

INVESTIGAÇÃO IN SILICO DAS PROPRIEDADES ANTITRIPANOSSOMICA DE LUPEOL E DERIVADOS

Douglas Emanuel Mota de Souza¹, Yasmim do Nascimento Evangelista², Iasmin Albuquerque Alves², Odoíza Naftaly Magalhães da Silva Lins², Gabrielly Mendonça Ruiz² Fernanda Guilhon-Simplicio³

^{1,2,3} Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

Introdução: A doença de Chagas é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* (TC), que infecta o sangue e os tecidos, desencadeando em sua fase aguda febre prorrogada e fraqueza intensa, e em fase crônica, desenvolve complicações digestivas e cardíacas. É uma Doença Tropical Negligenciada devido às poucas opções terapêuticas existentes, as quais possuem muitos efeitos adversos, aliado ao baixo investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Nesse sentido, o triterpeno lupeol exibe várias atividades biológicas, dentre elas, atividade antiprotozoária. Entretanto, sua alta lipofilicidade promove baixa absorção oral, dificultando seu uso terapêutico. Assim, torna-se necessário desenvolver derivados que possam otimizar essas propriedades físico-químicas, aprimorando sua atividade biológica. **Objetivo:** Avaliar as interações moleculares que ocorrem entre lupeol e derivados com os alvos biológicos do T.cruzi. **Métodos:** O estudo usou técnicas de bioinformática onde alvos moleculares vinculados ao tripanossomatídeo foram identificados na plataforma GenesCard©, e os do lupeol utilizando SwissTargetPrediction©. A identificação de alvos comuns foi realizada pela ferramenta Venny©, seguido de análises de rede-interações em software NetworkAnalyst©. Após escolha do alvo, proteínas no Protein Data Bank (ID: 6jmd) foram selecionadas conforme critérios de resolução (<2,0 Å), ausência de mutações e origem humana. A ancoragem molecular utilizou AutoDockVina© e Redocking para validação do método. **Resultados:** Selecionou-se 10 alvos em comum entre TC e Lupeol. O alvo TCR1 teve maior grau de interação, porém possuía mutações, cabendo a escolha ao CCR1. Este alvo é o receptor de quimiocina e tem função na regulação da migração de células imunes e inflamação, o que está ligado a progressão da doença. No docking, o lupeol apresentou energia de -1,0kcal/mol semelhante ao DEMS27, o DEMS57 apresentou energia de -3.1kcal/mol. O DEMS57 foi o que mais se destacou apresentando maior energia negativa. As interações envolveram aminoácidos como TYR356, THR357, GLY335, formando ligação de hidrogênio apenas com o derivado DEMS57, o que justifica sua estabilidade no sítio de ligação da proteína. **Conclusão:** A molécula DEMS57 demonstrou energia de ligação e interação superior por alvos moleculares associados à TC do que a molécula de partida, o que estimula a continuidade de investigações de derivados do lupeol como alternativas de ativos mais eficazes e seguros contra o T. cruzi.

Palavras-chave: Lupeol, Ancoragem Molecular, Doença de Chagas; Alvo Molecular.