

PROSPECÇÃO DE COMPOSTOS INIBIDORES PARA A ENZIMA TRIPANOTIONA SINTASE DE LEISHMANIA SPP.

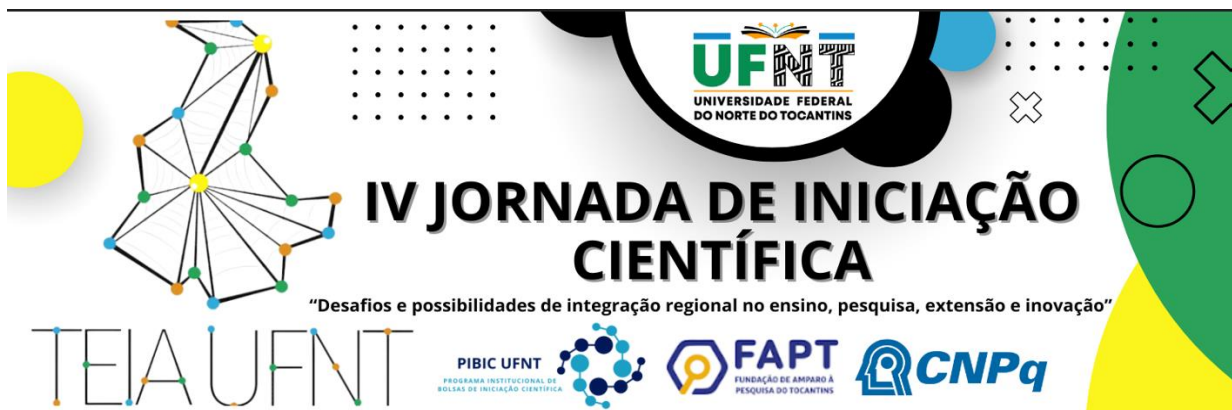
Costa, Isadora Mendes da¹; Olivier, Danilo da Silva²

Resumo

A leishmaniose, uma doença negligenciada causada por protozoários do gênero *Leishmania*, representa um significativo problema de saúde pública no Brasil e no Tocantins. O tratamento atual apresenta algumas limitações, como alta toxicidade e resistência parasitária, tornando urgente a busca por terapias alternativas. Nesse contexto, a enzima tripanotiona sintase (TryS), essencial para o metabolismo dos tripanossomatídeos e ausente em mamíferos, surge como um alvo molecular promissor na busca por potenciais candidatos à fármacos. Este estudo teve como objetivo realizar a prospecção de compostos com potencial inibidor da TryS em *Leishmania spp.* por meio da aplicação de modelagem computacional. Para tal tarefa, o banco de moléculas *DrugBank* foi utilizado em uma triagem virtual (docking molecular) para avaliar a afinidade desses compostos de se ligarem no sítio ativo da enzima. Como resultado, um conjunto de dez moléculas foram selecionadas, com destaque para três compostos: DB08428 (3(S)-AMINO-4-FENIL-BUTAN-2(S)-OL), DB08660 (Quinalizarin), DB06533 (Ragaglitazar), que apresentaram as menores

¹ Bolsista do Programa de Iniciação Científica (FAPT). Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), Faculdade de Ciências da Saúde. isadora.costa@ufnt.edu.br

² Professor Doutor dos Cursos de Física e Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), coordenador do projeto de iniciação científica. danilo.olivier@ufnt.edu.br



energias de ligação (-8,8; -8,7 e -8,7 kcal/mol, respectivamente), indicando uma alta afinidade enzima-ligante. Esses resultados reforçam o potencial dos compostos selecionados como candidatos a futuros estudos no desenvolvimento de novos fármacos contra a leishmaniose.

Palavras-chave: Enzimas, Molecular Docking, Leishmanioses.

Introdução

Este trabalho aborda a prospecção de candidatos à fármacos para a leishmaniose, uma doença negligenciada de impacto global, através do uso de ferramentas de biofísica computacional. O centro das atividades é voltado para a busca de moléculas capazes de inibir a enzima alvo tripanotona sintase (TryS), essencial para a sobrevivência do parasita *Leishmania spp.* A pesquisa está na área das Ciências Exatas e da Terra, com uma abordagem que engloba a computação, biologia molecular, farmacologia e medicina.

A pesquisa foi motivada pela necessidade de novas terapias para esta doença negligenciada, e avaliou cerca de 10.000 moléculas. As atividades de triagem virtual foram essenciais para identificar os candidatos mais promissores de forma eficiente. Como exemplo, o composto DB08428 destacou-se pela alta afinidade com a enzima, sugerindo um forte potencial inibitório.

Moléculas inibidoras são de grande interesse, pois bloqueiam enzimas essenciais para a sobrevivência de patógenos. Uma estratégia promissora é focar em alvos únicos do parasita, como a Tripanotona Sintetase (TryS), que por ser essencial e não possuir análogo no hospedeiro se destaca como um alvo molecular. Essas propriedades "tornam TryS um dos melhores alvos para o desenvolvimento de drogas da via de biossíntese da tripanotona" (FONSECA, 2017). O objetivo, portanto, é



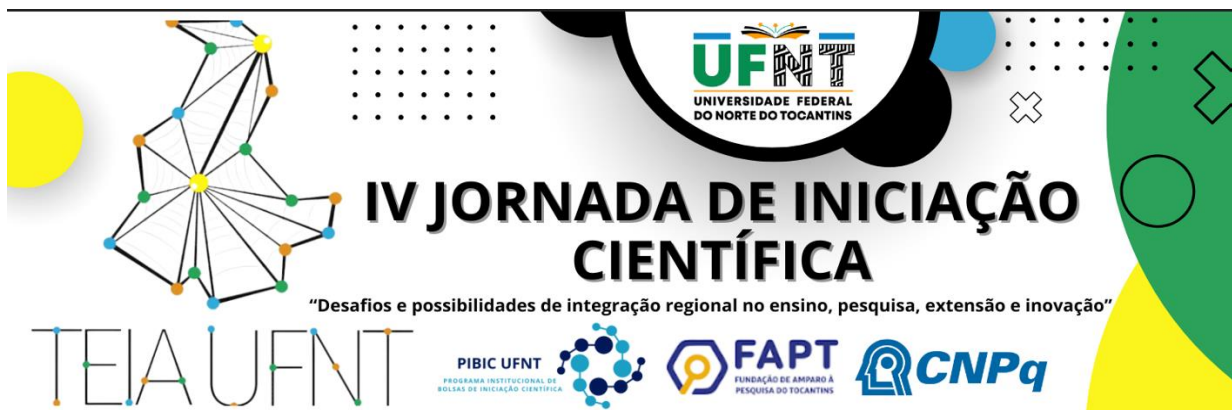
identificar moléculas potentes e seletivas, capazes de atuar sobre a enzima do parasita sem causar toxicidade ao hospedeiro.

Para o público-alvo, este estudo demonstra a aplicação de competências em modelagem molecular, que são um diferencial para a atuação na indústria farmacêutica e na pesquisa acadêmica. O trabalho foi desenvolvido no contexto da iniciação científica (PIBIC), exemplificando a união indissociável entre ensino, pesquisa e extensão, uma vez que reúne tanto aspectos de aprendizado como a busca por dados e informações relevantes quanto resultados promissores para o desenvolvimento de fármacos que tragam mais benefícios à população negligenciada pela leishmaniose.

Base teórica

A leishmaniose é causada por parasitas tripanosomatídeos, sendo a TryS sua principal enzima-alvo. O estudo se baseou na estratégia de varredura virtual, que simula a interação entre ligantes e o sítio ativo da enzima. A revisão de literatura orienta acerca dos mecanismos bioquímicos e fisiológicos no processo de inibição da TryS e as possíveis moléculas atuantes nesse processo, como os Paullones que podem atuar inibindo a atividade da TryS sob a forma recombinante e diminuir a infecção de macrófagos essenciais nesse processo (FERREIRA, 2019).

A triagem virtual representa uma estratégia fundamental para acelerar o processo de descoberta de fármacos e emprega um conjunto de abordagens computacionais, como a modelagem da enzima, o docking molecular e a dinâmica de interações das moléculas inibidoras. O uso de abordagens de virtual screening é uma ferramenta promissora para a identificação de compostos com potencial relevância farmacológica contra alvos de, principalmente, doenças negligenciadas, como a L. chagasi, agente etiológico da leishmaniose visceral (MACEDO et al, 2025).



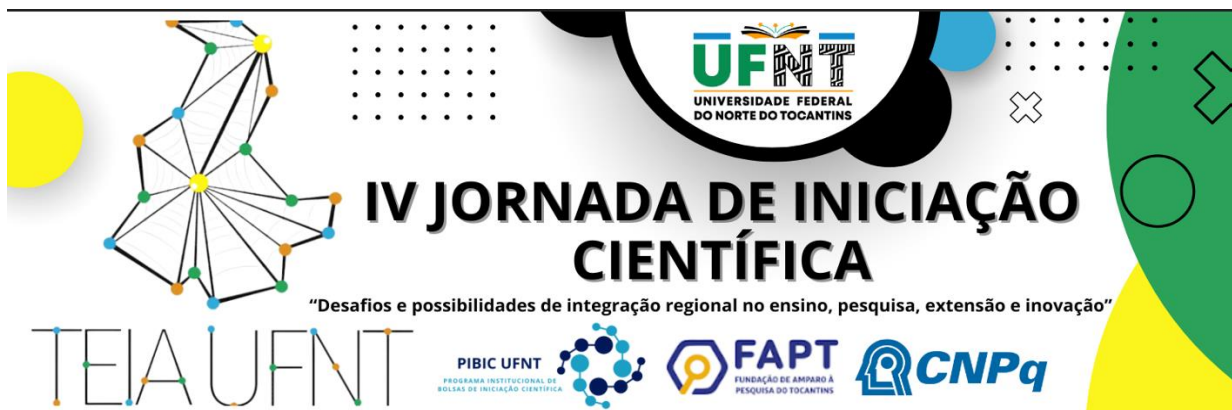
Um exemplo de molécula que atua na via de biossíntese da tripanotona é Butionina Sulfoximina (BSO), que demonstrou ser um inibidor da Tripanotona Sintetase (TryS), atuando em seu sítio de ligação da glutatona (GSH). A descoberta de múltiplos alvos para um mesmo composto reforça a importância de identificar e caracterizar novas moléculas potentes e seletivas, capazes de atuar na via da tripanotona sem causar toxicidade ao hospedeiro (VAZQUEZ, 2017).

Objetivos

O objetivo geral foi identificar e investigar potenciais compostos com atividade inibitória contra a TryS. Os objetivos específicos incluíram a revisão bibliográfica, análise da estrutura 3D da TryS (PDB: 2VOB), uso de docking molecular para prever interações, e identificação de moléculas com os melhores valores de energia de ligação. Os resultados esperados estão em relação direta com a pesquisa, visando identificar candidatos a inibidores da enzima.

Metodologia

O estudo foi uma pesquisa exploratória e aplicada, com metodologia baseada em simulações *in silico*. O método utilizado foi o docking molecular, simulando a ligação de ligantes ao sítio ativo da TryS. Inicialmente, cerca de 10.000 candidatos foram rastreados, dos quais 50 foram selecionados pela menor energia de ligação. Uma segunda etapa de docking, com foco na taxa de sucesso da interação, foi realizada, selecionando os 10 melhores. Para tal tarefa, utilizou-se o banco de compostos *DrugBank*, e os softwares: *Autodock Vina*, *PyMOL* e *Discovery Studio* para simulação e análise dos resultados. O local de estudo foi o LABMADE, ambiente com infraestrutura para a etapa experimental que envolve computação de alto desempenho.



Resultados e discussão

O resumo dos resultados são apresentados na Tabela 1, indicando os dez melhores compostos selecionados, com informações: código, grupo, número de átomos, taxa de sucesso, representada pela porcentagem, e energia de interação enzima-ligante. Os resultados obtidos indicaram que as moléculas DB08428 (Figura 1), DB08660 e DB06533 apresentaram as maiores afinidades, destacando-se como promissoras. A análise das interações em 2D e 3D mostrou que esses compostos formam múltiplas ligações estáveis no sítio ativo da enzima. Moléculas maiores, como DB15047 apresentaram afinidade inferior, sugerindo que o encaixe estérico é um fator determinante, mais relevante do que o número de átomos. A maioria dos compostos já são aprovados ou experimentais, facilitando a aplicação.



Tabela 1. Análise das moléculas com maior afinidade baseada em informações do Drugbank.

ID drugbank	Grupo	Nº de átomos	Porcentagem	Energia (Kcal/mol)
DB08428	Experimental	29	100%	-8,8
DB08660	Experimental	31	100%	-8,7
DB12165	Investigativo	30	100%	-8,5
DB15047	Investigativo	36	99%	-5,8
DB06533	Experimental	34	99%	-8,7
DB18080	Investigativo	33	97%	-7,6
DB14896	Investigativo	29	96%	-7,9
DB00871	Aprovado, investigativo	40	94%	-6,4
DB11886	Aprovado, investigativo	39	91%	-8
DB15565	Experimental	35	90%	-7,7

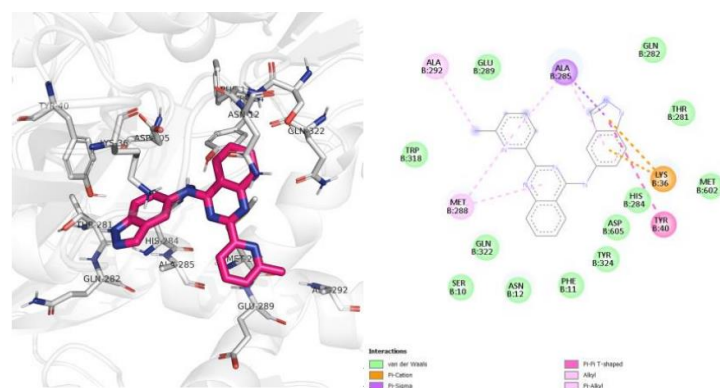
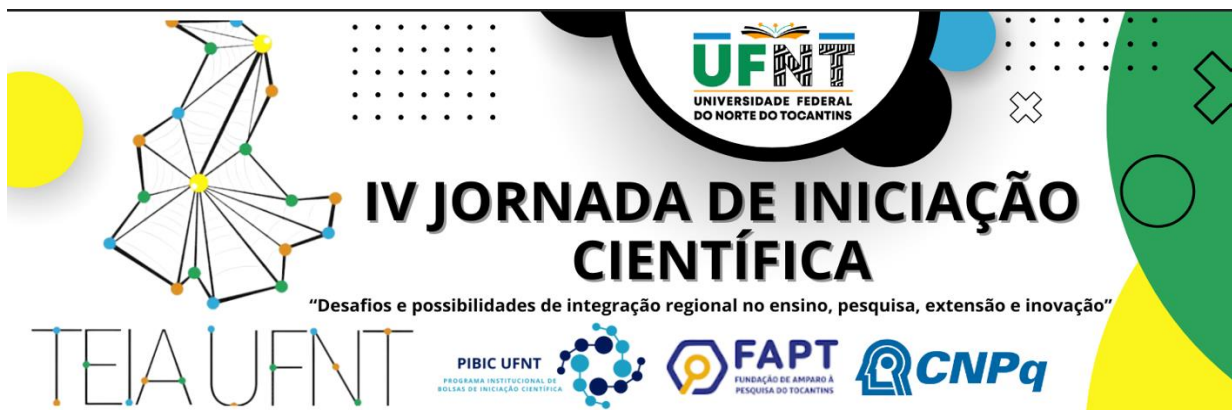


Figura 1. Representação do composto DB08428 em interação com a enzima TryS nos com a estrutura 3D e 2D, respectivamente.



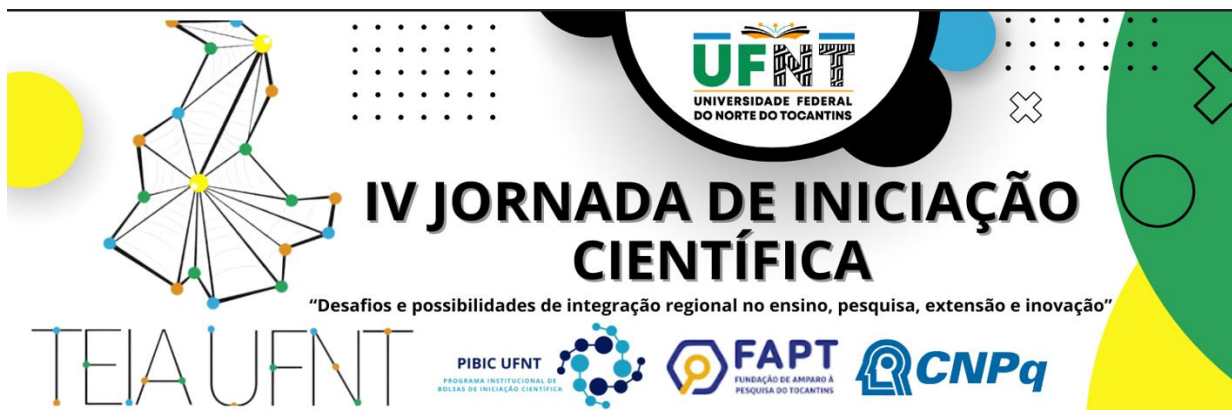
Este tipo de análise é fundamental, pois a informação estrutural é também útil para desenhar inibidores potentes contra homólogos de parasitas, incluindo a GspS e a TryS (PAI, 2006).

Conclusão

A Leishmaniose continua a ser um problema de destaque no Tocantins. O foco central deste estudo foi a busca por moléculas que tenham potencial inibidor de TryS de *Leishmania*. Foram identificados inibidores promissores da TryS por meio de docking molecular, com destaque para DB08428, DB08660 e DB06533. As análises estruturais e de afinidade reforçam o potencial desses compostos. O estudo contribui para a identificação de novas perspectivas terapêuticas contra a leishmaniose, fornecendo uma base para futuras validações experimentais. O impacto da experiência está na aplicação de ferramentas computacionais na busca por soluções para problemas de saúde pública e no tratamento que pode ser muitas vezes agressivo e ineficaz para os pacientes com Leishmaniose.

Referências

- [1] FERREIRA, Vinicius Costa Souza. **Avaliação de inibidores de enzimas envolvidas no Metabolismo Redox para o tratamento da leishmaniose cutânea**. 2019. 75 f. Tese (Doutorado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.
- [2] FONSECA, Maisa Santos da. **Análise funcional de enzimas da via de síntese e redução da tripanotona em Leishmania spp.** 2017. 155 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas René Rachou, Belo Horizonte, 2017.
- [3] MACÊDO, Luíza M. de et al. Leishmania chagasi Dihydrofolate Reductase-Thymidylate Synthase Potential Inhibitors Identified by Virtual Screening. **Journal of**



the **Brazilian Chemical Society**, v. 36, n. 11, p. 1-15, 2025. DOI: 10.21577/0103-5053.20250108.

[4] PAI, Chien-Hua et al. Dual binding sites for translocation catalysis by *Escherichia coli* glutathionylspermidine synthetase. **The EMBO Journal**, v. 25, n. 24, p. 5970-5982, 2006. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601440.

[5] VÁZQUEZ, Citlali et al. Buthionine sulfoximine is a multitarget inhibitor of trypanothione synthesis in *Trypanosoma cruzi*. **FEBS Letters**, v. 591, n. 24, p. 3861-3870, 2017. DOI: 10.1002/1873-3468.12904.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Professor Dr. Danilo da Silva Olivier, por sua orientação, paciência e dedicação excepcionais ao longo de todo o projeto. Sua disponibilidade constante para esclarecer dúvidas e seu comprometimento foram fundamentais para o desenvolvimento seguro e motivador desta pesquisa.

Expresso minha gratidão à equipe multiprofissional do LABMADE, pelo ambiente colaborativo e pelo suporte técnico que foram essenciais para a execução das atividades. Aos meus colegas de pesquisa, agradeço pela parceria, troca de conhecimentos e pelo apoio mútuo durante toda a jornada.

Por fim, expresso minha mais sincera gratidão à Fundação de Amparo à Pesquisa do Tocantins (FAPT), cujo apoio foi fundamental para a concretização deste estudo. A bolsa de Iniciação Científica não só viabilizou minha dedicação exclusiva ao projeto durante o último ano, mas também representou um grande incentivo para minha trajetória como jovem cientista. O estímulo à pesquisa oferecido pela FAPT é crucial para o avanço do conhecimento científico e tecnológico no estado do



Tocantins, e esta oportunidade foi crucial para a minha formação acadêmica, permitindo-me vivenciar os desafios e as recompensas da ciência.