

# SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DOS COMPLEXOS NIFURTIMOX®-FLAVOENZIMAS RELACIONADAS COM A DOENÇA DE CHAGAS. (I)



Patrik Aparecido Pereira Honório<sup>1</sup>, Sérgio Ricardo Pizano Rodrigues<sup>1,2</sup>, Denis da Silva Corrêa<sup>1,2</sup>, Iñez Caracelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> BioMat - Departamento de Física – Faculdade de Ciências – Universidade Estadual Paulista

<sup>2</sup> Departamento de Biologia – Faculdade de Ciências – Universidade Estadual Paulista

## INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas é uma patologia considerada, até hoje, sem cura. Ela é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Esta espécie de protozoário possui a enzima **Tripanotiona Redutase** (TR), responsável pela redução do stress oxidativo nesse organismo. O organismo humano possui, em grande quantidade, a **Glutaciona Redutase** (GR), enzima que possui uma grande similaridade tanto estrutural quanto funcional com a TR.

## OBJETIVOS

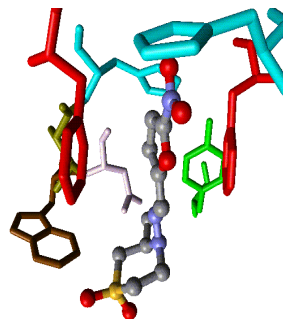
Verificar o comportamento do inibidor **Nifurtimox®** nos sítios Ativo e da Interface da **GR**, observar o caráter polar de cada sítio, para entender os mecanismos e distâncias de ligação do complexo enzima-inibidor. Comparar os complexos GR-Nfx com os TR-Nfx

## METODOLOGIA

As estruturas cristalográficas das proteínas 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 do complexo GR-Nfx.

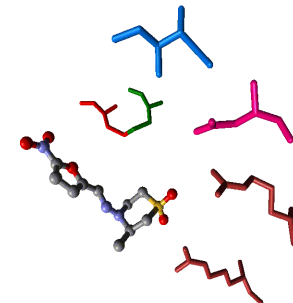
**Agradecimentos:** PAE/PROEX

## GR-Nfx (Sítio da Interface)



$E_{total} = -30,5 \text{ kcal/mol}$

## GR-Nfx (Sítio Ativo)



$E_{total} = -19,8 \text{ kcal/mol}$

## RESULTADOS E CONCLUSÕES

### Sítio ativo da GR:

- Caráter polar positivo;
- Ligações dissulfeto (S-S) entre Cys58-Cys63;

### Sítio da Interface da GR:

- Apresenta simetria nas His75;
- Há mais possibilidade de orientações na TR que na GR, por causa do canal constituído pelas Phe78 e His75 dos monômeros A e B.
- 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:

- Quando comparado com a TR-Nfx, observa-se que os complexos formados com Nfx não são específicos para a TR como seria desejável.