

AVANÇOS RECENTES NA TRIAGEM VIRTUAL PROPOSTA POR MÉTODOS IN SILICO NA DESCOBERTA DE NÚCLEOS INIBIDORES DA CRUZAÍNA

EXPEDITO LOPES FERNANDES JÚNIOR

Introdução: A cruzaina é uma complexa cisteína protease de interesse na química medicinal pela relevância no ciclo evolutivo de *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas, destacando-se sua contribuição na diferenciação celular (metaciclogênese) e invasão da célula hospedeira. Apresenta diferenças de tamanho, volume e interação entre os quatro sítios ativos, desafiando os modelos de candidatos a fármaco. Testes *in silico*, como o docking, propõem uma abordagem útil e subestimada na triagem de núcleos com potencial tripanocida, tendo por alvo a cruzaina. **Objetivos:** Destacar contribuições recentes de métodos *in silico* na identificação de núcleos promissores e candidatos a modificações posteriores. **Metodologia:** Foi feita revisão de literatura na base de dados Sciencedirect com os descritores “docking” e “cruzain inhibitor”, com filtros para artigos de pesquisa em inglês publicados entre os anos de 2024 e 2020, sendo encontrados 31 estudos, dos quais 7 foram incluídos na revisão. **Resultados:** A atividade catalítica da cruzaina depende do grau de ionização de alguns resíduos, em especial das cargas negativa e positiva de cisteína e histidina, respectivamente, e estudos *in silico* simulam ajustes de pH para identificar inibidores em diferentes níveis de atividade enzimática: Um trabalho destaca núcleo isoquinolínico com IC₅₀ de 3 uM e cinética que comprova inibição de 100% da cruzaina em 100 uM; Outro prevê mecanismo de interação entre derivados da tiossemicarbazona e cruzaina, consistindo em ataque nucleofílico da cisteína na carbonila eletrofílica do ligante, esclarecendo ainda detalhes do encaixe geométrico e interações interatômicas e identificando, pela primeira vez, novas ligações de hidrogênio NH₂ - O; Docking aplicando a teoria da densidade funcional na amentoflavona destaca a distribuição de potencial elétrico e a interação com os sítios ativos da cruzaina, lançando as bases para estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos; Outros trabalhos de estereoquímica com p-aminochalconas, benzoiltioureias, hidrazinoquinolinas e mesmo peptídeos semi-sintéticos apontam interações estéricas e potenciais farmacóforos desses núcleos, bem como o caminho das modificações a serem feitas de modo a otimizar a interação fármaco-receptor. **Conclusão:** A triagem virtual é ferramenta de otimização no planejamento de rotas sintéticas e estudos *in vitro*, apontando, a priori, estruturas e modificações promissoras para a descoberta de novos fármacos tripanocidas.

Palavras-chave: Docking, Cruzaina, Triagem, *Trypanosoma cruzi*, Modelos in silico.