

USO DA TRIAGEM VIRTUAL DA QUIMIOTECA DE COMPOSTOS DO PPGQ-UFRRJ PARA A BUSCA DE CANDIDATOS A FÁRMACOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

André Ávila De Lucena Gonçalves (andrelucenag10@gmail.com)

Carlos Maurício R. De Sant'anna (santanna@ufrj.br)

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e endêmica em 21 países das Américas, afeta milhões de pessoas. Os fármacos disponíveis para o tratamento atualmente, nifurtimox e benzonidazol, têm eficácia limitada na fase crônica e causam efeitos colaterais, destacando a necessidade de novas terapias. Métodos computacionais permitem identificar candidatos a fármacos por triagem virtual baseada na estrutura (SBVS), com a docagem molecular como estratégia central. A cruzipaina, cisteína protease essencial do parasita, foi escolhida como alvo devido à sua estrutura conhecida, e a quimioteca inédita do PPGQ-UFRRJ, com mais de 650 compostos, serviu como fonte de potenciais ligantes.

Os estados de protonação e tautoméricos dos compostos foram definidos em pH fisiológico com MarvinSketch e otimizados pelo método PM6 do programa Spartan'24 (Wavefunction). A estrutura da cruzipaina (PDB 3KKU, resolução de 1,28 Å) foi ajustada como o programa Swiss-PDBViewer 4.1 antes do uso. Foi feita a redocagem do ligante cocrystalizado para seleção da melhor função de pontuação do programa GOLD 2022.0.3 (CCDC) para o sistema; o melhor RMSD (1,75 Å) foi obtido com a função GoldScore. A triagem dos ligantes da

quimioteca foi realizada usando essa função, com um sítio de docagem com um raio de 10 Å centrado na cisteína catalítica (Cys25). Os compostos mais promissores tiveram suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas previstas com o servidor SwissADME.

Dos 657 compostos, 14 apresentaram valores de pontuação superiores a 85% do composto de referência, com destaque para os compostos PPGQ202230220 (1) e PPGQ201430102 (2). O fato de que ambos já foram identificados em estudos anteriores (1, 2) como tripanocidas reforça a validade da nossa metodologia computacional e demonstra seu potencial na descoberta de novos fármacos capazes de inibir a cruzipaina. A previsão das propriedades ADME-Tox indicou perfis aceitáveis de absorção oral e solubilidade, sem alertas críticos de PAINS, embora alguns apresentassem alta lipofilicidade ou potencial de interação com CYP450.

A docagem dos compostos da quimioteca do PPGQ-UFRRJ na cruzipaina permitiu identificar ligantes promissores com perfis farmacocinéticos preditos compatíveis com administração oral. Estudos adicionais, como docagem covalente e cálculos de entalpia de ligação, são necessários para aprimorar a avaliação da afinidade e seletividade, auxiliando na descoberta de novos inibidores da cruzipaina.

Referências:

(1) SILVA, Leonardo Araujo, 2022. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

(2) FERREIRA, Welisson da Silva, 2014. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Palavras-chave: quimioteca; cruzipaina; trypanosoma cruzi; triagem virtual.