

## ESTUDOS DE TRIAGEM VIRTUAL PARA IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE-4 (DPP-4) PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Gean M. Costa\*  
Franco H. A. Leite\*\*  
André L. B. Teles\*\*\*

O Diabetes Mellitus (DM) consiste num grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, a qual é resultado de defeitos na ação e/ou secreção da insulina. Com base nas tendências atuais, mais de 366 milhões de indivíduos terão DM em todo o mundo até 2030. A enzima Dipeptidil Peptidase 4 (DPP-4) tornou-se um alvo terapêutico validado para o controle do DM, pois a sua inibição não apresenta efeitos indesejáveis significativos. Entretanto, apenas cinco fármacos com ação sobre este receptor encontram-se aprovados para uso terapêutico, o que abre espaço para descoberta de novos inibidores seletivos. No presente trabalho, realizou-se uma triagem virtual baseada na estrutura da DPP-4 sobre o banco de estruturas de origem natural do semiárido baiano da Universidade Estadual de Feira de Santana, UEFS – NatProDB (com cerca de 600 compostos) objetivando a identificação de potenciais inibidores desta enzima e explorar a diversidade estrutural dos compostos naturais desta região. Inicialmente, para avaliar a qualidade do acoplamento no programa AutoDock Vina 1.1.2, realizou-se vinte re-acoplamentos para cada inibidor presente nas estruturas cristalográficas 1X70, 2ONC e 4A5S disponíveis no *Potein Data Bank* (PDB). Na sequência, realizou-se uma triagem virtual em quintuplicata, utilizando a estrutura 4A5S, selecionada pela qualidade da estrutura cristalográfica, sobre o NatProDB. Os resultados de re-acoplamentos mostraram-se satisfatórios, com valores de raiz média do desvio quadrado (RMSD) inferiores a 2Å. Os maiores valores de RMSD foram de 0,461, 1,4331 e 1,3890 para os complexos 1X70, 2ONC e 4A5S, respectivamente. Ao término dos acoplamentos, vinte compostos apresentaram valores de energia de afinidade melhores que os dos inibidores cristalográficos alogliptina e sitagliptina. Cinco destes compostos apresentaram geometrias favoráveis à interação com pelo menos dois dos cinco aminoácidos apontados pela literatura como fundamentais para a formação do complexo, tendo um deles apresentado contato com quatro dos referidos resíduos importantes para o reconhecimento destes inibidores. As etapas posteriores do trabalho consistirão na elaboração de uma hipótese farmacofórica, com base na estrutura química de inibidores da DPP 4 com alta afinidade e potência (Ki/IC50) e diversidade estrutural, para auxiliar na identificação de prováveis compostos bioativos obtidos na triagem sobre o NatProDB. Os compostos selecionados com base nas informações da hipótese farmacofórica e dos valores de energia de afinidade serão direcionados para cálculos de Dinâmica Molecular a fim de avaliar com maior precisão os parâmetros estruturais e energéticos frente a DPP-4, que posteriormente poderão ser submetidos a ensaios biológicos.

**Palavras- chaves:** Diabetes Mellitus. Dipeptidil Peptidase 4. Triagem Virtual.

---

\* Graduando do Curso Bacharelado em Farmácia da Faculdade Maria Milza – FAMAM. far\_marcelo10@hotmail.com.

\*\* Professor Assistente da Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS.

\*\*\* Professor Assistente da Faculdade Maria Milza – FAMAM.