

ANÁLISE *IN SILICO* DO COMPORTAMENTO DINÂMICO DA ENZIMA CRUZAÍNA COMPLEXADA COM INIBIDORES DA CLASSE DAS 1H-IMIDAZOL-1-CARBOXAMIDA

Vitor Alexandre Soares Porto, Lucas Eduardo de Freitas Trindade, Tácio Vinicio Amorim Fernandes
e Lucas Villas Boas Hoelz
lucas.hoelz@ifrj.edu.br

Atualmente, não existe tratamento eficaz da fase crônica da doença de Chagas (DC), o que ressalta a necessidade de desenvolver novos compostos antichagásicos. Recentemente, inibidores de cruzaina (CRZ), cisteína-protease majoritária do *Trypanosoma cruzi*, que é essencial em todas as fases do ciclo de vida do parasito, apresentam atividade tripanocida e toxicidade irrelevante para mamíferos. Dos inibidores, destacam-se os compostos da classe 1H-imidazol-1-carboxamida, que apresentam relevante atividade tripanocida. Porém, suas características ADME-Tox, estruturais e dinâmicas, em nível atômico molecular, ainda são desconhecidas. O projeto visa investigar, por técnicas computacionais, as propriedades ADME-Tox e os fatores estruturais e dinâmicos que possam ter relação na atividade tripanocida de 7 inibidores da classe 1H-imidazol-1-carboxamida. Os objetivos são a avaliação *in silico* ADME-Tox destes inibidores e a construção e simulação por dinâmica molecular de 8 sistemas: (1) CRZ em sua forma apo e (2-8) complexada com os 7 inibidores. A construção e otimização, pelo método semi-empírico RM1, das estruturas dos inibidores 1, 29, 34, 45, 56, 60 e 63 foi realizada no programa Spartan 14. Os complexos entre os 7 inibidores e a CRZ foram feitos através da técnica de *docking* molecular, usando o programa Molegro Virtual Docker 6.0. A validação do protocolo de *docking* foi feita pelo método de *redocking*, usando o complexo resolvido experimentalmente, entre o inibidor 3H5 e a CRZ como referência (código PDB: 4W5B). Ao final da aplicação do protocolo de *docking* validado, os complexos de menor energia entre os 7 inibidores e a CRZ foram selecionados e analisados. Os resultados propõem que todos os inibidores se ligam no mesmo sítio que o 3H5 e apresentam energia de ligação favoráveis (entre -101,44 e -111,56 u.a.), seguindo a ordem de afinidade 45 > 60 > 3H5 > 29 > 1 > 34 > 63 > 56. O perfil de interação destes inibidores, tanto hidrogênio como estérica, foi semelhante ao apresentado pelo inibidor 3H5, interagindo, principalmente, com os resíduos Cys25, Trp26, Met68, Asp161, His162, Gly163. Desta forma, espera-se que, ao fim do projeto, os resultados gerados contribuam para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes contra a DC.

Palavras-chave: cruzaina; doença de Chagas; cisteína-protease.

Área de conhecimento: Ciências Biológicas; Ciências da Saúde.

Financiamento: IFRJ, CNPq, FAPERJ.

