

INVESTIGAÇÃO DE POTENCIAIS ALVOS MOLECULARES DE COMPOSTOS TERPENÓIDES COMO POTENCIAIS FÁRMACOS ANTICHAGÁSICOS

Nicole Fernanda Pedroso dos Santos¹ (IC), Daniel Henriques Soares Leal¹ (PQ)

¹Universidade Federal de Itajubá.

Palavras-chave: Análise conformacional. Compostos terpenóides. *Docking* molecular. Doença de Chagas. Via do mevalonato.

Introdução

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é uma doença tropical negligenciada com poucos tratamentos eficazes, como o fármaco benzonidazol.

A via do mevalonato é um dos caminhos biossintéticos para a produção de compostos essenciais importantes no ciclo reprodutivo do parasita *T. cruzi*.

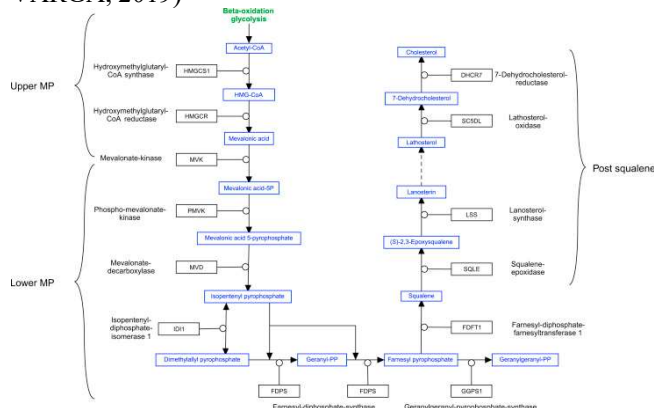
Abordou-se na presente pesquisa a investigação computacional por *docking* molecular e análise conformacional de compostos terpenóides potencialmente antichagásicos que possam atuar na via do mevalonato. Cinco compostos terpenóides planejados como antichagásicos foram investigados como possíveis inibidores da enzima farnesil-pirofosfato sintase (FPPS ou FDPS, de farnesil-difosfato sintase) por meio de simulações de *docking* molecular na presença dos compostos pirofosfato de isopentenila (IPP) e pirofosfato de dimetilalila (DMAPP) como cofatores. Os mesmos compostos foram estudados por análise conformacional com métodos quanto-mecânicos para investigação de algumas propriedades estereoelétricas.

Metodologia

Inicialmente, foi realizada pesquisa bibliográfica no banco de dados RCSB (RCSB.org, 2023) em busca de estruturas cristalográficas de enzimas da via do mevalonato (Figura 1) da espécie *T. cruzi* depositadas. Foram selecionadas para o estudo as estruturas de códigos 1YHL e 1YHM, ambas correspondentes à enzima FPPS de *T. cruzi*, com resoluções respectivas de 1,95 e 2,50 ângstrons. Estas estruturas contêm em seus sítios ativos os compostos risedronato e DMAPP (1YHL), e alendronato e IPP (1YHM), além de três íons Mg^{2+} em cada.

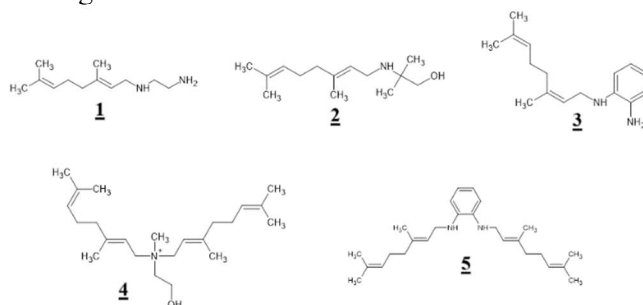
Figura 1 – Via biosintética do mevalonato (KARLIC;

VARGA, 2019)



As estruturas dos compostos terpenóides de interesse **1** a **5** (Figura 2) foram desenhadas e otimizadas com DFT (funcional B3LYP) e conjunto de bases 6-31G(d,p) em água implícita pelo método IEFPCM com os softwares GaussView 6[®] (DENNINGTON et al., 2016) Gaussian'09[®] (FRISCH et al., 2016) para construção e análise de suas superfícies de potencial eletrostático.

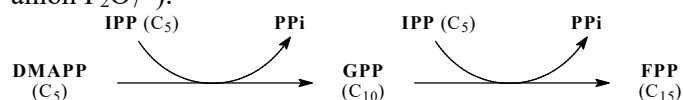
Figura 2 – Estruturas dos compostos terpenóides (**1-5**) investigados



Posteriormente, os compostos **1-5** foram submetidos a simulações de *docking* molecular com o software Molegro Virtual Docker[®] (MVD), versão 7.0 (FRIESNER et al., 2004). Para esta etapa, os compostos

1 a **5** foram considerados nas formas de bases conjugadas (neutras) e ácidos conjugados (monocatiônicos), com exceção de **4**. Os compostos risedronato e alendronato (ligantes cristalográficos) também foram avaliados para *redocking* e comparação. O benzonidazol não foi investigado como ligante neste estudo. Os compostos DMAPP e o monoterpene geranyl-pirofosfato (GPP) também foram empregados como ligantes na presença de IPP como cofator (Figura 3). Este último foi investigado como ligante na presença de DMAPP como cofator. No total, foram testados 15 ligantes na estrutura 1YHL (cofatores: DMAPP e 3 Mg²⁺) e 17 ligantes na estrutura 1YHM (cofatores: IPP e 3 Mg²⁺). As melhores poses dos ligantes foram ranqueadas levando-se em consideração a energia total de interação calculada pelo MVD.

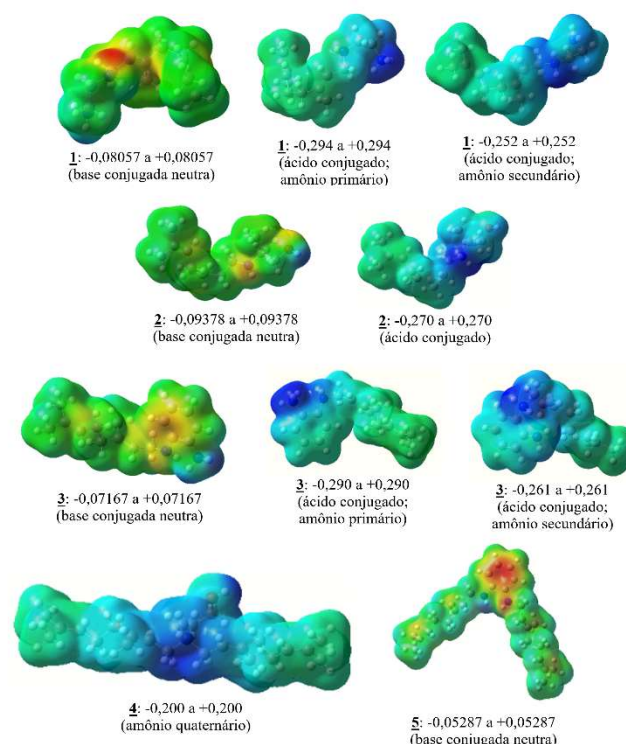
Figura 3 – Reações catalisadas pela enzima FPPS (PPi: ânion P₂O₇²⁻).



Resultados e discussão

Na Figura 4 são mostradas as superfícies de potencial eletrostático para os compostos **1-5** nas formas de ácidos conjugados (catiônicos) e bases conjugadas (neutras).

Figura 4 – Superfícies de potencial eletrostático dos terpenóides **1-5** calculadas em nível DFT (isodensidade: 0,002 ua; cargas mínima e máxima entre parênteses)



Nas superfícies de potencial eletrostático, em que tons mais vermelhos e mais azuis indicam respectivamente potenciais mais negativos e mais positivos, observou-se que os ácidos conjugados primários tenderam a apresentar maior carga positiva do que os secundários, como no caso dos compostos **1** e **3**. As formas de bases conjugadas exibiram potenciais negativos nos grupos amino concentrados na localização dos pares não ligantes.

Em relação à etapa de *docking* molecular, as poses cristalográficas dos ligantes risedronato (estrutura 1YHL) e alendronato (1YHM) originais foram reproduzidas (*redocking*), validando as condições das simulações realizadas.

Nas tabelas 1 e 2, encontram-se as energias de interação ligante-enzima calculadas para as melhores poses dos compostos testados.

Tabela 1: Energias de interação das melhores poses dos ligantes analisados via *docking* molecular na enzima FPPS de *T. cruzi* (estrutura: 1YHL; ligante cristalográfico: risedronato; cofatores: DMAPP e 3 Mg²⁺).

Ligante	Energia de interação (kcal/mol)
IPP (C ₅)	-190,529
1 (BC)	-94,060
1 (AC ¹ ário)	-92,825
1 (AC ² ário)	-101,996
2 (BC)	-89,830
2 (AC)	-87,315

<u>3</u> (BC)	-92,549
<u>3</u> (AC ¹ ário)	-89,912
<u>3</u> (AC ² ário)	-103,242
<u>4</u>	-114,968
<u>5</u> (BC)	-131,471
<u>5</u> (AC)	-113,067

*BC: base conjugada. AC: ácido conjugado.

Tabela 2: Energias de interação das melhores poses dos ligantes analisados via *docking* molecular na enzima FPPS de *T. cruzi* (estrutura: 1YHM; ligante cristalográfico: alendronato; cofatores: IPP e 3 Mg²⁺).

Ligante	Energia de interação (kcal/mol)
DMAPP (C ₅)	-185,133
GPP (C ₁₀)	-194,019
<u>1</u> (BC)	-100,060
<u>1</u> (AC ¹ ário)	-105,989
<u>1</u> (AC ² ário)	-110,543
<u>2</u> (BC)	-95,907
<u>2</u> (AC)	-91,159
<u>3</u> (BC)	-106,456
<u>3</u> (AC ¹ ário)	-88,972
<u>3</u> (AC ² ário)	-109,614
<u>4</u>	-127,142
<u>5</u> (BC)	-144,409
<u>5</u> (AC)	-163,824

*BC: base conjugada. AC: ácido conjugado.

Para a estrutura 1YHL (Tabela 1), constatou-se que o substrato natural IPP teve maior afinidade (energia de interação mais negativa) na interação com a FPPS em conjunto com o DMAPP do que todos os terpenóides investigados seja nas formas neutras ou catiônicas. O mesmo foi observado para a estrutura 1YHM (Tabela 2): os compostos DMAPP e GPP, substratos naturais em conjunto com o IPP, interagiram melhor do que os terpenóides em análise.

Na análise individual de cada composto, observou-se que as formas de ácido conjugado da amina secundária em 1 e 3 foram significativamente mais ativas do que as formas de bases conjugadas e ácidos conjugados das aminas primárias.

De modo geral, os compostos dinitrogenados 1, 3 e 5 mostraram maior afinidade pela enzima FPPS do os mononitrogenados 2 e 4.

Conclusões

Os compostos terpenóides dinitrogenados tendem a ser mais ativos do que os mononitrogenados.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Federal de Itajubá e à Instituição Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq pela bolsa auxílio PIBIC.

Referências

AZEREDO, Camila Maria et al. **The terpenic diamine GIB24 inhibits the growth of Trypanosoma cruzi epimastigotes and intracellular amastigotes, with proteomic analysis of drug-resistant epimastigotes.** science direct, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279720306165>. Acesso em: 21/06/2023

Gaussian 09[®], Version 3.1, E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, and F. Weinhold., 2016.

GaussView[®], Versão 6, Dennington, Roy; Keith, Todd A.; Millam, John M. Semichem Inc., Missão Shawnee, KS, 2016.

HM Berman, *et al.*, The Protein Data Bank (2000) Nucleic Acids Research 28: 235-242. Disponível em: <https://www.rcsb.org/>

Heidrun Karlic , Franz Varga , em Enciclopédia do Câncer (Terceira Edição), 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/mevalonate-pathway>

Molegro Virtual Docking. Versão 7.0.0.0. [S.l.]: FRIESNER, 2004.

REY L. **Parasitologia:** parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.