

# Investigação da atividade tripanocida de derivados 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina por Modelagem Molecular

Luiz Augusto P. Flores Junior (PG)<sup>1</sup>, Camilo Henrique S. Lima (PQ)<sup>2</sup>, Luiza Rosaria S. Dias (PQ)<sup>\*,1</sup>

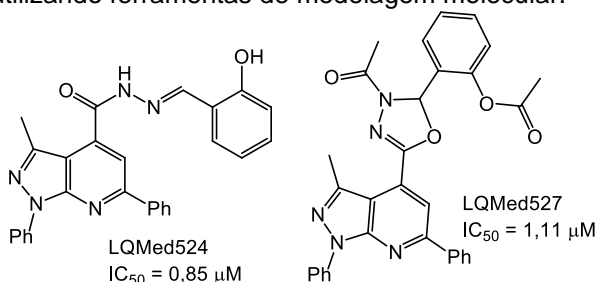
<sup>1</sup> Universidade Federal Fluminense- Faculdade de Farmácia, <sup>2</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro

\* [lrsdias@id.uff.br](mailto:lrsdias@id.uff.br)

Palavras Chave: Alvo biológico, Análise estatística, Antiparasitários, Banco de dados de moléculas, Docagem Molecular, Modelagem Molecular

## Introdução

Estima-se que 8 milhões de pessoas estejam infectadas com a doença de Chagas, principalmente na América Latina, representando um sério problema de saúde pública<sup>1</sup>. O tratamento da doença consiste na utilização dos fármacos benznidazol e nifurtimox para combater o agente etiológico, o protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Entretanto, esses fármacos são pouco ativos na fase crônica da doença e possuem vários efeitos adversos.<sup>2</sup> Nesse contexto, é proeminente a busca de novos fármacos contra o *T. cruzi*, que sejam mais eficazes que os já disponibilizados. Nesse sentido, compostos azólicos do tipo 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, particularmente LQMed524 e LQMed527, se mostraram ativos contra a forma amastigota do *T. cruzi*,<sup>3-4</sup> com atividade superior ao benznidazol. Estudos que indiquem os alvos enzimáticos envolvidos na ação tripanocida desses compostos contribuem para o entendimento do mecanismo de ação e auxiliam na identificação do grupamento farmacofórico e na otimização estrutural, visando alcançar um candidato a fármaco antichagásico. O objetivo deste trabalho foi investigar os possíveis alvos enzimáticos envolvidos na atividade tripanocida dos compostos LQMed 524 e 527, utilizando ferramentas de modelagem molecular.



## Resultados e Discussão

Dentre os principais alvos biológicos do *T. cruzi*, foram selecionados a cruzaina (CRZ), a esterol-14-alfa-desmetilase (CYP51) e a di-hidroorotato desidrogenase (DHODH). As estruturas cristalográficas desses alvos biológicos e seus complexos (disponibilizados no *Protein Data Bank*- PDB) foram utilizadas para estabelecer um protocolo de docagem molecular no programa GOLD 5.7.2. Foram construídos bancos de moléculas ativas (inibidores) de cada um dos alvos enzimáticos selecionados, utilizando dados da literatura. Adicionalmente, foram construídos bancos de moléculas inativas (decoys), utilizando o programa

DecoyFinder. As estruturas dos compostos dos bancos de moléculas (inibidores e decoys) foram submetidas a simulações de docagem molecular no protocolo estabelecido.

Foi realizada uma análise estatística dos dados obtidos, utilizando o servidor Screening Explorer Online para a construção de curvas ROC. As curvas ROC construídas com os alvos CYP51 (AUC= 0,91) e DHODH (AUC= 0,96) se destacaram em comparação a do alvo CRZ (AUC= 0,732), apresentando alta capacidade discriminatória entre os compostos ativos e decoys. Os valores de corte para segregação dos compostos a partir dos dados de docagem molecular foram: 52,5 (CYP51), 65,1 (CRZ) e 61,9 (DHODH).

Posteriormente, foi feita a docagem molecular dos compostos LQMed 524 e 527 (isômeros *R* e *S*) nos alvos selecionados. As pontuações obtidas na docagem indicaram a DHODH como alvo principal desses compostos na atividade tripanocida demonstrada. Análise das interações intermoleculares que os ligantes realizam com a DHODH, demonstrou que esses compostos são capazes de realizar interações por ligação de hidrogênio com esse alvo. Foi observado ainda que o isômero (*R*)-LQMed527 e o composto mais ativo do banco de dados construído, realizam interações com os mesmos resíduos de aminoácidos (Ser195 e Leu71).

## Conclusões

Análise dos resultados de docagem molecular demonstrou que os compostos LQMed524 e os isômeros (*R*)- e (*S*)-LQMed527 podem interagir com os alvos CYP51, CRZ e DHODH. Porém, análise estatística pela curva ROC, indicou maior probabilidade do alvo DHODH ter correlação com a atividade tripanocida demonstrada por esses compostos. Esses resultados sugerem que esses compostos possam atuar em mais do que um alvo, porém há uma indicação que a enzima DHODH seja o alvo principal.

## Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPERJ.

<sup>1</sup> WHO - <https://www.who.int/chagas/disease/en>.

<sup>2</sup> BERMUDEZ, J. et. al. *Acta Tropica*, v. 156, p. 1–16, 2016.

<sup>3</sup> RIBEIRO, J. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde) - Faculdade de Farmácia, UFF, 2017.

<sup>4</sup> SOARES, J. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde) - Faculdade de Farmácia, UFF, 2018.