

**GERAÇÃO VIRTUAL DE NOVOS PEPTÍDEOS DERIVADOS DA CHAGASINA
COMO CANDIDATOS A INIBIDORES DA CRUZAÍNA DE TRYPANOSOMA
CRUZI**

Iagui De Freitas Ferreira Viana (iaguiferreira@gmail.com)

Carlos Maurício R. De Sant'anna (santanna@ufrj.br)

A Doença de Chagas permanece como um dos principais desafios entre as enfermidades tropicais negligenciadas, ainda sem terapias plenamente eficazes e acessíveis, o que motiva a busca por novos alvos e estratégias terapêuticas. Nesse contexto, as cruzipainas, principais cisteína-proteases do *Trypanosoma cruzi*, destacam-se por desempenhar funções essenciais no ciclo de vida do protozoário, como a invasão de células hospedeiras, a metaciclogênese e a modulação da resposta imunológica, consolidando-se como alvos farmacológicos estratégicos. Um dos inibidores naturais dessas enzimas é a chagasina (Chg), cuja alta especificidade na regulação da atividade da cruzipaina a torna uma fonte promissora para o desenvolvimento de derivados terapêuticos. Assim, este trabalho teve como objetivo o planejamento virtual de peptídeos inéditos derivados da Chg como potenciais inibidores da cruzipaina, com vistas à ampliação da quimioteca virtual do Programa de Pós-Graduação em Química da UFRRJ e ao avanço no desenvolvimento de candidatos bioativos. Para isso, foram utilizadas as ferramentas AlphaFold 3 e HDock para a predição estrutural dos complexos proteína-proteína, a partir das sequências de aminoácidos das proteínas envolvidas. Como etapa inicial de validação dos métodos, foi utilizada a

sequência de um complexo entre a Chg e uma cisteína protease de *Plasmodium falciparum*, cuja estrutura cristalográfica está depositada no Protein Data Bank (PDB ID: 2OUL). Os modelos estruturais obtidos foram comparados à estrutura cristalográfica disponível e os valores de desvio quadrático médio (RMSD) entre a estrutura experimental e as previstas foram excelentes, ambos inferiores a 1,0 Å, indicando boa confiabilidade dos métodos. Selecionou-se a ferramenta AlphaFold 3 para construir o complexo entre a Chg e a cruzipaína. A partir da análise do complexo cruzipaína-Chg, três fragmentos da Chg diretamente envolvidos nas interações foram selecionados para modelagem como peptídeos independentes (P27–Y37, Y57–E71 e Y89–G95). A estabilidade dos complexos proteína-peptídeo foi avaliada pelo método semi-empírico PM7 do programa Mopac2016 por minimização da energia, com correções para forças de dispersão e ligações de hidrogênio, utilizando ainda a aproximação de contínuo COSMO para simular o meio aquoso. Os cálculos revelaram interações entalpicamente favoráveis para todos os peptídeos, com destaque para o fragmento P27–Y37, que apresentou a interação mais estável ($\Delta H_{\text{int}} = -91,7$ kcal/mol), seguido por Y89–G95 ($-70,5$ kcal/mol) e Y57–E71 ($-31,5$ kcal/mol). Observou-se que as forças de dispersão foram predominantes nos três casos, embora o P27–Y37 tenha exibido contribuição significativa de ligações de hidrogênio, com até seis interações estabelecidas. Esses achados sugerem que fragmentos isolados da Chg preservam boa interação com a cruzipaína, qualificando-os como potenciais candidatos a protótipos bioativos. Em conclusão, o presente estudo confirma a aplicabilidade de abordagens de modelagem molecular e cálculos semi-empíricos na prospecção de novos peptídeos derivados da Chg, reforçando seu potencial como base para o desenvolvimento de futuros inibidores da cruzipaína. Além disso, os peptídeos planejados foram incorporados à quimioteca virtual do PPGQ-UFRRJ, ampliando o repertório de estruturas disponíveis para triagens virtuais subsequentes e abrindo perspectivas para a aplicação desses derivados no combate não apenas à Doença de Chagas, mas também a outras enfermidades associadas a cisteína-proteases de relevância para o tratamento de doenças.

Palavras-chave: chagasina; cruzipaína; docagem molecular; planejamento de peptídeos; doença de chagas.