



Denis da Silva Corrêa^{1,2}, Sérgio Ricardo Pizano Rodrigues^{1,2}, Patrik Aparecido Pereira Honório¹,
Rodrigo Salgueiro Pardo², Ignez Caracelli¹

¹ BioMat - Departamento de Física – Faculdade de Ciências – Universidade Estadual Paulista /Bauru

² Departamento de Biologia – Faculdade de Ciências – Universidade Estadual Paulista /Bauru

Introdução

O mal de Chagas, até agora considerado uma doença sem cura, é causado pelo protozoário do gênero *Trypanosoma*. O Nifurtimox® (Nfx) era utilizado como fármaco contra esta doença, no entanto os pacientes apresentavam muitos efeitos colaterais.

As diferenças-chave entre o metabolismo do hospedeiro e o do parasita têm sido alvo para o desenvolvimento de novas drogas.

A enzima tripanotiona redutase (TR) é a responsável pela redução do stress oxidativo no organismo do parasita, tornando esta uma das principais moléculas-alvo.

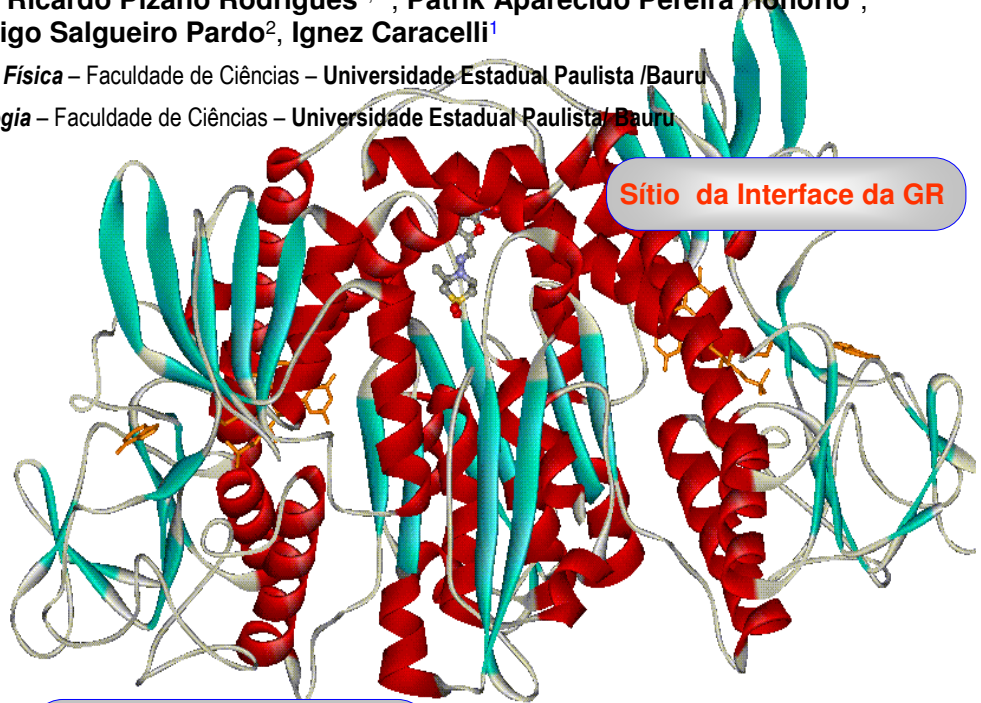
Nos seres humanos, aparece a enzima glutationa redutase (GR), que possui uma estrutura semelhante à estrutura da TR.

Objetivos

Produzir conhecimento sobre a interação no complexo TR-Nifurtimox® e GR-Nifurtimox®.

Metodologia

As estruturas cristalográficas das proteínas GR e TR, foram obtidas no Protein Data Bank (PDB) e a do ligante Nifurtimox® do Cambridge Structural Database(CSD). Através de simulação computacional, foram feitos cálculos de *docking* e os resultados foram avaliados em telas gráficas. Foram obtidas as energias de *van der Waals* de atração e de repulsão, eletrostáticas, totais e as distâncias dos complexos TR-Nfx e GR-Nfx.



Resultados e conclusões

Sítio Ativo

TR
TR-Nfx = -20,6 kcal/mol.
Caráter polar **negativo**
Ligações S-S entre Cys52-Cys57

GR
GR-Nfx = -19,8 kcal/mol.
Caráter polar **positivo**
Ligações S-S entre Cys58-Cys63

Sítio da Interface

TR
TR-Nfx = -26,7 kcal/mol
Simétrico nas His72
Resultados indicam um mecanismo de reação misto, e não- específico como seria desejável.

GR
GR-Nfx = -32,5 kcal/mol
Apresenta simetria nas His75.
Sítio de maior probabilidade de ligação (menores energias)
Os resultados mostram que o complexo GR-Nfx forma-se preferencialmente no sítio da interface, indicando um mecanismo misto de inibição enzimática.

GR-Nfx versus TR-Nfx

Há maior possibilidade de orientações na TR que na GR, por causa do canal constituído pelas Phe78 (GR) dos monômeros A e B, aumentando a especificidade do complexo GR-Nfx. A afinidade do Nfx pela GR poderia explicar os efeitos colaterais em pacientes que ingeriram o fármaco Nfx.