

ESTUDO IN SILICO DO COMPORTAMENTO DINÂMICO DA ENZIMA CRUZAÍNA COMPLEXADA COM INIBIDORES DA CLASSE DAS 2-ACETAMIDOTIOFENO-3-CARBOXAMIDAS

Lucas Eduardo de Freitas Trindade, Beatriz Fernanda Matos Campos, Vitor Alexandre Soares Porto, Tácio Vinício Amorim Fernandes, Lucas Villas Boas Hoelz
lucas.hoelz@ifrj.edu.br

A doença de Chagas (DC) é uma antropozoonose causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi* de grande relevância global. No entanto, ainda não existe tratamento eficaz para a sua fase crônica. Dentre os compostos com atividade tripanocida, os inibidores da enzima cruzaina (CRZ), essencial para todas as fases do ciclo de vida do parasito, apresentam alta atividade e toxicidade irrelevante para mamíferos. Entretanto, suas propriedades estruturais e dinâmicas ainda são desconhecidas, assim como o perfil farmacocinético e toxicológico (ADME-Tox). Com enfoque em cinco inibidores da classe das 2-acetamidotiofeno-3-carboxamidas, este estudo pretende investigar através de técnicas computacionais, os fatores estruturais e dinâmicos, incluindo as propriedades ADME-Tox, que possam estar envolvidos na atividade tripanocida. Inicialmente, foram construídos sete sistemas com a estrutura tridimensional da CRZ: (1) em sua forma apo (CRZ_{apo}) e (2-7) complexada com os inibidores, incluindo as formas entantioméricas do inibidor 3 (R e S), (CRZ₁, CRZ₂, CRZ_{3S}, CRZ_{3R}, CRZ₄, CRZ₅). As estruturas dos inibidores foram construídas e otimizadas, pelo método semi-empírico RM1, no programa *Spartan 14*. Em sequência, a construção dos complexos inibidores-CRZ foi realizada pelo método de *docking* molecular, no programa *Molegro Virtual Docker 6.0*. O método de *docking* foi validado com a aplicação do *redocking*, usando o complexo, resolvido experimentalmente, entre o inibidor 3H5 e a CRZ como referência (código PDB: 4W5B). Ao fim do protocolo validado, foram selecionadas as poses de menor energia de cada inibidor e analisadas. Os resultados sugerem que todos os inibidores se ligam no mesmo sítio de interação que o 3H5 e apresentam valores de energia de ligação favoráveis (entre -99,42 e -126,21 u.a.), seguindo a ordem de afinidade 1>5>3R>3H5>2>3S>4. O perfil de interações estéricas e ligações de hidrogênio dos inibidores também são semelhantes ao do inibidor 3H5, ocorrendo principalmente via Trp26, Cys25, Asp161, Gly66 e Gly163. Esta análise inicial indica que os inibidores analisados apresentam um perfil de interação com a CRZ semelhante ao encontrado para o inibidor 3H5. Desta forma, espera-se, ao fim do projeto, uma análise capaz de contribuir para o desenvolvimento de novos inibidores eficazes para o tratamento da DC.

Palavras-chave: inibidores da enzima cruzaina; *Trypanosoma cruzi*; doença de Chagas; cisteína proteases.

Área de conhecimento: Ciências da Saúde

Financiamento: IFRJ, CNPq, FAPERJ.

