

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

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

**Livro de Resumos**

**São Carlos  
2022**

# Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

SIFSC 12

## Coordenadores

Prof. Dr. Osvaldo Novais de Oliveira Junior

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

Prof. Dr. Javier Alcides Ellena

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

Profa. Dra. Tereza Cristina da Rocha Mendes

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

## Comissão Organizadora

Adonai Hilario

Arthur Deponte Zutião

Elisa Goettems

Gabriel dos Santos Araujo Pinto

Henrique Castro Rodrigues

Jefter Santiago Mares

João Victor Pimenta

Julia Martins Simão

Letícia Martinelli

Lorany Vitoria dos Santos Barbosa

Lucas Rafael Oliveira Santos Eugênio

Natasha Mezzacappo

Paulina Ferreira

Vinícius Pereira Pinto

Willian dos Santos Ribela

## 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

(12: 10 out. - 14 out. : 2022: São Carlos, SP.)

Livro de resumos da XII Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos/ Organizado por Adonai Hilario [et al.]. São Carlos: IFSC, 2022.

446 p.

Texto em português.

1. Física. I. Hilario, Adonai, org. II. Titulo

ISBN: 978-65-993449-5-4

CDD: 530

## IC23

# Estudos de modelagem molecular para a descoberta de potenciais inibidores da enzima PI4KIII $\beta$ de *Plasmodium falciparum*: triagem virtual e métodos de aprendizado de máquina

OLIVEIRA, Gabriela Silva; NOGUEIRA, Victor Henrique Rabesquine

gabrielaslvvr@usp.br

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium* ssp. e apesar do sucesso no combate dessa doença, foram reportados 241 milhões de casos e 627 mil óbitos em 2020. O surgimento de parasitos resistentes aos antimaláricos padrões contribui para a persistência desses quadros endêmicos. Dessa forma, é de extrema importância a descoberta antimaláricos potentes e com mecanismos de ação inovadores. A enzima fosfatidilinositol-4-quinase do tipo III  $\beta$  do *Plasmodium falciparum* (*Pf* PI4KIII $\beta$ ) é um alvo macromolecular atrativo devido a sua importância no desenvolvimento de múltiplos estágios do parasito. (1) Além disso, sua inibição representa um novo mecanismo de ação diferente dos antimaláricos usuais. Nesse sentido, o objetivo central deste trabalho é o estudo estrutural de um alvo validado e a análise da relação entre estrutura e atividade de compostos para a descoberta de novos inibidores com estruturas e modos de ligação diversos. Em vista disso, construímos um modelo da estrutura tridimensional da enzima através do *AlphaFold colab notebook*. (2) Validamos a estrutura predita através da métrica pLDDT, do valor de RMSD do alinhamento estrutural da enzima predita com a homóloga humana (PDB: 4D0L) e por simulação de dinâmica molecular. Reproduzimos a pose cristalográfica do ligante da enzima humana pela redocagem com o *Gold* (3) e docamos inibidores conhecidos dessa enzima e seus decoys, gerando uma curva ROC próxima de modelos aleatórios de triagem virtual. Também recuperamos inibidores com atividade conhecida contra enzimas homólogas da PI4K no banco de dados ChEMBL e construímos um banco dados equilibrado com moléculas estruturalmente diversas para classificação da atividade inibitória. Foram treinados modelos de aprendizado de máquina com acurácia de aproximadamente 0.75 para predizer compostos potentes contra as proteínas homólogas humanas. Assim, a integração dos estudos em modelagem molecular e os modelos de aprendizado de máquina desse trabalho, possibilitarão a descoberta potenciais compostos líderes para o tratamento da malária.

**Palavras-chave:** Malária. PI4K. Modelagem molecular.

**Agência de fomento:** CNPq (2021-632)

## Referências:

- 1 FIENBERG, S. et al. Structural basis for inhibitor potency and selectivity of *Plasmodium falciparum* phosphatidylinositol 4-kinase inhibitors. *ACS Infectious Diseases*, v. 6, n. 11, p. 3048-3063, June 2020.
- 2 JUMPER, J. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, v. 596, n.

7873, p. 583-589, July 2021.

3 LIEBESCHUETZ, J. W.; COLE, J. C.; KORB, O. Pose prediction and virtual screening performance of GOLD scoring functions in a standardized test. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 26, n. 6, p. 737-748, Feb. 2012.