



TRIAGEM VIRTUAL DE INIBIDORES DE DHODH EM MYCOBACTERIUM LEPRAE: DESCOBERTA DE NOVOS COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO DA HANSENÍASE

OLIVEIRA, Marcos Vinicius; OLIVIER, Danilo da Silva

RESUMO

Este estudo realizou uma triagem virtual integrada para identificar potenciais inibidores da enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH) de *Mycobacterium leprae*, alvo promissor para o tratamento da hanseníase. Devido à ausência de estrutura cristalográfica, foi desenvolvido um modelo por homologia com base na DHODH de *M. tuberculosis* (identidade de 82,48%), posteriormente refinado por duas simulações de dinâmica molecular de 100 ns cada, que confirmaram estabilidade estrutural e revelaram estados conformacionais predominantes. A partir dessas conformações, foi realizada triagem de 10.000 compostos da base *DrugBank* por *docking* no *AutoDock Vina*. Os cinco melhores compostos para cada modelo apresentaram energias entre $-9,9$ e $-8,5$ kcal/mol e taxas de sucesso de 99–100%, destacando o composto aprovado DB06714 e os experimentais DB04388 e DB16239. As análises de interação mostraram ligações de hidrogênio e contatos hidrofóbicos com resíduos essenciais do sítio ativo, indicando boa afinidade e potencial inibitório. Os resultados demonstram a eficiência da integração entre modelagem molecular, dinâmica e triagem virtual como estratégia para priorização de candidatos a fármacos, recomendando-se a validação experimental e estudos de seletividade frente à DHODH humana.

Palavras-chaves



Hanseníase. *Mycobacterium leprae*. DHODH. Dinâmica molecular. Triagem virtual.

I. INTRODUÇÃO

A hanseníase, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, é uma das principais Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), caracterizada por lesões cutâneas, comprometimento neural e risco de incapacidades físicas quando o diagnóstico e o tratamento não são realizados precocemente (OMS, 2021; VELÔSO et al., 2018; DE SOUZA et al., 2019). No Brasil, a enfermidade mantém elevada incidência, sobretudo na região Norte, o que evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas complementares às já estabelecidas (BRASIL, 2023; MONTEIRO et al., 2013; SANTOS ANDRADE; ALVES PROPÉRCIO JUNIOR, 2023).

A identificação de alvos metabólicos essenciais à replicação bacteriana tem impulsionado a busca por novos agentes antimicrobianos. Dentre esses alvos, destaca-se a enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH), fundamental na via biossintética de pirimidinas e na produção de nucleotídeos (CHEN et al., 2019; EVANS; FIELD, 2020). Inibidores dessa enzima já possuem aplicações clínicas em outras áreas, como a leflunomida, empregada em doenças autoimunes, e têm demonstrado potencial em terapias antitumorais e anti-infecciosas (OLIVEIRA et al., 2020; LIU et al., 2021).

Em micobactérias, diferenças estruturais específicas da DHODH de classe 2 — como o túnel de quinona e o domínio N-terminal — permitem o desenvolvimento de inibidores seletivos, com baixa interferência sobre a enzima humana (BANSAL et al., 2018; CHENG et al., 2020). Nesse contexto, o presente estudo teve como foco a descoberta racional de inibidores da DHODH de *Mycobacterium leprae*, agente etiológico da hanseníase.

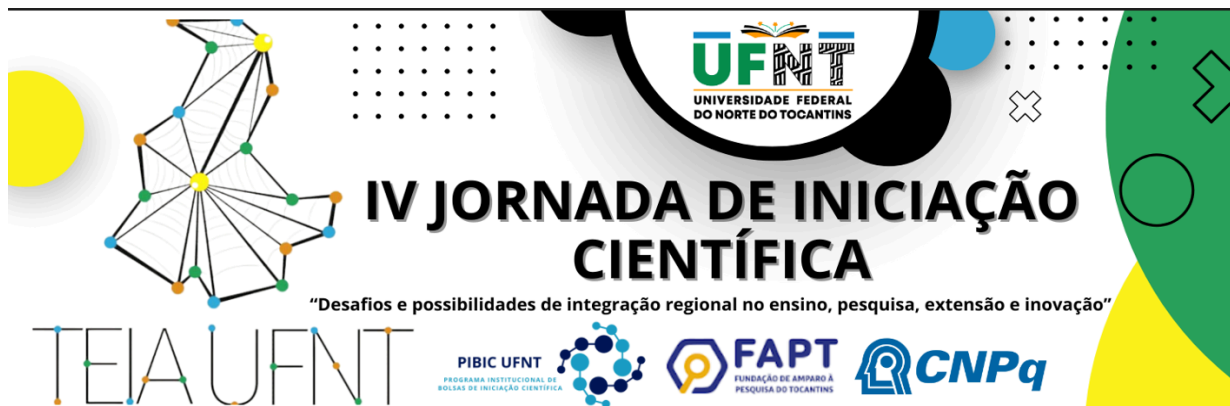


Para alcançar esse objetivo, foram empregadas ferramentas de modelagem por homologia, simulações de dinâmica molecular (DM) e triagem virtual, abrangendo desde a construção do modelo tridimensional da proteína até a análise detalhada das interações ligante-receptor e da taxa de sucesso (ξ) nas simulações de docking (TEIXEIRA et al., 2023; LIU et al., 2000; GUIDO; ANDRICOPULO, 2008). Inserido na área de Ciências Exatas e da Terra, com ênfase em biofísica computacional, química medicinal e bioinformática estrutural, o trabalho contemplou principalmente as áreas temáticas de modelagem molecular e triagem virtual, com aplicação direta ao estudo de doenças infecciosas e terapêuticas (SWISS-MODEL, 2023).

O uso de abordagens computacionais avançadas reduz custos e tempo na fase inicial de descoberta de fármacos, permitindo selecionar compostos promissores com maior probabilidade de eficácia experimental (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008). Além de otimizar o processo de pesquisa, essa metodologia fortalece a integração entre ensino, pesquisa e extensão, contribuindo para a formação de profissionais capacitados em modelagem molecular e para o avanço de novas estratégias terapêuticas voltadas ao combate da hanseníase (OMS, 2021; VELÔSO et al., 2018; DE SOUZA et al., 2019).

II. BASE TEÓRICA

A enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH) é um alvo terapêutico importante por participar da via de síntese de pirimidinas, essencial à sobrevivência celular (CHEN et al., 2019; EVANS; FIELD, 2020). Inibidores dessa enzima já são utilizados clinicamente e demonstram potencial farmacológico para aplicação contra infecções e outras doenças (OLIVEIRA et al., 2020). Estudos estruturais indicam diferenças entre a DHODH de micobactérias e a humana, possibilitando a busca por inibidores seletivos (LIU et al., 2000; TEIXEIRA et al., 2023). As metodologias deste



trabalho apoiam-se em técnicas consolidadas de modelagem molecular, dinâmica molecular e triagem virtual, amplamente empregadas na descoberta de fármacos *in silico* (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008; SWISS-MODEL, 2023).

III. OBJETIVOS

Identificar e priorizar moléculas com potencial inibitório para a DHODH de *Mycobacterium leprae* por meio de modelagem por homologia, simulações de dinâmica molecular e triagem virtual.

IV. METODOLOGIA

A sequência da enzima DHODH de *Mycobacterium leprae* (UniProt ID: P46727) foi modelada por homologia utilizando como molde a DHODH-quinona de *M. tuberculosis* (PDB ID: 4XQ6) no servidor Swiss-Model, resultando em modelo com 82,48% de identidade. O refinamento estrutural foi realizado por simulações de dinâmica molecular no software AMBER22, em pH 7,4, com duas réplicas de 100 ns, analisando parâmetros como RMSD, RMSF, raio de giro, área acessível ao solvente e conformações predominantes por análise de clusters.

Para a triagem virtual, empregou-se o programa AutoDock Vina com a biblioteca de compostos DrugBank. A proteína foi tratada como rígida e os ligantes flexíveis. Foram selecionados os 50 compostos de menor energia, submetidos a 100 réplicas de docking para cálculo da taxa de sucesso (ξ), sendo priorizados os de menor energia e $\xi \geq 80\%$. As interações ligante-receptor foram analisadas quanto a ligações de hidrogênio, interações π , van der Waals e hidrofóbicas, além da verificação de propriedades de *drug-likeness*. Visualizações 2D e 3D foram geradas para ilustrar os principais contatos entre os compostos e o sítio ativo.



V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que o modelo construído da DHODH de *Mycobacterium leprae*, com 82,48% de identidade em relação ao template 4XQ6, apresentou estabilidade estrutural ao longo das simulações de 100 ns. As análises de dinâmica molecular indicaram que o sistema manteve comportamento estável após breve fase de relaxamento, com variações de RMSD entre 2,0 e 3,0 Å e maior flexibilidade nas regiões terminais e em loops, preservando a integridade do sítio ativo. O raio de giro e a superfície acessível ao solvente permaneceram praticamente constantes, e as análises de clusters revelaram conformações dominantes representando mais de 60% do tempo simulado, utilizadas como base para o *docking* molecular.

A triagem virtual de 10.000 compostos da base DrugBank gerou 50 candidatos iniciais por modelo, dos quais cinco foram selecionados para cada um, com energias de ligação entre $-9,9$ e $-8,5$ kcal·mol⁻¹ e taxas de sucesso de 99–100%. Entre os compostos priorizados, destacaram-se DB04388 e DB16239, além do fármaco aprovado DB06714, apontando potencial para reposicionamento. As análises de interação revelaram ligações de hidrogênio e contatos hidrofóbicos com resíduos essenciais do sítio ativo (como ASP-178, GLN-151 e ARG-148), indicando boa complementaridade e afinidade.

De forma geral, os resultados confirmam a eficácia da combinação entre modelagem por homologia, dinâmica molecular e triagem virtual na identificação de potenciais inibidores da DHODH. As elevadas taxas de consistência e a diversidade química dos compostos selecionados reforçam o potencial dessas moléculas como candidatos promissores, recomendando-se validações experimentais e otimizações estruturais para etapas futuras de desenvolvimento farmacológico.



VI. CONCLUSÃO

O modelo gerado (identidade 82,48% com 4XQ6) mostrou estabilidade estrutural e permitiu extrair conformações representativas que, quando utilizadas em *docking* de alto volume, produziram um conjunto de compostos com afinidades promissoras (energias até $-9,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) e alta consistência de reprodução ($\xi \geq 99\%$). Os compostos identificados constituem uma base sólida para etapas experimentais subsequentes, bem como para abordagens de otimização química. Em termos formativos, o trabalho fortaleceu competências em modelagem computacional e promoveu integração ensino-pesquisa-extensão, resultando em produtos científicos relevantes para apresentação no evento TEIA e para encaminhamentos de pesquisa continuada.

VII. REFERÊNCIAS

BANSAL, R. et al. Structural insights into the dihydroorotate dehydrogenase from *Mycobacterium leprae* and its interaction with inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 503, n. 4, p. 2813–2819, 2018.

BRASIL. *Ministério da Saúde. Aids: Boletim Epidemiológico*, jan. 2023.

CHEN, V. M. et al. Targeting dihydroorotate dehydrogenase in cancer cells. *Trends in Cancer*, v. 5, n. 12, p. 758–767, 2019.

CHENG, Y. et al. Discovery of potent and selective *Mycobacterium tuberculosis* dihydroorotate dehydrogenase inhibitors with antimycobacterial activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 63, n. 1, p. 542–553, 2020.

DE SOUZA, Larissa Ribeiro et al. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. *Humanidades e Tecnologia (FINOM)*, v. 16, n. 1, p. 423–435, 2019.

EVANS, D. R.; FIELD, M. S. The UMP synthase complex: a key enzyme in pyrimidine metabolism. *Biochemical Journal*, v. 477, n. 15, p. 2957–2973, 2020.



GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D. Modelagem molecular de fármacos. *Revista Processos Químicos*, v. 2, n. 4, p. 24–36, 2008.

LIU, Shenping et al. Structures of human dihydroorotate dehydrogenase in complex with antiproliferative agents. *Structure*, v. 8, n. 1, p. 25–33, 2000.

LIU, X. et al. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase: a novel therapeutic strategy for cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 621166, 2021.

MONTEIRO, Lorena Dias et al. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 29, p. 909–920, 2013.

OLIVEIRA, C. M. et al. Advances in the design and development of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 199, p. 112377, 2020.

OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). *Estratégia Global para a Hanseníase 2021–2030: Rumo a zero hanseníase*. Nova Deli: OMS, 2021.

SANTOS ANDRADE, D.; ALVES PROPÉRCIO JUNIOR, E. Análise do perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por hanseníase em Araguaína–TO no período de 2015 a 2022. *Revista Cereus*, v. 15, n. 1, p. 270–284, 2023. Disponível em: <http://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/1/article/view/4100>

VIII. AGRADECIMENTOS

Sinceros agradecimentos ao INEO, LABMADE e CNPq, que contribuíram significativamente nos projetos de pesquisas que tanto geram conhecimentos para minha formação acadêmica.