



ATRAVÉS DE SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

PATRIK APARECIDO PEREIRA HONÓRIO¹, SÉRGIO RICARDO PIZANO RODRIGUES^{1,2}, DENIS DA SILVA CORRÊA^{1,2}, IGNEZ CARACELLI¹



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

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

Introdução

Considera-se, até hoje, a doença de Chagas como uma patologia sem cura. Esta doença é causada pela espécie *Trypanosoma cruzi*. Este protozoário possui a enzima Tripanotona Redutase (TR), que é responsável pela redução do stress oxidativo nesse organismo, que é extremamente sensível aos radicais livres. Porém, suas características estruturais e funcionais são muito similares às da Glutaciona Redutase (GR), enzima presente nos seres humanos; diferenciando, apenas, pela preferência pelos seus respectivos substratos.

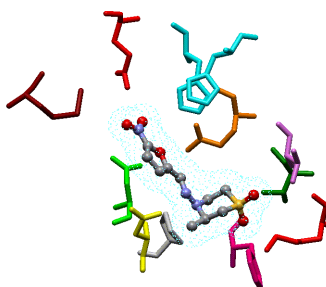
Objetivos

Verificar o comportamento, em nível atômico, do fármaco Nifurtimox® nas enzimas GR e TR, entender os mecanismos de reação, buscando um inibidor exclusivo para a TR e, obter as conformações do complexo enzima-Nifurtimox® mais próximas do real.

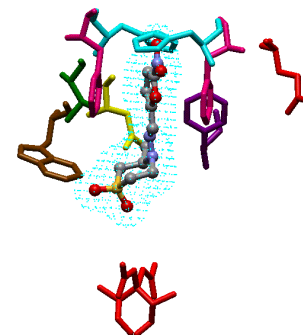
Metodologia

Através de simulação computacional, cálculos de *docking*, visualização em telas gráficas, pesquisas feitas em bancos de dados como o Protein Data Bank (PDB), foram obtidas as energias de van der Waals de atração e de repulsão, eletrostáticas, totais e as distâncias dos complexos Nifurtimox-GR e Nifurtimox-TR, formados nos sítios ativos (SA) e da interface (SI)

TR-SI-Nfx



GR-SI-Nfx



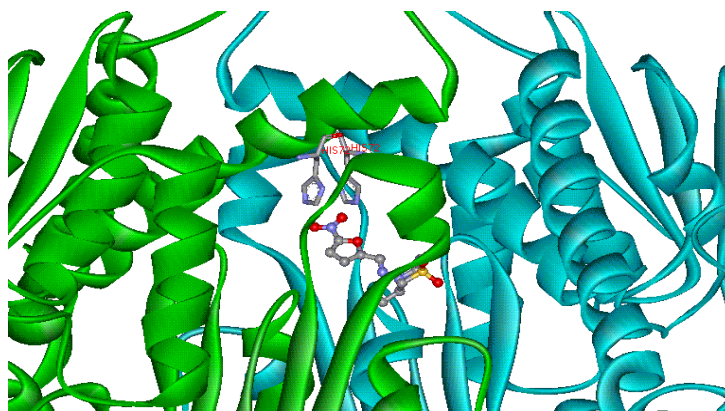
Sítio Interface (SI)

$E_{NF-TR} = -26.7 \text{ kcal/mol}$
 $E_{NF-GR} = -30.5 \text{ kcal/mol}$

Sítio Ativo (SA)

$E_{NF-TR} = -20,6 \text{ kcal/mol}$
 $E_{NF-GR} = -19,8 \text{ kcal/mol}$

Complexo TR-Inibidor



Conclusões

Verificou-se que o fármaco atua nas duas enzimas como um inibidor misto e, além de não atuar exclusivamente na TR, é mais ativo na GR.