de elétrons catalisada pela LipDH, foi proposto baseando-se na estrutura 3D da LipDH de *M. tuberculosis*, cristalizada com inibidor⁸ (código PDB: 3II4; resolução: 2,42 Å; 39% de identidade com LipDH de *T. cruzi*). O bloqueio deste sítio foi adotado como estratégia na busca de inibidores da LipDH. Os campos de interação molecular dessa região da LipDH do *T. cruzi* foram gerados pelo programa GRID, 22C⁴, usando-se 3 tipos de sondas moleculares (hidrofóbica, aceptora e doadora de ligação de hidrogênio). Observou-se predomínio de pontos de mínimo de energia (*hot spots*) hidrofóbicos e aceptores de ligação de hidrogênio, o que sugere que o sítio de ligação do NAD⁺ pode ser rico em regiões hidrofóbicas e favoráveis de interação doadora de ligação de hidrogênio. Adicionalmente, verificou-se que os *hot spots* registrados encontram-se, em sua maioria, razoavelmente distantes do grupo prostético FAD. Três deles (um hidrofóbico, um aceptor de ligação de hidrogênio e um doador de ligação de hidrogênio) foram, então, escolhidos para a construção de

modelo farmacofórico (figura 1), gerado no programa *LigandScout*, 3.01⁵. Os *hot spots* doador e aceptor de ligação de hidrogênio estabelecem interação com os resíduos de serina 271 e arginina 274, respectivamente.

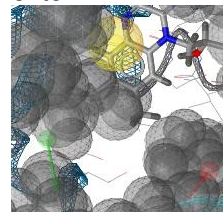


Figura 1. Representação do modelo farmacofórico gerado pelo *LigandScout*, 3.01⁵. As esferas amarela, vermelha e verde representam *hot spots* hidrofóbicos, aceptor de ligação de hidrogênio e doador de ligação de hidrogênio, respectivamente.

O modelo gerado foi utilizado como filtro no VS, selecionando 90 compostos da base de dados ZINC, 2011⁹ (~23x10⁶ estruturas). A porcentagem de moléculas selecionadas (0,000391%) foi relativamente baixa, mas suficiente para dar continuidade ao trabalho. Após a aplicação dos filtros de *docking* e inspeção visual, os compostos selecionados serão submetidos a ensaios de inibição enzimática, descritos na literatura^{6,7}.

Conclusões

O modelo farmacofórico construído no *LigandScout*, 3.01⁵, aplicado ao ZINC, 2011⁹, selecionou 90 compostos (0,000391%) e será validado através de testes de inibição da LipDH de *T. cruzi*.^{6,7}

Agradecimentos

CNPq (147540/2011-9); INCT de Processos Redox em Biomedicina-Redoxoma (CNPq/FAPESP/MCT); NAP-Redoxoma (Pró-Reitoria de Pesquisa/ USP).

¹WHO. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>. Acesso em: 14/12/2011.

²Krauth-Siegel, et al. *Angew. Chem. Int.* **2005**, 44, 690-715.

³Pontes, A.A.V. et al. In: 17º SIICUSP, em São Carlos, São Paulo, **2009**.

⁴Goodford, P.J. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 849-857.

⁵Wolber, G. e Langer, T. *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, 45, 160-169.

⁶Lohrer, H. e Krauth-Siegel, R.L. *Eur. J. Biochem.* **1990**, 194, 863-69.

⁷Blumenstiel, et al. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, 58, 1791-99.

⁸Bryk, R. et al. *Biochemistry*. **2010**, 49, 1616-1627.

⁹Irwin, J.J. e Shoichet, B.K. *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, 45, 177-182.