

# Aplicação de *docking* e dinâmica molecular para elucidar o modo de interação de um conjunto de fenotiazínicos derivados de arilaquilamônio com a tripanotiona redutase do *Trypanosoma cruzi*

Euzébio Guimarães Barbosa<sup>1</sup>(PG), Kerly Fernanda Mesquita Paqualoto<sup>2</sup>(PQ),\* Elizabeth Igne Ferreira<sup>2</sup>(PQ), Márcia Miguel Castro Ferreira<sup>1</sup>(PQ) \*kerly@usp.br

<sup>1</sup> LQTA- IQ – UNICAMP; <sup>2</sup> LAPEN – FCF - USP

Palavras Chave: Doença de Chagas, Tripanotiona Redutase, Docking, Dinâmica Molecular.

## Introdução

A tripanotiona redutase (TR), uma flavoenzima NADPH-dependente, é a enzima principal e essencial do sistema de defesa antioxidante de tripanossomatídeos, que são protozoários responsáveis por doenças parasitárias, como a doença de Chagas ou Tripanossomíase Americana (*Trypanosoma cruzi*), por exemplo.<sup>1</sup> A estrutura tridimensional da TR do *T. cruzi* em presença de inibidores (compostos tricíclicos derivados de acridina) foi isolada por Saravanamuthu e colaboradores (2004) utilizando cristalografia de raios X (código PDB 1gxf).<sup>2</sup> A disponibilidade de tal estrutura, associada às diferenças de especificidade do substrato encontradas entre TR e sua homóloga presente em mamíferos, a glutationa redutase (GT), são fatores determinantes à escolha da TR como alvo para o planejamento de novos fármacos contra tripanossomíases.<sup>3</sup> Neste estudo, aplicaram-se metodologias de *docking* e de dinâmica molecular para elucidar o modo de interação de tricíclicos fenotiazínicos derivados de arilaquilamônio (fármaco protótipo clorpromazina) com a TR do *T. cruzi*. O conjunto de compostos (N = 40) foi selecionado das refs. [4-7].

## Resultados e Discussão

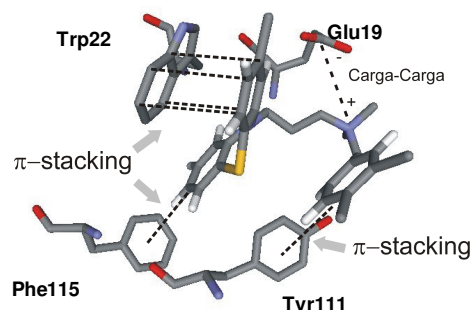
O estudo de *docking* (AutoDock) do ligante mais ativo, OFK006 ( $K_i = 0,12 \mu\text{M}$ ),<sup>4</sup> no sítio de interação da TR do *T. cruzi* (1gxf) forneceu 4 conformações promissoras e distintas, que foram empregadas como geometria inicial para desenvolver simulações de DM de 1 ns (GROMACS) (1ª SDM). Após a primeira simulação de DM, a conformação energeticamente mais favorável (Conf\_3 Tabela 1) apresentou tendência marcante de projeção do anel fenotiazínico no sítio ativo e formação de interações  $\pi$ -stacking com os resíduos de aminoácido (aa) Trp22, Phe115 e Tyr111. A disposição espacial do sítio ativo foi aproveitada para o *re-docking*, que indicou 3 novas conformações. Estas foram submetidas à segunda simulação de DM de 1 ns (2ª SDM). Duas das conformações convergiram para condições semelhantes de energia de interação, enquanto uma delas (Conf\_1 Tabela 1) convergiu para o modo de interação postulado por Saravanamuthu e colaboradores (2004). Na fig.1 está representado o modo de interação da Conf\_1 com os aa do sítio ativo da TR do *T. cruzi* envolvidos no processo.

Verifica-se que ampla e bem localizada rede de interações  $\pi$ -stacking é estabelecida com a característica dobra do anel fenotiazínico. A porção do nitrogênio quaternário, quando separada do núcleo tricíclico por três grupos metilênicos, é bastante disponível à aproximação do resíduo de aa Glu19. Tal fato explicaria a diminuição de atividade anti-*T. cruzi* de análogos com maior ou menor distância entre o centro positivamente carregado e o núcleo tricíclico.

**Tabela 1.** Diferenças de energia de interação entre o ligante e o restante do sistema nas simulações de DM após estabilização.

1ª SDM (1 ns)	$\Delta U_{\text{int}}$ (kcal/mol)	2ª SDM (1 ns)	$\Delta U_{\text{int}}$ (kcal/mol)
Conf_1	3,24	Conf_1	0,00
Conf_2	6,27	Conf_2	2,15
Conf_3	0,00	Conf_3	2,08
Conf_4	9,57	---	---

Conf = conformêro



**Figura 1.** Modo de interação postulado para o Conf\_1 do ligante mais ativo, proveniente da 2ª SDM, no sítio ativo da TR do *T. cruzi*.

## Conclusões

A aplicação conjunta de metodologias de *docking* e de DM permitiu a elucidação dos tipos de interações envolvidas entre os fenotiazínicos derivados de arilaquilamônio e a TR do *T. cruzi*. Novos inibidores da TR do *T. cruzi* podem ser planejados, considerando-se os resultados obtidos neste estudo preliminar.

## Agradecimentos

CAPES e FAPESP.

<sup>1</sup>Duschak, V.G.; Couto, A.S. *Recent Patents Anti-Infec. Drug Disc.* **2007**, *2*, 19; <sup>2</sup>Saravanamuthu, A.; Vickers, T.J.; Bond, C.S. *et al. J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 29493; <sup>3</sup>Augustins, K.; Amssoms, K.; Yamani, A. *et al. Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1117; <sup>4</sup>Khan, M.O.F.; Austin, S.E.; Chan, C. *et al. J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3148; <sup>5</sup>Parveen, S.; Khan, M.O.F.; Austin, S.E. *et al. K.T. J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 8087; <sup>6</sup>Chan, C.; Yin, H.; Garforth, J. *et al. J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 148; Garforth J.; <sup>7</sup>Yin, H.; McKie, J. H. *et al. J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **1997**, *12*, 161.