

Utilização da biologia computacional para desenvolvimento de inibidores para a serino proteases do veneno da *Crotalus durissus cumanensis*

Roney Vander dos Santos¹
Goran Neshich²

Na América Latina, picadas de cobras apresentam um grande problema na área de saúde pública. Estima-se que por ano ocorra 130.000-150.000 casos com 2.300 mortes em toda a região. Venenos de cobra são complexas misturas de toxinas e enzimas que mostram diferentes atividades no sistema biológico (tanto às suas presas quanto ao ser humano que acidentalmente for picado), tais como: a) citotoxicidade; b) atividade hemorrágica; c) atividade de liberação de bradiginina; d) atividade trombolítica; e) hemólise; f) efeitos cardiovasculares; g) hipotensivos; h) necrose tecidual; i) efeitos neurotóxicos. As principais enzimas que foram identificadas nos venenos das serpentes são fosfolipases e proteases, e o último grupo incluindo metaloproteases e serino proteases. As serino proteases de venenos de serpentes (SPSV) possuem a capacidade de clivar o fibrinogênio via hidrólise de ligações Arg-Lys formando fibrinas. As fibrinas, de forma espontânea, polimerizam em trombo que é rapidamente dissolvido pela plasmina. Esta formação, e subsequente dissolução de trombos, provocam a coagulopatia e, conseqüentemente, a hemorragia. O centro ativo da serino protease contém três resíduos de aminoácidos, entre eles o resíduo da serina 195. A cadeia lateral da serina 195 forma ligação de hidrogênio com o anel imidazólico da histidina 57 (também membro de sitio catalítico, junto ainda com ASP102). O grupamento –NH desse anel forma ligação de hidrogênio com o grupo carboxilato do aspartato 102. Um dos desafios da biofísica-química, e em particular da Biologia Computacional Molecular, é poder prever a afinidade entre

¹ Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

² Embrapa Informática Agropecuária

uma proteína e um ligante com base no conhecimento estrutural, ajudando no desenho racional de fármacos. Dessa forma, utilizando programas da Biologia Computacional, como Blust, ClustalW, Modeller, STING, Molegro e Discovery Studio de Accelrys com seu Pipeline, encontramos serino proteases homólogas daquelas encontradas em serpente *Crotalus durissus cumanensis* e produzimos o seu modelo tridimensional. As serino proteases homólogas encontradas são trombolíticas e são das víboras *Agkistrodos halys* e *Agkistrodos acutus*. Em seguida, foram procurados *pockets* na superfície enzimática, um potencial sitio de ligação com os pequenos compostos químicos (possíveis fármacos). O teste de *docking* (atracamento) foi feito com alguns inibidores já descritos na literatura, tais como Nafamostat; Silvelestat sodium salt e Camostat mesylate, e também com algumas outras moléculas como Hesperidina (substância extraída da casca da laranja); Hesperitina (hesperidina sem a parte glicosídica); Warfarina sódica (anticoagulante) e Vitamina K (auxiliadora na cascata de coagulação). Obtivemos como resposta que as moléculas de Hesperitina e Warfarina se ligam com as enzimas tendo a maior afinidade, sendo até mais eficaz do que os inibidores encontrados na literatura recente.

Palavras-chave: Biologia computacional, serino proteases, interações proteínas-ligantes, nano ambiente de sitio catalítico, veneno de cobra, STING database.