

**BUSCA DE CANDIDATOS A FÁRMACOS PARA DOENÇAS
NEGLIGENCIADAS: APLICAÇÃO DA TRIAGEM VIRTUAL COM A
QUIMIOTECA DE COMPOSTOS DO PPGQ-UFRRJ**

Bruno Sena De Oliveira (brunosenadeoliveira@ufrj.br)

Carlos Mauricio Rabello De Sant'anna (santanna@ufrj.br)

A triagem virtual baseada na estrutura de alvos biológicos, utilizando docagem molecular em quimiotecas virtuais, é uma estratégia crucial no processo de descoberta de fármacos, permitindo a identificação e otimização de novos hits moleculares através da análise das interações entre ligantes e seus alvos. Considerando que a doença de Chagas, classificada pela OMS como uma doença tropical negligenciada, afeta cerca de 7 milhões de pessoas globalmente e possui opções terapêuticas limitadas, há uma necessidade premente de desenvolver novos medicamentos mais eficazes. Neste contexto, a quimioteca virtual do Programa de Pós-Graduação em Química da UFRRJ (QV-PPGQ-UFRRJ) foi empregada em uma triagem virtual direcionada à enzima succinato desidrogenase de *Trypanosoma cruzi* (TcSDH). Esta enzima é essencial na cadeia transportadora de elétrons do parasita e representa um alvo seletivo em relação ao complexo respiratório II humano. As estruturas moleculares da quimioteca foram construídas e otimizadas utilizando o programa Spartan'24 (Wavefunction) com o método semi-empírico PM7, usando-se os estados de protonação e formas tautoméricas mais estáveis definidos através do plugin pKa/tautômero do programa MarvinSketch (Chemaxon). A estrutura inédita da TcSDH foi construída utilizando os

servidores PHYRE2 (1) e Swiss-Model, através de técnicas híbridas de modelagem comparativa e ab initio, baseadas nas sequências proteicas primárias descritas por Morales et al., (2009) (2). Ligantes e grupos prostéticos foram transferidos a partir de múltiplos moldes utilizados na modelagem, e o modelo final foi refinado através de simulações de dinâmica molecular discreta no servidor Chiron. A docagem molecular foi conduzida com o programa GOLD2023.2.0 (CCDC), explorando-se os sítios ativos dicarboxilato e ubiquinona (Qp) da enzima. As cavidades de interação foram definidas em um raio de 12 Å a partir das coordenadas do fumarato e flutolanil, que tiveram em um estudo de redocagem valores de RMSD de 0,465 Å e 0,608 Å, respectivamente, para a função ChemPLP. Adicionalmente, realizou-se um estudo de docagem covalente direcionado aos resíduos Cys182 e Cys233 de TcSDHA, utilizando-se compostos da quimioteca com potencial para atuar como aceptores de Michael. A seleção das melhores soluções de docagem envolveu a aplicação do fator de enriquecimento a 1%, geração de curvas ROC, inspeção visual, restrições de farmacóforos e normalização das pontuações obtidas. Os complexos dos compostos mais promissores tiveram suas estruturas reotimizadas com o método semi-empírico PM7 do programa Mopac2016 para determinação das entalpias de interação. O perfil farmacocinético destes compostos foi proposto com o servidor SwissADME, destacando boa solubilidade aquosa e conformidade com a regra de Lipinski. Até o momento, a análise geral dos resultados evidenciou 52 potenciais ligantes com alta complementaridade estrutural à TcSDH, conservando interações semelhantes às dos ligantes de referência. Dentre estes, destacam-se inibidores sintéticos de PDE4, derivados semissintéticos de piperina e curcumina, além de compostos prenilados e flavonoides isolados de própolis verde e méis silvestres, que exibiram os melhores resultados de docagem. Ademais, foram identificados 27 compostos com potencial ação como aceptores de Michael, cujos cálculos semi-empíricos estão em andamento. A abordagem integrada de modelagem molecular e triagem virtual permitiu a identificação de compostos promissores com potencial atividade inibitória da TcSDH. Os resultados obtidos indicam que os protocolos e parâmetros utilizados são eficazes e também fornecem uma base sólida para futuros estudos experimentais e desenvolvimento de novas terapias contra a doença de Chagas. A continuidade desta pesquisa, já em desenvolvimento, inclui a construção de um modelo de predição de atividade estatisticamente validado, que será aplicado nas estruturas presentes na quimioteca.

1. Kelley, LA, et al., Nature Protocols 10, 845-858 (2015)

2. Morales et al., J. Biol. Chem. 2009, vol. 284, 7255–7263

Palavras-chave: produtos naturais; triagem virtual; docagem molecular;
trypanosoma cruzi; succinato desidrogenase.