

**Universidade de São Paulo  
Instituto de Física de São Carlos**

**XI Semana Integrada do Instituto de  
Física de São Carlos**

**Livro de Resumos**

**São Carlos  
2021**

# Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

SIFSC 11

## Coordenadores

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

Diretor do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Luiz Vitor de Souza Filho

Presidente da Comissão de Pós Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Luís Gustavo Marcassa

Presidente da Comissão de Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

## Comissão Organizadora

Arthur Deponte Zutião

Artur Barbedo

Beatriz Kimie de Souza Ito

Beatriz Souza Castro

Carolina Salgado do Nascimento

Edgard Macena Cabral

Fernando Camargo Soares

Gabriel dos Reis Trindade

Gabriel dos Santos Araujo Pinto

Gabriel Henrique Armando Jorge

Giovanna Costa Villefort

Inara Yasmin Donda Acosta

Humberto Ribeiro de Souza

João Hiroyuki de Melo Inagaki

Kelly Naomi Matsui

Leonardo da Cruz Rea

Letícia Cerqueira Vasconcelos

Natália Carvalho Santos

Nickolas Pietro Donato Cerioni

Vinícius Pereira Pinto

## Normalização e revisão – SBI/IFSC

Ana Mara Marques da Cunha Prado

Maria Cristina Cavarette Dziabas

Maria Neusa de Aguiar Azevedo

Sabrina di Salvo Mastrandiono

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

(11: 06 set. - 10 set. : 2021: São Carlos, SP.)

Livro de resumos da XI Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos/ Organizado por João H. Melo Inagaki [et al.]. São Carlos: IFSC, 2021.

412 p.

Texto em português.

1. Física. I. Inagaki, João H. de Melo, org. II. Título

ISBN 978-65-993449-3-0

CDD 530

## PG210

### Estratégias em modelagem molecular para a identificação de novos ligantes candidatos à fármacos para a leishmaniose

TELES, H.<sup>1</sup>; ANDRICOPULO, A. D.<sup>1</sup>; VALLI, M.<sup>1</sup>; FERREIRA, L. L. G.<sup>1</sup>

henrique.teles@ifsc.usp.br

<sup>1</sup>Instituto de Física de São Carlos - USP

A Leishmaniose é uma doença tropical negligenciada (DTN) que acomete cerca de 1 milhão de pessoas por ano, sendo que 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas e correm o risco de ser infectadas. (1) A leishmaniose visceral, causada pelas espécies *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, é a forma mais grave da doença com altas taxas de letalidade, especialmente se não tratada adequadamente. O tratamento disponível é complexo, deve ser aplicado por profissionais experientes, tem longa duração e alta toxicidade, e portanto, o desenvolvimento de novos fármacos específicos e eficazes para a leishmaniose visceral é de grande importância. O grupo de enzimas denominado aminoacil-tRNA sintetase (aaRS) são essenciais para a síntese de proteínas, responsáveis por indexar o aminoácido em tRNA específico, e portanto, vitais para o crescimento celular. A estrutura primária da MetRS de kinetoplastídeos é razoavelmente diferente da de mamíferos e sugere seletividade. (2) No presente trabalho, a metionil tRNA-sintetase de *Leishmania infantum* (LiMetRS) foi utilizada como alvo molecular para a identificação de compostos com potencial atividade inibitória. A estrutura tridimensional da LiMetRS, não disponível previamente na literatura, foi predita utilizando a estratégia de modelagem por homologia tendo como templates para a construção do modelo a MetRS de espécies de *Trypanosoma brucei* e *Leishmania donovani*. Apesar de LiMetRS apresentar maior similaridade com LdMetRS, o template de TbMetRS utilizado se apresenta no estado-I caracterizado por uma série de alterações conformacionais que ocorrem quando a enzima está complexada com inibidor. Utilizando os parâmetros de propriedades moleculares dos inibidores reportados para TbMetRS (3), considerando a similaridade no sítio, foi realizada uma busca no subconjunto de moléculas do ZINC utilizando as faixas de  $3.00 \leq \text{LogP} \leq 5.00$  e  $300 \leq \text{peso molecular} \leq 450$  resultando em 5.340.480 compostos que foram selecionados para a docagem molecular. Os 10.000 melhores compostos, com base na função de pontuação, foram submetidos a uma nova docagem com parâmetros de eficiência maiores para aprimorar as poses dos ligantes. Em seguida, uma nova filtragem foi feita utilizando um programa escrito em Python pelo autor, para selecionar apenas os ligantes que interagem com aminoácidos específicos do sítio da LiMetRS, resultando em 222 ligantes, que foram submetidos a uma nova seleção com base na função de pontuação, resultando em 10 moléculas. Esse conjunto de moléculas despertam interesse, pois interagem com aminoácidos reportados como importantes para a estabilização do ligante no sítio de ligação em proteínas homólogas (TbMetRS), onde o sítio é altamente conservado (84,33% de similaridade) e portanto, possíveis inibidores de LiMetRS. Tais moléculas foram submetidas a estudos de dinâmica molecular para avaliação da estabilidade dos ligantes no sítio de ligação. A estratégia de seleção e predição do alvo antes não disponível, e aplicação de filtros na seleção de moléculas e ferramentas para avaliar a interação ligante-alvo, convergem para a identificação de novos ligantes com propriedades químicas e estruturais otimizadas que podem se tornar candidatos promissores à fármacos para LV.

**Palavras-chave:** SBDD. Leishmaniose. Aminoacil-tRNA sintetase.

**Referências:**

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>. Acesso em: 21 Jun. 2021.
- 2 SHIBATA, S. *et al.* Selective inhibitors of methionyl-tRNA synthetase have potent activity against trypanosoma brucei infection in mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 5, p. 1982–1989, 2011
- 3 HUANG, W. *et al.* Structure-guided design of novel trypanosoma brucei methionyl-tRNA synthetase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 1081–1092, 2016. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.10.024.