

Resumos do Evento



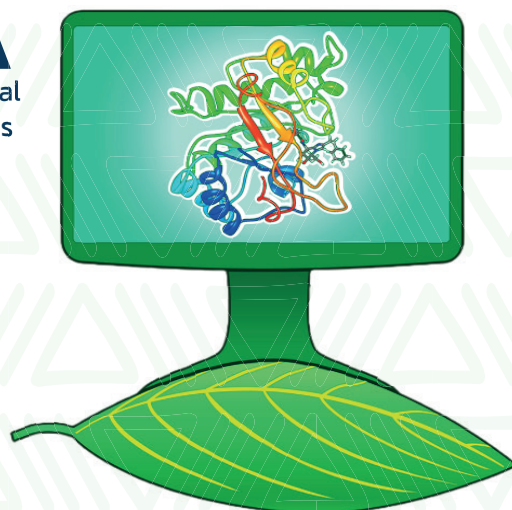
LOCAL

Auditório Arlindo Pinto
ICB - Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal do Pará
Campus Guamá

VII SSCABBA

Simpósio de Simulação Computacional
e Avaliação Biológica de Biomoléculas
na Amazônia

22 a 24 de Novembro 2023



Organização

Prof. Dr. Jerônimo Lameira

**VII SSCABBA – Simpósio de Simulação Computacional e
Avaliação Biológica de Biomoléculas na Amazônia**

22 a 24 de Novembro, 2023

Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal do Pará

Belém – PA, Brasil

RESUMOS

APOIO



Pró-Reitoria de Pesquisa
e Pós-Graduação | UFPA



Organizador

Jerônimo Lameira Silva – UFPA

Comitê Científico

Jerônimo Lameira – UFPA
Cláudio Nahum Alves – UFPA
José Rogério de Araújo Silva – UFPA
Anderson Henrique Lima e Lima – UFPA
Albérico Borges Ferreira da Silva – USP
Fábio Alberto de Molfetta – UFPA
Nelson Alberto Nascimento de Alencar – UNAMA
Lucas de Sousa Martins – UFPA
Clauber Henrique Souza da Costa – UNICAMP
Alberto Monteiro dos Santos – UNICAMP
Jéssica de Oliveira Araújo – UFPA

Comitê Acadêmico

Ana Claudia de Souza Araújo - UFPA
Alessandra Moraes Balieiro – UFPA
João Augusto Pereira da Rocha - UFPA
Maycon Vinicius Damasceno de Oliveira – UFPA
Hemillin Brenda Teixeira Santos – UFPA
Bruna Letícia Portilho Furtado – UFPA
Flávio Vinícius Da Silva Ribeiro – UFPA
Talissa Gabriele Caldas Baia –UFPA
Rafaela da Silva Ferreira – UFPA
Alfredo Gabriel de Sousa Oliveira – UFPA
Camilla Vitória Silva Marinho – UFPA
Carlos Gabriel da Silva de Souza -UFPA
Yan Carvalho Magno – UFPA

Sumário

A lipofilicidade de um resíduo da Atrazina	6
Abordagem computacional dos efeitos da mutação na atividade enzimática da Lovastatina esterase (PcEST).....	7
Análise de Descritores Moleculares para a Relação Quantitativa Estrutura-Atividades de Quinazolininas como Inibidores de Mpro de SARS-CoV-2.....	8
Análises Estruturais da Enzima NDM-1 em sua forma livre e complexada a Ampicilina	9
Avaliação da Estabilidade de Microemulsões (O/A) Contendo Quitosana e Óleo de Pracaxi (<i>Pentaclethra maculosa</i>) oriundo do Nordeste Paraense	10
Avaliação das interações do inibidor nsc no alvo ns5 do vírus da dengue (denv) através de dinâmica molecular e energia de interação solvatada	11
Avaliação de descritores estruturais em inibidores da enzima tirosinase	12
Descritores Moleculares de Derivados do Peptídeo PIPE-359 para Modelos Preditivos da Inibição do Receptor Muscarínico do Tipo 1 (MR1)	13
Desenvolvimento e avaliação do potencial neuroprotetor de biomateriais contendo deferiprona.....	14
Docking molecular para prever o efeito anti-câncer de mama de moléculas obtidas usando ferramentas biotecnológicas e fungos Amazônicos como biocatalisadores, visando receptores de Estrogênio e Progesterona.....	15
Estudo da Inibição em PLpro de SARS-CoV-2 através de análises estruturais por Dinâmica Molecular.....	16
Estudo de inibidores derivados de pirazolona para a enzima cruzaina da doença de chagas	17
Estudo sobre emulsão (o/a) contendo cristais líquidos à base de óleo de rosa mosqueta (<i>rosa canina l</i>).....	18
Explorando a dinâmica estrutural das mutantes da enzima petase e seus efeitos na termoestabilidade e eficiência de degradação do polietileno tereftalato (PET).....	19
Explorando a Estrutura da nsP1 do Vírus Chikungunya: Estudo Computacional da Ligação, Interação e Energia Livre de Antivirais.....	20
Identificação via ancoragem molecular de potenciais inibidores da enzima Csd6 da <i>Helicobacter Pylori</i>	21
Investigação Computacional do Mecanismo de Ligação da Cutinase do <i>Fusarium oxysporum</i> por Simulações de Dinâmica Molecular	22
Investigação conformacional da enzima NS2B-NS3 do vírus do Nilo Ocidental baseado em Dinâmica Molecular e Análise multivariada.....	23
Investigação da inibição do complexo glicoproteico E3-E2-E1 em CHIKV pela enzima PLA2CB através de	24
Métodos de análise de interações proteína-proteína em complexos de enzimas Mur ligases.....	25

Modelo da semelhança com fármacos aplicado ao Fluindapyr	26
Nanopartículas de Hidróxido Duplo Lamelar Intercaladas com L-triptofano	27
O papel do ácido UDP-N-acetilmurâmico (UNAM) na regulação da atividade da enzima MurA revelado por simulações de Dinâmica Molecular	28
Planejamento de novos inibidores da enzima cruzaina do <i>T. cruzi</i> baseado no método de novo	29
Predição de Descritores para Análise da Relação Quantitativa Estrutura-Atividade de Potenciais Inibidores de Mpro de SARS-CoV-2.....	30
Sobre o Planejamento de Peptídeos Antimicrobianos com Modelos de Membranas Celulares Neutras e Negativamente Carregadas	31
Structural Dynamics and Enhanced Binding Affinity of the Emerging EG.5 Variant of SARS-CoV-2 Spike Protein: Implications for Viral Evolution and Immune Evasion	32
Theoretical and experimental study of the antioxidant mechanism of xanthenes produced by fungus <i>Exserohilum rostratum</i>	33

A lipofilicidade de um resíduo da Atrazina

Anabella M. Fernandes ⁽¹⁾, Alana G. do N. Araujo ⁽¹⁾, Gláucia S. D. de Azevedo ⁽¹⁾ & Adriano S. da Rocha⁽¹⁾

⁽¹⁾*Instituto Federal do Pará-Campus Castanhal, Castanhal, Pará. E-mail para contato: adriano.rocha@ifpa.edu.br*

O aumento da demanda por alimentos no mundo tem pressionado a produção na agricultura, o que ocasionou a intensificação de produtos fitossanitários e agrotóxicos em geral. Só nos últimos 30 anos a utilização dessas substâncias aumentou 50% em todo mundo, de acordo com a Food and Agriculture Organization (FAO). No caso do Brasil, segundo o IBAMA, houve um aumento de 78,3% no uso de agrotóxicos nos últimos 10 anos. Naturalmente, essa expansão no uso desses produtos levanta a preocupação quanto aos seus resíduos encontrados no meio ambiente. Nesse trabalho, o objetivo foi investigar um resíduo do herbicida Atrazina, o segundo agrotóxico mais utilizado no Brasil, de acordo com a EMBRAPA. A Atrazina é largamente aplicada em culturas de milho, sorgo e outros, mas possui alta persistência no meio ambiente e águas subterrâneas. O resíduo (metabólito) mais abundante da Atrazina é a Diaminoclotriazina-DACT (C₃H₄CIN₅). Para esse estudo foi utilizado o logaritmo do coeficiente de partição (LogP) uma propriedade que avalia, entre outras, a afinidade da substância com meios lipídicos, a lipofilicidade. Para a realização do cálculo foi utilizada plataforma Molsoft, uma ferramenta online disponibilizada gratuitamente. O Valor calculado de LogP foi de -0,12 indicando uma baixa lipofilicidade da substância segundo a literatura. Esse tipo de abordagem auxilia, por exemplo, na descrição do comportamento da substância em ambiente celular (membrana celular), mas também contribui com abordagens voltadas para ecotoxicidade, uma vez que o LogP também descreve a hidrofília simultaneamente.

Abordagem computacional dos efeitos da mutação na atividade enzimática da Lovastatina esterase (PcEST)

Hemillin Brenda Teixeira & Anderson Henrique Lima e Lima⁽¹⁾

Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém-PA
E-mail para contato: hemillin.santos@ics.ufpa.br

A enzima PcEST, do fungo *Penicillium chrysogenum*, apresenta um enorme potencial na indústria farmacêutica, pois atua na conversão da catálise da lovastatina em Monacolina J, principal precursora na produção de sinvastatina, droga redutora do colesterol. O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos de mutações na estabilidade da enzima PcEST, empregando métodos computacionais de dinâmica molecular, a fim de obter análises detalhadas das propriedades estruturais e energéticas da enzima PcEST nativa e mutantes. Segundo os resultados, a enzima PcEST nativa e a mutação D106A apresentaram um complexo enzima-ligante (ΔG_{bind}) com maior afinidade. Além disso, as análises de dinâmica molecular (DM) revelaram que tanto a enzima PcEST quanto a mutação D106A apresentam maior atividade devido às múltiplas interações efetivas com os resíduos Ser57, Phe129, Tyr170, Ile236, Gly240, Gly241, His253 e Phe309, que desempenham um papel crucial na estabilidade do substrato. As mutações W344K e Y127A, por outro lado, evidenciaram a diminuição das interações de hidrogênio durante a simulação de dinâmica molecular entre os resíduos-chave no sítio ativo da enzima PcEST. Em contrapartida, os mutantes W344F e Y127F exibiram um aumento no valor de K_m , resultando na conseqüente redução de sua atividade catalítica. Portanto, analisamos as interações fundamentais entre a enzima PcEST nativa e as mutações D106A, D131A, S57A, W344K, W344F, Y127A e Y127F em complexo com o substrato lovastatina, com o intuito de fornecer insights para aumentar a sua resistência e contribuir para a produção de Monacolina J e, conseqüentemente, para a síntese de sinvastatina. As informações obtidas partir de sua análise serão de suma importância para a conjectura de novas variantes da enzima PcEST propostas para a futura síntese e ensaios biológicos.

Análise de Descritores Moleculares para a Relação Quantitativa Estrutura-Atividades de Quinazolininas como Inibidores de Mpro de SARS-CoV-2

Ronald C. M. Júnior⁽¹⁾, José Rogério A. Silva⁽¹⁾ & Flávio V. da S. Ribeiro⁽¹⁾

⁽¹⁾ Computer Modeling of Molecular Biosystems (CompMbio), Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará. E-mail para contato: ronaldjuniorarthos@gmail.com

No contexto da pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2 causador da COVID-19, a procura de agentes terapêuticos eficazes e inovadores tornou-se uma prioridade global. Dentre os alvos biológicos utilizados no tratamento dessa doença, destaca-se a enzima Mpro, importante para a replicação viral. Neste estudo, derivados de Quinazolininas com atividades contra a Mpro SARS-CoV-2 foram utilizados para obtenção de descritores moleculares para análise através de relações quantitativas de estrutura-atividade. Inicialmente, 68 compostos foram virtualmente construídos e analisados no pacote computacional Rdkit, que é uma ferramenta na qual se tem acesso a um grande banco de dados de compostos químicos e a informações sobre suas propriedades. Este pacote forneceu um total de 5888723 descritores, dentre os quais destacam-se: P_VSA, TPSA, MolMR, Log{P}, Heavy Atom Counts que foram anteriormente descritos na literatura como relevantes aos sistemas do tipo Mpro. Os resultados sugerem que tais descritores podem ser usados na construção de um modelo estatístico para a compreensão de propriedades moleculares que justifiquem a atividade deste grupo de compostos. Desta maneira, os resultados podem ser considerados para a proposição de novos e mais potentes inibidores de Mpro como potenciais fármacos para o tratamento da COVID-19

Análises Estruturais da Enzima NDM-1 em sua forma livre e complexada a Ampicilina

Alessandra M. Balieiro ⁽¹⁾, Renan C. Valente⁽²⁾, José Rogério A. Silva⁽¹⁾

⁽¹⁾*Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Belém – PA,* ⁽²⁾*Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Rua Augusto Correa, Belém – PA.*
E-mail para contato: alessandrabalieiro@icen.ufpa.br

A New Delhi metalobetalactamase 1 (NDM-1) é alvo em muitos estudos para descoberta de fármacos, devido seu espectro ampliado que confere resistência a todos os antibióticos em uso clínico atualmente. Com especiais interesses a sua forma complexada a inibidores betalactâmicos e seu mecanismo de ação distinto para diferentes classes de antibióticos. Nesse sentido, conduziu-se um estudo por simulações de dinâmica molecular (MD) clássica com 500 ns de produção, para as formas livre e complexada a ampicilina da NDM-1, os modelos para a metaloenzima foram gerados com um construtor de parâmetros de centro metálico baseado em Python, no módulo *MCPB.py* do pacote computacional Amber20. Os resultados de RMSD (*Root Mean Square Deviation*) obtidos sugerem uma estabilidade estrutural em ambas formas (livre e complexada) da NDM-1 (0,75 Å e 0,72 Å, respectivamente). Já os valores de RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) apresentam a flexibilidade local de resíduos específicos ao longo da simulação, particularmente, em dois *loops* são observados desvios significativos para o sistema NDM-1-Ampicilina. Finalmente, a análise estrutural via PCA (*Principal Component Analysis*), proporcionou uma visão mais abrangente das mudanças conformacionais da proteína e identificou os modos principais de variação conformacional, com isso conseguimos obter a superfície de energia livre dos sistemas. Essas mudanças conformacionais podem influenciar a atividade da NDM-1, pois modificações em sua estrutura tridimensional podem afetar a capacidade da enzima de hidrolisar antibióticos. Em conjunto, estas análises estruturais fornecem uma compreensão abrangente das implicações da ligação da ampicilina na dinâmica e conformação da NDM-1. Essas descobertas aprimoram o conhecimento sobre a proteína e impactam a pesquisa farmacêutica, auxiliando no desenvolvimento de tratamentos contra infecções resistentes a antibióticos.

Avaliação da Estabilidade de Microemulsões (O/A) Contendo Quitosana e Óleo de Pracaxi (*Pentaclethra macroloba*) oriundo do Nordeste Paraense

**Arthur Deivid do Nascimento Lima¹, Stefany da Silva Pantoja¹,
Carla Carolina Ferreira Meneses¹, Claudio Nahum Alves¹**

(¹) Laboratório de Recursos Naturais e Sustentabilidade na Amazônia (LRNSA), Instituto de Ciências Exatas e Naturais (ICEN), Universidade Federal do Pará (UFPA),

*Belém, Pará . E-mail para contato:
nascimento657lima@gmail.com.*

As microemulsões (MEs) desempenham um papel essencial em cosmeceuticos que incorporam ingredientes de origem vegetal, proporcionando benefícios como a minimização de efeitos tóxicos e o aumento da biodisponibilidade. A quitosana, um biopolímero hidrofílico, e o óleo de pracaxi (*Pentaclethra macroloba*), destacam-se como componentes de interesse devido às suas propriedades biocompatíveis e potencial cosmético. Este estudo tem como objetivo a avaliação da estabilidade de microemulsões (O/A) que contêm quitosana e óleo de pracaxi originários da região Nordeste Paraense. Para isso, os parâmetros físico-químicos do óleo de pracaxi por meio de análises experimentais tais como o índice de acidez, saponificação, peróxido e densidade relativa que apresentaram valores dentro do padrão determinado pela ANVISA: 2,808 % AO, 132,4027 mgKOH/g, 3,843 meqO₂/Kg e 0,9552 a 25°C respectivamente, bem como, o seu perfil de ácidos graxos obtido por meio de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). As emulsões foram preparadas e submetidas a análises macro e microscópicas, utilizando testes de estabilidade, comportamento reológico e avaliações organolépticas durante um período de 24 horas após a preparação, bem como nos dias 7, 15 e 30 seguintes. As microemulsões foram confirmadas como sistemas O/A, demonstrando uma boa estabilidade, sendo a concentração CH-PX-1/10 a mais estável, de acordo com os testes realizados de pH, centrifugação, estresse térmico e Testes de Estabilidade Acelerada (TEA). O teste de estresse térmico evidenciou modificações notáveis em todas as amostras a partir de 55°C. Em contrapartida, o teste de estabilidade acelerada destacou a amostra que apresentou maior resistência a variações abruptas de ambiente. Os resultados sugerem que as microemulsões desenvolvidas são estáveis, possuindo baixa viscosidade e uma boa capacidade eletrolítica.

Avaliação das interações do inibidor nsc no alvo ns5 do vírus da dengue (denv) através de dinâmica molecular e energia de interação solvatada

Jonas V. Guilhon⁽¹⁾, José C. N. Glins ⁽²⁾, Anderson H. L. Lima ⁽³⁾ & Diandra A. Luz ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, ⁽²⁾ Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, ⁽³⁾ Instituto de ciências exatas e naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará & ⁽³⁾ Universidade Federal do Pará, Belém, Pará E-mail para contato: jonas.guilhon@ics.ufpa.br

O vírus da dengue atinge, segundo a organização panamericana de saúde, cerca de 500 milhões de pessoas por ano nas Américas, tornando-se um problema de saúde pública cada vez mais preocupante. Possui genoma de RNA de fita simples e sentido positivo, que codifica proteínas importantes, como as não estruturais (NS). Dentre estas, está a NS5, que possui a subunidade metiltransferase (NS5-MTase), um alvo interessante para inibidores virais, pois possui participação direta no processo de encapsulação do vírus. Assim, obteve-se a estrutura tridimensional de um inibidor viral, o NSC 12155, complexado à NS5-MTase (PDB:5CUQ) para a avaliação das interações proteína/ligante. Para elucidar as informações do inibidor, analisamos a sua interação com o sítio ativo do domínio Mtase a fim de compreender suas influências sob a conformação proteica e energética. Doravante, realizamos o *redocking* molecular do inibidor na estrutura alvo utilizando o *software* autodock vina. Posteriormente, preparou-se o inibidor com cálculos de otimização de geometria molecular através de métodos semi-empíricos utilizando o *software* gaussian, já o receptor foi preparado com o auxílio do servidor H++. Após estas etapas, selecionou-se o *template* com menor desvio e melhor energia. Posteriormente, foram gerados parâmetros para a dinâmica molecular utilizando o módulo tLeap (pacote amber 18). O sistema foi encaminhado para a preparação de dinâmica molecular, que foi realizada em 4 etapas iniciais: minimização, aquecimento, equilíbrio e produção. Foi realizada a produção de 300ns de trajetória de dinâmica molecular que foi tratada com o módulo cpptraj. Para avaliar a estabilidade do sistema e flutuações dos aminoácidos foram utilizados cálculos de RMSD e RMSF (do inglês *Root Mean Square Deviation* e *Root Mean Square Fluctuation*, respectivamente). Após a obtenção destes dados, avaliou-se a afinidade proteína/ligante através do método SIE (do inglês *Solvated Interaction Energy*), o qual explicitou o favorecimento das interações formadas entre o inibidor e o alvo, indicando capacidade de diminuir a replicação da partícula viral e potencial infectante. Conclui-se que o NSC mostra-se um promissor candidato a inibidor do domínio MTase, podendo auxiliar, sob a luz de mais pesquisas, no combate a essa virose incidente no território brasileiro, incluindo a região amazônica.

Avaliação de descritores estruturais em inibidores da enzima tirosinase

Rodrigo G. Negrão⁽¹⁾, Flávio V. S. Ribeiro⁽¹⁾, Nathália L. O. Costa⁽¹⁾ e José Rogério A. da Silva⁽¹⁾

⁽¹⁾Computing Modeling of Molecular Biosystems (CompMBio), Universidade Federal do Pará - UFPA, Belém, Pará 66075-110. E-mail para contato: rodrigoguedesnegrao@gmail.com

A Tirosinase (TYR) é a enzima responsável pela produção de pigmentos naturais, como a melanina, em diversos organismos e microrganismos, desenvolvendo um papel fundamental na proteção contra os efeitos prejudiciais da radiação ultravioleta. Entretanto, a irregularidade no processo de síntese dessa enzima pode acarretar em doenças como o melanoma, sendo considerado o câncer de pele mais letal em todo o mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Assim, há forte interesse da indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia para a proposição de moléculas que sejam inibidores em TYR. Portanto, neste estudo foram utilizados descritores 2D de propriedades moleculares buscando identificar e agrupar possíveis inibidores de Tirosinase. Inicialmente, 100 compostos com seus respectivos valores experimentais de concentração inibitória (IC_{50}) foram avaliados pelo pacote computacional RDKit, fornecendo 209 descritores moleculares. De acordo com a literatura, os descritores MW (molecular weight), LogP (water-octanol partition coefficient), HBA (hydrogen bond acceptors), HBD (hydrogen bond donors) e a TPSA (total surface area), destacam-se por agruparem eficientemente os inibidores em TYR. O MW representa a massa total da molécula, enquanto o LogP indica a afinidade da molécula por solventes lipofílicos em relação à água. Adicionalmente, o HBA conta os átomos capazes de aceitar ligações de hidrogênio, enquanto o HBD indica os átomos de hidrogênio aptos a atuar como doadores nesse tipo de ligação. Por fim, o TPSA revela a quantidade de superfície disponível para interações polares. A partir da extração dos descritores, é viável desenvolver um modelo de relação quantitativa entre estrutura e atividade (QSAR) utilizando métodos estatísticos para validar esses descritores através da regressão linear. Essa abordagem permite identificar quais descritores estão mais intimamente relacionados à atividade dos inibidores em tirosinase. Utilizando um modelo de QSAR, esses descritores podem ser empregados para prever atividades biológicas e selecionar moléculas promissoras, economizando tempo e recursos experimentais. Ao incorporar descritores relacionados às propriedades físico-químicas moleculares, é possível melhorar características fundamentais para a eficácia e segurança de novos fármacos, ou mesmo otimizar fármacos conhecidos.

Descritores Moleculares de Derivados do Peptídeo PIPE-359 para Modelos Preditivos da Inibição do Receptor Muscarínico do Tipo 1 (MR1)

Lucas Damasceno dos Santos¹, Ewerton C. Oliveira², Anderson Henrique Lima e Lima³

⁽¹⁾ICEN, UFPA, Belém, Pará, ⁽²⁾ICEN, UFPA, Belém, Pará, ⁽³⁾E-mail para contato: anderson@ufpa.br.

O peptídeo PIPE-359, é um antagonista seletivo do subtipo 1 do receptor muscarínico de acetilcolina (MR1). Diversos derivados deste peptídeo apresentaram índices de inibição que variam de 1.8 a 20000 nM, quando avaliados em termos de seus IC₅₀. Empregando métodos de Quimiometria e aprendizagem de máquina, objetivo deste trabalho foi avaliar descritores moleculares dos derivados do PIPE-359 que possam ser utilizados em modelos preditivos da atividade inibitória da MR1 (qual está associada ao sistema nervoso central e é predominantemente encontrada em células nervosas), o mesmo foi desenvolvido na área da química medicinal, visando a descoberta de novos fármacos para tratar a esclerose múltipla (EM), uma doença neurológica caracterizada pela destruição da mielina no sistema nervoso central. Desta forma, foram coletadas informações estruturais e valores de IC₅₀ (que representam o teor de inibição em relação a uma função biológica) de moléculas derivadas do PIPE-359, representadas em notação SMILES. A biblioteca RDKit foi empregada para extrair 200 descritores moleculares que ao fazer a pré-análise foram eliminando as colunas que não tinham números e colunas que possuíam mais de 75% de valores iguais a zero, a partir desse tratamento de dados ficou apenas 128. Após avaliados, foram utilizados em análises de correlação de *Spearman* no intuito de identificar descritores mais correlacionados com IC₅₀. Esses descritores abrangem propriedades como lipofilicidade, polaridade, contribuições específicas do átomo e propriedades eletrônicas. Dentre eles o QED oferece uma medida global, enquanto descritores como TPSA, MolLogP e índices topológicos fornecem informações específicas. A expectativa é que esses modelos identifiquem eficientemente moléculas com potencial terapêutico, acelerando a descoberta de fármacos e a seleção de candidatos promissores. A etapa subsequente envolverá o treinamento de modelos de aprendizado de máquina, como regressão linear, Support Vector Machine e Random Forest. Nesse processo, os descritores moleculares extraídos serão utilizados como variáveis independentes (entrada), e os valores de IC₅₀ atuarão como variáveis dependentes (alvo). Os resultados deste estudo revelaram descritores moleculares essenciais, correlacionados de maneira significativa com a atividade inibitória M1R.

Desenvolvimento e avaliação do potencial neuroprotetor de biomateriais contendo deferiprona

Bruno E. C. da Fonseca⁽¹⁾, Carla C. F. Meneses⁽¹⁾, Cláudio N. Alves⁽¹⁾

(1) *Laboratório de Recursos Naturais e Sustentabilidade na Amazônia (LRNSA), Instituto de Ciências Exatas e Naturais (ICEN), Universidade Federal do Pará (UFPA),*

Belém, Pará . E-mail para contato: becfonseca33@gmail.com

Doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, são caracterizadas pela perda da cognição, fala, raciocínio e pensamento. Essas desordens atingem na sua grande maioria idosos e estão relacionados a idade avançada, a má alimentação baseada em gorduras ruins, pouca ingestão de nutrientes antioxidantes, falta de exercícios físicos e outros hábitos não saudáveis. As doenças neurodegenerativas, se iniciam pela deposição de proteínas deformadas e o estresse oxidativo nos neurônios, que podem estar associados com íons livres de metais. Os neurônios que apresentam estas alterações, são então identificados pelas células da glia e assim, desencadeiam processos inflamatórios, levando à morte as células do sistema nervoso. A deferiprona (DFP), é um fármaco desenvolvido à princípio para reduzir o excesso de íons de ferro (III) livres no sangue devido às transfusões sanguíneas. Mais tarde, descobriu-se que a deferiprona pode exercer a função neuroprotetora, isto é, reduz a perda de neurônios durante o processo de neurodegeneração. O sal básico de zinco (ZBS), é um hidróxido do tipo brucita com fórmula $Zn_5(OH)_8(NO_3)_2 \cdot nH_2O$, uma nanoestrutura lamelada, com ânions nitrato (NO_3^-) interlamelares que podem ser trocados por moléculas orgânicas e inorgânicas negativamente carregadas. Neste sentido, este trabalho tem como objetivo sintetizar um nanocarreador híbrido, biopolimérico, não-tóxico para testes de neuroproteção in vitro, através da síntese da matriz sólida de ZBS e sua intercalação com o fármaco DFP pelo método de coprecipitação e troca iônica, onde os íons NO_3^- serão trocados por DFP. O conjunto DFP-ZBS, será envolvido por quitosana (Ch) por polimerização formando DFP-ZBS/Ch. O material obtido, foi caracterizado por DRX e Raman. O difratograma, mostrou que houve um deslocamento 2θ para esquerda, isto é, um alargamento do espaço interlamelar na matriz de ZBS, que passou de 9,6 Å para 11,1 Å, evidenciando a intercalação do fármaco DFP. O espectro Raman, mostrou o desaparecimento do sinal em $\nu_s(N-O)1055\text{ cm}^{-1}$, correspondente ao estiramento simétrico do íon NO_3^- , evidenciando a troca iônica deste íon por DFP na matriz de ZBS.

Docking molecular para prever o efeito anti-câncer de mama de moléculas obtidas usando ferramentas biotecnológicas e fungos Amazônicos como biocatalisadores, visando receptores de Estrogênio e Progesterona.

Janaína A. E. Dourado ⁽¹⁾, Irlon, M. Ferreira ⁽¹⁾,

⁽¹⁾ Grupo de *Biocatálise e Síntese Orgânica Aplicada*, Departamento de Ciências Exatas, Universidade Federal do Amapá, Rodovia Josmar Chaves Pinto, KM—02 Bairro Zerão, Macapá 68902-280, AP, Brasil, janainae757@gmail.com.

Assim como a progesterona, as moléculas moduladoras hormonais (naturais ou sintéticas), agem nos receptores hormonais, dependente de ligante, desempenhando funções, com ênfase, na regulação e diferenciação das glândulas mamárias. No entanto, evidências experimentais e clínicas demonstram os papéis críticos do receptor de progesterona e do receptor de estrogênio no controle da tumorigênese da glândula mamária e no desenvolvimento do câncer de mama. Dessa forma o objetivo desse trabalho é realizar a predição da atividade de moléculas obtidas a partir da biotransformação da progesterona pelos fungos *Penicillium praxilli* e *Aspergillus sp* isolados de *Bertolethia excelsa* em câncer de mama a partir de simulações de docking molecular utilizando como alvos os receptores de Progesterona e estrogênio-alfa. As substâncias analisadas foram otimizadas no software *HyperChem* com o emprego do método semi-empírico Recife model 1, Como forma de avaliar as interações entre os ligantes e os alvos, utilizou-se o programa GOLD 2020.1. As estruturas cristalográficas dos receptores de progesterona (PDB ID: 1A28) e estrogênio-alpha (PDB ID: 1A52) foram recuperadas do RCSB- Protein Data(33) Bank. Observou-se que a molécula 20 α -hidroxypreg-4-em-3-ona, apresentou um comportamento, a nível molecular, de maior similaridade com a progesterona, tanto em números de interações quanto na afinidade com o receptor de Progesterona(score: 59.95).Apesar de apresentar uma interação a mais quando comparada à progesterona, o score foi menor (66,9), isso se deve à maior distância da interação de hidrogênio entre o O4 e o aminoácido Arg766. No docking molecular da progesterona com o receptor de estrogênio-alpha, a molécula 20 α -hidroxypreg-4-em-3-ona obteve melhores resultados tanto em números de interação quanto de score (65.17.) Com afinidade um pouco acima da progesterona, isto deve ser em razão de o ligante ter conseguido se encaixar de maneira mais favorável na região ativa, uma vez que conseguiu interagir em distâncias menores. Dessa forma, conforme aos resultados obtidos de docking molecular das moléculas biotransformadas por fungos amazônicos frente ao receptor de Progesterona e estrogênio-alfa podemos concluir que ambas as moléculas, em especial a 20 α -hidroxypreg-4-em-3-ona, podem se enquadrar na categoria de futura drogas promissoras e inovadoras para o tratamento do câncer de mama.

Estudo da Inibição em PLpro de SARS-CoV-2 através de análises estruturais por Dinâmica Molecular.

Flávio Vinícius da Silva Ribeiro⁽¹⁾, Jéssica de Oliveira Araújo⁽¹⁾ e José Rogério A. Silva⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Computing Modeling of Molecular Biosystems (CompMBio), Universidade Federal do Pará - UFPA, Belém, Pará 66075-110. E-mail para contato: flavio.silva.ribeiro@icen.ufpa.br*

A pandemia de COVID-19 configurou uma das maiores crises sanitárias do século XXI, com mais de 600 milhões de infecções e, aproximadamente, 7,9 milhões de casos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde. O vírus causador da COVID-19 é o SARS-CoV-2, cujo a estrutura apresenta duas proteases não estruturais (nsp's), fundamentais para a replicação viral e o para processo de infecção: a Mpro (protease principal) e a PLpro (protease semelhante a papaína), essa última, além de participar da clivagem de três poliproteínas virais, também inibe a resposta imunológica do hospedeiro, agravando a infecção. Somando-se a isso, PLpro não apresenta variabilidade mutacional entre as variáveis de SARS-CoV-2, configurando um potencial alvo de inibição. Neste estudo, avaliou-se o comportamento estrutural do processo de inibição em PLpro de SARS-CoV-2, pelo inibidor GRL0617 (C₂₀H₂₀N₂O), (IC₅₀ = 2,05 µM). Para esse fim, foram realizadas simulações de Dinâmica Molecular (DM), utilizando os campos de força GAFF, FF19SB e ZAFF, ambos disponíveis do pacote computacional AMBER 20, com 200 ns de simulação. Os resultados para o inibidor GRL0617, demonstraram estabilidade estrutural no sítio ativo da PLpro, pelo desvio médio quadrático (RMSD) de 0,637 Å para o ligante e 3,625 Å para a estrutura da proteína. Dentre as interações existentes no sistema, pode-se destacar interação de hidrogênio, com contato entre o N do resíduo Gln269 e o átomo O6, pertencente a carbonila cetólica do GRL0617, presente em 67,55% dos 200 ns de DM. Outras interações eletrostáticas e hidrofóbicas foram promovidas pelos resíduos Leu162, Gly163, Pro246/247, Tyr264/273 e Thr301. Por fim, os resultados de DM sugerem a estabilidade estrutural do sistema, a partir de interações existentes entre o inibidor GRL0617 e os resíduos Leu162, Gly163, Pro246/247, Tyr 264/273, Gln169 e Thr301 que devem ser consideradas no planejamentos de inibidores de PLpro, como potenciais fármacos para o tratamento da COVID-19.

Estudo de inibidores derivados de pirazolona para a enzima cruzaina da doença de chagas

Karen Karla Ferreira de Sousa (K., K. F. Sousa) ⁽¹⁾, Fábio Alberto de Molfetta ⁽²⁾ (F.,A. de Molfetta)

(1) Instituto de ciências e exatas e naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará ⁽²⁾, Instituto de ciências e exatas e naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará contato:karensousa1677@gmail.com

A doença de Chagas causada pelo parasito *Trypanosoma Cruzi* (*T. Cruzi*) é uma doença negligenciada atinge mais de 8 milhões de pessoas, com cerca de 50 mil mortes por ano. A doença dispõe de apenas dois medicamentos antiparasitários poucos eficazes no tratamento, além de efeitos tóxicos e adversos. Os compostos de piralozonas têm aplicações no desenvolvimento de fármacos sintéticos, além de demonstrarem que diferentes modificações nos substituintes de derivados de piralozonas podem resultar em uma mínima na atividade biológica anti *T. cruzi*. E este trabalho tem como objetivo investigar alternativas de inibidores de derivados de pirazolonas contra a enzima cruzaina, principal cisteína protease, e um dos alvos mais estudados contra o tripanossomas. E para propor novos derivados foi usado o método de relação estrutura atividade tridimensional (3D-QSAR) e um conjunto de 35 derivados de piralozonas obtidos da literatura foram estudados, e partir disto, foi proposto 20 novos derivados, os quais foram submetidos a análises de toxidez e reduzidos a cinco. Após realizou-se técnicas de validação do programa, redocagem, e docagem molecular para análise de valores de energia, e posteriormente, será realizada técnica de dinâmica molecular. O modelo 3D-QSAR gerado no software Open3DQSAR foi validado com técnicas *leave-one-out* (LOO), *Leave-Two-Out* (LTO), *Leave- Many-Out* (LMO), e os estudos dos mapas estereoquímicos e eletrostáticos foram utilizados para a construção de novas estruturas. Com as estruturas realizou-se análises de efeitos de toxidez com os softwares *SwissADME*, *OSIRIS* e *Pro Tox-II*, e estas mostraram menores efeitos de toxidez quando relacionados com as estruturas experimentais, logo mostrou bons resultados nas análises de ADMET e biodisponibilidade oral, bem como não apresentaram nenhuma violação a regra de Lipinski. Além disso, a docagem obteve resultados com uma estabilidade favorável entre os ligantes e a enzima cruzaina com valores de energia de até -90,5 kcal/mol e apresentaram interações com um dos resíduos da tríade catalítica, Cys25, e interações com o aminoácido, His162, que está próximo do sítio ativo da enzima cruzaina. Dessa forma as estruturas propostas indicaram ser promissoras para o estudo contra o *T. Cruzi* e este estudo pode corroborar com projetos de modificações de estrutura ou construção de novos inibidores.

Estudo sobre emulsão (o/a) contendo cristais líquidos à base de óleo de rosa mosqueta (*rosa canina l*)

Stefany da S. Pantoja ⁽¹⁾, Ana Cláudia de Sousa Araújo ⁽¹⁾,
Carla Carolina Ferreira Meneses ⁽¹⁾, Cláudio Nahum Alves ⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Laboratório de Recursos Naturais e Sustentabilidade na Amazônia (LRNSA), Instituto de Ciências Exatas e Naturais (ICEN), Universidade Federal do Pará (UFPA),*

Belém, Pará. E-mail para contato: stefanypantoja867@gmail.com

A investigação das alterações na pele decorrentes do processo de envelhecimento é impulsionada pela busca incessante pelo aprimoramento de técnicas e substâncias que possuam propriedades rejuvenescedoras, hidratantes, cicatrizantes, foto protetoras (UVA/UVB) e antioxidantes. Para atender a essa demanda em constante evolução, é fundamental conduzir pesquisas contínuas e interdisciplinares, abarcando domínios como a cosmetologia e áreas correlatas, como a química. Nesse contexto, destaca-se o óleo de rosa mosqueta, extraído das sementes do arbusto de rosa mosqueta (*Rosa canina L*), reconhecido por suas propriedades benéficas para a pele devido à sua composição rica em ácidos graxos, antioxidantes e vitaminas. O presente estudo teve como objetivo o desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões (O/A) à base de óleo de rosa mosqueta. Para alcançar esse propósito, empregou-se o método de inversão de fases (*Emulsion Phase Inversion*) para obtenção de emulsões (O/A) com 10%, 8% e 6% de óleo. A avaliação da estabilidade e dos aspectos morfológicos das formulações foi realizada por meio de Testes de Estabilidade Acelerada (TEA) em duas etapas simultâneas: 1) Teste de caracterização, que englobou a análise de parâmetros como pH, estresse térmico, centrifugação e exame microscópico (organoléptica); 2) Teste do comportamento reológico, conduzido para investigar as propriedades de fluxo e viscosidade. Por meio das análises realizadas, foi possível constatar a presença de cristais líquidos nas três emulsões produzidas. Contudo, ao longo dos testes, observou-se que somente a emulsão com uma concentração de 6% permaneceu estável, sem apresentar coalescência.

Explorando a dinâmica estrutural das mutantes da enzima petase e seus efeitos na termoestabilidade e eficiência de degradação do polietileno tereftalato (PET)

Bruna Letícia Portilho Furtado⁽¹⁾, Clauber Henrique Souza da Costa⁽²⁾, Carlos Gabriel da Silva de Souza⁽³⁾, Alfredo Gabriel de Sousa Oliveira⁽¹⁾ & Jerônimo Lameira⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Laboratório de Desenvolvimento e Planejamento de Fármacos, Universidade Federal do Pará - Belém PA,* ⁽²⁾ *Center for Computing in Engineering & Sciences – IQ/UNICAMP,* ⁽³⁾ *Computer Modeling of Molecular Biosystems, Universidade Federal do Pará - Belém PA.*
E-mail para contato: bruna.furtado@icb.ufpa.br

O PET, amplamente disseminado, levanta preocupações ambientais e de saúde. A descoberta da degradação enzimática do PET em 2016 pela bactéria *Ideonella sakaiensis*, oferece uma promissora abordagem para mitigar problemas ambientais gerados pelo PET, pois essa bactéria utiliza o PET como única fonte de carbono, degradando o polímero com a enzima *PETase*. Apesar de a *IsPETase* ser reconhecida pela elevada atividade de degradação de PET sob condições suaves, sua estabilidade térmica restrita compromete sua eficiência na degradação enzimática. Com base nas investigações conduzidas por JOO e colaboradores, três variantes da *IsPETase* (R280A, S121D/D186H e S121E/D186H/R280A) foram selecionadas devido à sua atividade enzimática ligeiramente superior em comparação com o tipo selvagem. No presente estudo, recorreremos à ancoragem molecular e simulações de dinâmica molecular para analisar as alterações estruturais e modificações induzidas pela ligação do substrato PET. Os resultados de ancoragem molecular mostraram o modo de ligação onde podemos observar como o polímero PET com quatro monômeros se ajusta de forma precisa na proteína. Esse encaixe molecular ilustra a interação fundamental entre a enzima e o substrato. A pesquisa, por meio de simulações de dinâmica molecular, investigou as mudanças conformacionais da *IsPETase* em complexo com PET. Os resultados do RMSD e RMSF (Root Mean Square Deviation e Root Mean Square Fluctuation) indicaram que a *IsPETase* manteve baixos desvios enquanto as variantes apresentaram desvios maiores, evidenciando influências significativas nas conformações. A análise do RMSF revelou comportamentos semelhantes nas mutações S121D/D186H e S121E/D186H/R280A. Os resultados obtidos também revelam regiões de movimentação intensa nas mutantes, distintas da *IsPETase*, e sugerem regiões para a mutagênese visando aumentar a estabilidade da *IsPETase*. Este estudo é essencial para a engenharia racional de proteínas, sendo empregado para aprimorar a estabilidade térmica e a atividade catalítica, com o objetivo de torná-la mais eficaz na degradação do PET.

Explorando a Estrutura da nsP1 do Vírus Chikungunya: Estudo Computacional da Ligação, Interação e Energia Livre de Antivirais

João Augusto P. da Rocha ^(1,2), Renato A. da Costa ⁽¹⁾, Anderson H. L. e Lima⁽²⁾

⁽¹⁾ Laboratório de Modelagem e Química Computacional, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Bragança-PA, ⁽²⁾ Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Universidade Federal do Pará, Belém- PA. E-mail para contato: joao.rocha@ifpa.edu.br

O vírus Chikungunya é um patógeno transmitido por mosquitos que causa a febre Chikungunya em seres humanos. A enzima nsP1 desempenha um papel crucial na replicação do vírus. A mesma teve recentemente sua estrutura elucidada em complexo com 6'-b-Fluoro-homoaristeromycin (FHA), um potente inibidor. Desta forma, com o intuito de entender o mecanismo de inibição e desta forma orientar o processo de identificação de potenciais inibidores, uma simulação de dinâmica molecular (DM) de 2000 ns foi realizada no pacote de programas AMBER 20 com a forma APO de uma das 12 cadeias que forma a estrutura cristalográfica (PDB: 7X01). Para entender as mudanças conformacionais das regiões da nsP1 as trajetórias da simulação supracitada foram analisadas por meio da análise de agrupamento. Este método de agrupamento tem sido amplamente utilizado para agrupar estados conformacionais semelhantes a partir de simulações moleculares de biomoléculas. O Cluster de maior representatividade (34%) foi utilizado no processo de redocking do FHA no programa Molegro Virtual Docker 5.5, para validação. O sítio ativo da enzima foi definido como uma região esférica de 15 Å, com os valores das coordenadas a partir do centro do inibidor. Posteriormente, a estrutura do FHA foi submetida ao server Swiss Similarity que fez uma busca, no ChEMBL approved drugs database, de estruturas químicas semelhantes a mesma. Essas estruturas foram submetidas ao mesmo protocolo de redocking. O complexo mais bem simulado e o inibidor cristalográfico foram submetidos a uma simulação de 500 ns, utilizando sempre o cluster de maior representatividade como receptor. Os últimos 10 ns de cada sistema simulado foram utilizados para realizar cálculos de energia MMPBSA. O RMSD de 0,12 Å entre a conformação experimental e a obtida *in silico* valida o experimento de docking. As energias de ancoramento dos compostos variaram entre -42 kcal.mol⁻¹ e -10 kcal.mol⁻¹. Já nos cálculos de energia livre, o inibidor cristalográfico FHA apresentou energia de - 21.1 kcal.mol⁻¹ e o ligante proposto -28.82 kcal.mol⁻¹. Este fato sugere que a estrutura mais bem pontuadas podem possuir maior potencial antiviral que o próprio FHA. As simulações de DM convergiram para estabilidade em torno de RMSD em 8 Å a partir de 100 ns de simulação até o final. No presente estudo uma ampla abordagem computacional foi utilizada para investigar a afinidade de ligação, seletividade e estabilidade de candidatos a novos antivirais que atuem no processo de replicação viral mediado pela nsP1 do Chikungunya vírus.

Identificação via ancoragem molecular de potenciais inibidores da enzima Csd6 da *Helicobacter Pylori*

Heracles P. Wanzeler⁽¹⁾, José Rogério A. Silva⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Computer Modeling of Molecular Biosystems (Compmbio), Universidade Federal do Pará, Belém, PA - Brasil. hpwanzeler@gmail.com*

A *Helicobacter Pylori* (HP) é uma bactéria gram-negativa adaptativa que vive no estômago humano, ligada a doenças gastrointestinais, incluindo câncer gástrico. Sua prevalência global atingiu 4,4 bilhões de pessoas em 2015, com provável influência de fatores socioeconômicos na infância e transmissibilidade, especulada, oral-oral, gastro-oral ou oral-fecal. Além disso, o aumento de bactérias gram-negativas resistentes a medicamentos desafia os tratamentos, particularmente o tratamento universal de primeira linha para HP. Assim, uma alternativa de pesquisa *in silico* é o método *Computer-Aided Drug Design (CADD)*, que oferece novas abordagens terapêuticas, explorando propriedades físico-químicas de ligantes e detalhes estruturais tridimensionais em alvos macromoleculares, auxiliando no desenvolvimento de medicamentos. Neste trabalho, a partir do método *CADD* (especificamente: propriedades físico- químicas, farmacocinéticas e toxicológicas; e ancoragem molecular), investigou-se inibidores da proteína Csd6 — um potencial alvo biológico contra a HP. Inicialmente, os compostos foram obtidos pelo ChemSpider, filtrados segundo os critérios: equação de Tanimoto (similar mDAP em 80%); regra de Lipinski e Veber; sobreposição molecular (similar mDAP em 80%) via *Discovery Studio 2021*; toxicidade pelo *Data Warrior Tox*; bloqueio *human Ether-a-go-go Related Gene (hERG)* pelo servidor *Pred-hERG*; parâmetros ADME pelo servidor *Swissadme*, e geração de confôrmeros de menor energia pelo *Avogadro 1.1.0*. A ancoragem molecular foi realizada no *AutoDock 4.2* na estrutura cristalográfica Csd6 da HP depositada no *Protein Data Bank (PDB ID: 4Y4V)*. Para fins de validação, a reancoragem do produto reacional D-alanina e a sobreposição do mDAP foram avaliadas em termos de interações junto a tríade catalítica (His-160, Gly-161 e Cys-176). Estudos anteriores sobre a estrutura Csd6 demonstraram a importância dos resíduos His-160 e Cys-176 para a catálise promovida pela enzima. Os resultados *in silico* de ancoragem molecular destacaram seis compostos com alta afinidade de ligação no sítio ativo da enzima: 3-[4-(aminometil)ciclohexil]alanina; 3-(cis-4-aminociclohexil)-D-alanina; ácido amino(3-hidroxíciclohexil)acético; (5R)-5-hidroxi-D-lisina; ácido (2R,6S)-2,6-diamino-4-metilenoheptanodióico; e o ácido (2R)-2- aminoheptanodióico. Neste sentido, os resultados sugerem que os compostos selecionados nos procedimentos podem agir como inibidores da enzima CSD6

Investigação Computacional do Mecanismo de Ligação da Cutinase do *Fusarium oxysporum* por Simulações de Dinâmica Molecular

Carlos Gabriel da Silva de Souza ⁽¹⁾, Clauber Henrique Costa de Souza ⁽²⁾, Bruna Letícia Portilho Furtado ⁽¹⁾, Alfredo Gabriel Sousa Oliveira ⁽¹⁾ & Jerônimo Lameira ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ *Computer Modeling of Molecular Biosystems (CompMBio), Universidade Federal do Pará, Belém - PA*

⁽²⁾ *Center for Computing in Engineering & Sciences – IQ/UNICAMP*
Email para contato: carlos.silva.souza@icb.ufpa.br

A Cutinase do fungo *Fusarium oxysporum* (FusCut5a) demonstrou capacidade de clivagem do polietileno tereftalato (PET) em estudos experimentais, ampliando a perspectiva acerca da degradação bioquímica de polímeros plásticos. Porém, seu mecanismo de ação ainda não foi elucidado. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo estudar através de simulações de dinâmica molecular o comportamento da FusCut5a na forma livre afim de compreender o seu mecanismo de ligação. Então, foram realizadas dinâmicas moleculares em 10 réplicas de 100ns, totalizando 1µs de produção. Além disso, utilizou-se do cálculo de RMSD e RMSF (do inglês, *Root Mean Square Deviation* e *Root Mean Square Fluctuation*) e para avaliar a estabilidade dos sistemas ao longo do tempo e a flutuação por resíduo, utilizou-se o programa PCAsuite da análise das projeções de movimento para visualizar as principais projeções de movimento dos sistemas e foram realizadas as análises de PCA (do inglês, *Principal Component Analysis*) e a FEL (do inglês, *Free Energy Landscape*) para verificar as conformações mais próximas do estado natural da proteína e por fim, utilizou-se o programa Fpocket para avaliar as cavidades dos estados de mínimo. As réplicas apresentaram RMSDs totais e por tempo estáveis, mostrando a confiabilidade da metodologia de réplicas. Apesar desses resultados, o RMSF demonstrou flutuação acentuada em duas regiões caracterizadas como loop catalítico e um *flap* localizado em paralelo ao loop catalítico além das regiões terminais em duas réplicas possibilitando o isolamento de dois movimentos. Além disso, a análise de PCA e FEL resultou em dois estados de mínimos que, aplicando o programa Fpocket caracterizou esses dois estados como estado aberto e estado fechado. A análise das projeções com o programa PCAsuite corrobora com a caracterização destes estados conformacionais. Desta forma, este estudo é essencial para o entendimento do mecanismo de ligação, favorecendo os estudos da Cutinase do *Fusarium oxysporum* em complexo com o PET e à aplicação em estudos de mutagênese.

Investigação conformacional da enzima NS2B-NS3 do vírus do Nilo Ocidental baseado em Dinâmica Molecular e Análise multivariada

Renan P. P. Valente ⁽¹⁾, Cleyton N. Glins ⁽¹⁾, Luiz P. C. Josino ⁽¹⁾, Clauber H. S. Costa ⁽²⁾, Jerônimo Lameira ⁽¹⁾, Anderson H. Lima ⁽¹⁾

⁽¹⁾Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará-UFPA, Guamá, Belém-PA 66075-10, Brasil; ⁽²⁾Center for computing in Engineering & Sciences - Universidade de Campinas - IQUNICAMP. E-mail para contato: renan.valente@icen.ufpa.br

A enzima NS2B/NS3 é uma protease presente em flavivirus que atua na clivagem de peptídeos e no processamento da poliproteína viral durante a infecção do hospedeiro, sendo um alvo atraente para planejamento de fármacos. A enzima é relatada na literatura com dois conjuntos de conformações distintos que definem uma forma ativa e uma inativa. No entanto, as bases moleculares que regulam a dinâmica conformacional entre esses estados não são bem descritas e são importantes para uma compreensão geral da atividade enzimática. Para investigar a transição entre esses estados, partiu-se de uma estrutura que representa o estado fechado da enzima NS2B- NS3 do vírus do Nilo Ocidental, onde o substrato foi removido e a enzima livre foi submetida a 100ns de Dinâmica Molecular clássica em triplicata, seguido de 500ns de simulação de Dinâmica Molecular acelerada para cada réplica. Estas, por sua vez, foram tratadas com a análise multivariada *Principal Component Analysis* no software R, totalizando 50.000 frames como amostragem para cada simulação. As PC's foram obtidas a partir da diagonalização da matriz de covariância das coordenadas espaciais XYZ dos átomos de carbonos alfa da enzima e, a partir da PC1 e PC2, foram projetados mapas de superfícies de energia potencial, juntamente com a energia livre, dada em função da distribuição de probabilidade normalizada $[-k_bT [\ln_{\rho} (PC_1, \ln PC_2) - \ln \rho_{max}]]$, onde “ k_b ” é a constante de Boltzmann, “T” a temperatura, e “ ρ ” representa a probabilidade. Nossos resultados revelam um padrão de flutuação no domínio NS2B, sugerindo que uma β -sheet regula a abertura do sítio ativo enzimático (H51, D75, S135). Observou-se também que a probabilidade tanto em estado fechado, quanto aberto são favoráveis energeticamente. As bases moleculares que caracterizam esse estados são relevantes e podem contribuir com planejamento de novos fármacos com potencial antiviral.

Investigação da inibição do complexo glicoproteico E3-E2-E1 em CHIKV pela enzima PLA2CB através de simulações de dinâmica molecular acelerada e energia livre de ligação

José C. N. Glins⁽¹⁾, Renan P. P. Valente⁽¹⁾, Jerônimo Lameira⁽²⁾ & Anderson H. L. Lima⁽³⁾

⁽¹⁾ Laboratório de planejamento e desenvolvimento de fármacos, instituto de ciências da saúde, universidade federal do Pará, Belém, Pará. ⁽²⁾ instituto de Biotecnologia,

UFPA & ⁽³⁾ Instituto de ciências exatas e naturais,

UFPA. E-mail para contato:

jose.glins@ics.ufpa.br

A doença do chikungunya é uma infecção causada pelo vírus *Chikungunya* (CHIKV) pertencente à família *Togaviridae*. Um dos principais empecilhos no combate dessa virose, no Brasil, é a ausência de fármacos específicos aprovados; à luz disso, o CHIKV apresenta um importante complexo glicoproteico conhecido como E3-E2-E1, o qual pode ser acessado no banco de dados de proteínas (*protein data bank*) sob o código PDB 3N42, e que é responsável pela acepção viral à célula do hospedeiro. Assim, apresenta-se como um alvo promissor para o planejamento de novos inibidores, vacinas e demais métodos profiláticos. Ademais, em 2021, novas pesquisas apresentaram o potencial de inibição deste complexo de proteínas através de uma enzima, a fosfolipase (PLA2CB) (PDB:3R0L), a qual é encontrada na peçonha de uma serpente ocorrente em território brasileiro, *Crotallus durissus terrificus*, popularmente conhecida como cascavel. Com o objetivo de compreender a forma de interação entre a fosfolipase e o complexo, aplicamos técnicas de *docking* proteína-proteína com o auxílio do servidor LZerD, que apresenta um eficiente algoritmo de busca baseado em 4 funções de pontuação. Com a obtenção da melhor pose do complexo formado, foram gerados parâmetros para as simulações dos sistemas (com o inibidor e sem o inibidor) usando o campo de força ff14SB. Após solvatados e equilibrados, os sistemas foram submetidos a simulações de dinâmica molecular acelerada utilizando o pacote de programas Amber 18. Desta forma avaliamos a estabilidade dos sistemas através de cálculos de RMSD e RMSF (*Root Mean Square Deviation* e *Root Mean Square Fluctuation*, respectivamente) e discutimos a afinidade proteína/inibidor com cálculos de energia livre de ligação MM/GBSA (do inglês *Molecular Mechanics- Generalized Born Surface Area*). Em nossas análises, percebemos que a PLA2CB se liga a regiões importantes do complexo glicoproteico, principalmente na cadeia E1, que é apontada como a principal responsável pela acepção viral à célula hospedeira. O estudo dessas interações torna-se de grande valia para explicitar o modo de ligação desta enzima ao trímero, podendo contribuir para a melhoria e direcionamento da PLA2CB no combate ao vírus do *chikungunya*.

Métodos de análise de interações proteína-proteína em complexos de enzimas Mur ligases

Camilla Vitória Silva Marinho & Anderson Henrique Lima e Lima

Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém-PA

E-mail para contato: camilla.marinho@icen.ufpa.br

O *Streptococcus Pneumoniae* desempenha um papel direto como o agente causador da pneumonia. As enzimas Mur ligases (MurA-MurF) desempenham um papel fundamental na síntese do peptidoglicano, um componente essencial da estrutura bacteriana e, conseqüentemente, vital para a sua sobrevivência. Neste estudo, investigamos a possibilidade de formação de complexos entre as proteínas MurD e MurF, assim como das proteínas MurC e MurF. Estudos experimentais indicaram que as Mur Ligases têm a capacidade de se unir, formando multímeros que consistem em agrupamentos proteicos binários ou ternários que podem ser explorados como alvo antibacteriano. Aqui utilizamos métodos computacionais de dinâmica molecular que forneceram bases para analisar interações por meio de impressões digitais (*Fingerprints*) que permitiram a identificação de resíduos na interface das interações proteína-proteína. Além disso, empregamos a análise de decomposição de energia por resíduo, um método amplamente reconhecido pela sua eficácia na investigação da contribuição energética de resíduos, para avaliar sua influência na formação dos complexos das proteínas Mur ligases. Em conjunto, estas análises mostram semelhanças nas interações identificadas. Como exemplo, os resíduos Asp194 e Gln392 da proteína MurF, bem como o resíduo Gln332 da proteína MurC, contribuem efetivamente para a formação do dímero MurC/MurF. Além disso, os resíduos Asn307 e Arg140 da proteína MurD, juntamente com o resíduo Arg 125 da proteína MurD, são os resíduos que contribuem efetivamente para a formação do dímero com MurD/MurF. Ao combinar informações de diferentes abordagens identificamos que a formação de dímeros entre as proteínas MurD, MurF e MurC é grandemente influenciada pelos resíduos anteriormente citados e que há cavidades que podem ser exploradas para o planejamento de inibidores da formação destes complexos. Isto pode abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas ao *Streptococcus Pneumoniae*, contribuindo assim para o avanço farmacológico contra doenças infecciosas.

Modelo da semelhança com fármacos aplicado ao Fluindapyr

Evisson de S. Tavares⁽¹⁾, Antônio F. F. Câmara⁽¹⁾, Alessandra S. S. de O. Flor⁽¹⁾ & Adriano S. da Rocha⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Istituto Federal do Pará-Campus Castanhal, Castanhal, Pará. E-mail para contato: adriano.rocha@ifpa.edu.br*

A agricultura brasileira tem se mostrado fortemente dependente de produtos químicos que visem à proteção das plantas. Um dado nesse sentido é a liberação de mais 100 novos agrotóxicos só no ano de 2023. Algumas formulações possuem princípio ativo relativamente novo e efeitos desconhecidos a longo prazo. Um desses compostos é o Fluindapyr, um fungicida empregado na proteção de plantações de soja, cuja comercialização foi liberada nesse ano de 2023. O objetivo desse trabalho foi estudar o Fluindapyr através da metodologia do Modelo de semelhança com fármacos. Nessa metodologia, um conjunto de propriedades como solubilidade em gordura e água, poder sobre o alvo biológico, eficiência do ligante e peso molecular são manipuladas em um modelo estatístico a fim de se obter uma pontuação que aproxime ou afaste a molécula da semelhança com um fármaco. O cálculo foi realizado na plataforma online e gratuita Molsoft, onde foi introduzido o código Smiles da molécula. O resultado para o Fluindapyr foi de 0,67 (Drug-likeness model score), indicando um razoável favorecimento ao comportamento de fármaco. Para o caso de um agrotóxico esse é um aspecto desfavorável quando o uso resultar em intoxicações agudas e crônicas, inclusive nos casos relacionados à contaminação de alimentos. Em conclusão, esse resultado apresenta o Fluindapyr como uma molécula perigosa quando avaliadas as consequência resultantes de uma intoxicação, sobretudo por assegurar uma alta biodisponibilidade.

Nanopartículas de Hidróxido Duplo Lamelar Intercaladas com L-triptofano

Juliana P. S. Nascimento ⁽¹⁾, Carla C. F. Meneses⁽¹⁾, Cláudio N. Alves⁽¹⁾

(1) Laboratório de Recursos Naturais e Sustentabilidade na Amazônia (LRNSA), Instituto de Ciências Exatas e Naturais (ICEN), Universidade Federal do Pará (UFPA),

Belém, Pará . E-mail para contato: juliana.santos.nascimento@ics.ufpa.br

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL), conhecidos como compostos tipo hidrotalcita, são nanopartículas que incorporam biomoléculas negativamente carregadas em sua região interlamelar por meio de troca iônica. Esse mecanismo neutraliza as cargas positivas das lamelas. O HDL atua como um carreador de fármacos eficiente, possibilitando a administração direcionada de medicamentos e oferecendo benefícios, como a redução de efeitos colaterais e o aumento da eficácia terapêutica. Por sua vez, o aminoácido L-triptofano (TRP) é essencial na alimentação humana, desempenhando um papel crucial na síntese de proteínas e servindo como precursor para a produção do neurotransmissor serotonina, que regula o humor, o sono e outros processos fisiológicos. A partir disso, o objetivo desse trabalho foi a obtenção de nanopartículas de hidróxido duplo lamelar (HDL) intercaladas com o TRP, para possível utilização como antidepressivo e ansiolítico. Para isso, o TRP foi incorporado no hidróxido duplo lamelar (HDL) por meio do método de troca iônica. A caracterização das amostras foi conduzida por difração de raios-X (DRX), espectroscopia no infravermelho (IV), análise termogravimétrica (ATG) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Os padrões de DRX indicam que tanto o HDL puro quanto o composto híbrido (HDL-TRP) possuem elevado grau de cristalinidade, com tamanhos de partículas de 277,51 Å e 309,40 Å, respectivamente. Os espectros de IV para ambos os compostos apresentam vibrações características da matriz inorgânica de HDL, e a presença do TRP na matriz de HDL é confirmada por meio das bandas características do TRP (1360 cm⁻¹, 1412 cm⁻¹, 1458 cm⁻¹ e 1591 cm⁻¹). A análise termogravimétrica revela um aumento na estabilidade térmica do TRP quando intercalado em HDL. A quantificação do TRP na matriz de HDL foi realizada por meio de espectroscopia no ultravioleta visível (UV-vis), resultando em um valor de 24,15%.

O papel do ácido UDP-N-acetilmurâmico (UNAM) na regulação da atividade da enzima MurA revelado por simulações de Dinâmica Molecular

Maycon Vinicius Damasceno de Oliveira¹, Kauê S. da Costa², José Rogério A. Silva^{1,3}, Jerônimo Lameira¹ & Anderson H. Lima¹

(¹) Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, 66075-110, Belém, Pará, Brasil, (²) Instituto de Biodiversidade, Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém, Pará, Brasil, (³) Catalysis and Peptide Research Unit, University of KwaZulu-Natal, Durban 4000, South Africa E-mail para contato: maycondamasceno14@gmail.com.br

O peptidoglicano, presente em bactérias gram-positivas e gram-negativas, é responsável por estabilizar a parede celular e fornecer a integridade estrutural necessária para que resistam à pressão osmótica. A biossíntese responsável pela sua formação ocorre em três fases diferentes: citoplasmática, associada à membrana e membrana plasmática. A enzima MurA, alvo do antibiótico fosfomicina, é a primeira da família Mur presente na etapa citoplasmática da via, sendo responsável por catalisar a reação entre fosfoenolpiruvato (PEP) e UDP- N-acetilglucosamina (UNAG) para formar UDP-N-acetilglicosamina enolpiruvato (EP-UNAG) e fosfato inorgânico. Neste trabalho, utilizamos métodos computacionais de Dinâmica Molecular (DM) a fim de analisar o modo de interação nos complexos MurA-PEP-UNAG e MurA-PEP-UNAM. Além disso, empregamos métodos de dinâmica acelerada (τ -RAMD) para obtenção de dados cinéticos e do mecanismo de dissociação dos ligantes UNAM e UNAG. Os resultados mostram que o UNAM realiza interações intermoleculares mais fortemente com a proteína do que o substrato UNAG. Os dados cinéticos obtidos revelam que o UNAM possui maior tempo de residência (τ) e menor constante de dissociação que o UNAG, o que justifica a forte presença do UNAM, que é um produto da reação da enzima MurB, no sítio ativo da MurA. Sendo assim, evidenciamos que um valor de τ mais longo do UNAM está relacionado diretamente ao número de rotas de dissociação mais complexas com múltiplos estados metaestáveis intermediários. Este conjunto de dados sugere que na ausência do UNAM, MurA tende a adotar um estado aberto do loop Pro112- Pro121 que expõe o resíduo chave Arg120. Reiteramos a ideia de que fortes interações entre UNAM e os resíduos Arg120 e Arg91 desempenham um papel fundamental na estabilização da conformação fechada. Além disso, demonstramos a importância da ligação covalente PEP-Cys115 na estabilização da conformação fechada da proteína em complexos com UNAG e UNAM.

Planejamento de novos inibidores da enzima cruzaina do *T. cruzi* baseado no método de novo

Ana Beatriz de Sousa Barbosa⁽¹⁾ & Fábio Alberto de Molfetta⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universidade Federal do Pará Instituto de Ciências Exatas e Naturais. E-mail para contato: fabioam@ufpa.br

As Doenças Tropicais Negligenciadas são aquelas que não são prioridades das indústrias farmacêuticas, e dentre elas, destaca-se a Doença de Chagas (DC). A DC é um problema de saúde global que infecta cerca de 8 milhões de pessoas e o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) é o agente causador dessa enfermidade. A enzima Cruzaina (Cz) desempenha um papel vital no ciclo da doença, sendo um alvo molecular validado para a busca de novos compostos. Assim, buscou-se identificar potenciais inibidores, e para esse fim, um banco de moléculas foi criado com compostos oriundos dos bancos Scifinder, ZINC, PubChem, ChemBL, ChemSpider e do site Playmolecules. Com essas moléculas realizou-se a docagem molecular e a partir dos valores energéticos e das ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas entre os ligantes e Cz foram selecionadas moléculas que realizaram sobretudo interações com a tríade catalítica (Cys25; His159; Asn175). Posteriormente, os compostos foram submetidos a predições *in silico* de toxidez e de propriedades farmacocinéticas, além da aplicação das principais regras de fármacos como a de Lipinski e Veber como parâmetro de seleção. Quatro moléculas foram selecionadas para as etapas das simulações de Dinâmica Molecular com um tempo de 50 ns. Os valores de RMSD (Root Mean Square Deviation) obtidos foram de 1.37 ± 0.13 , 1.47 ± 0.22 , 1.09 ± 0.08 , 1.88 ± 0.20 Å, respectivamente, para os compostos LMM1, LMM2, LMM3, LMM4. Por apresentar o menor valor de RMSD a molécula LMM3 foi selecionada para ser comparada com ligante cristalográfico (B95). Além disso, o LMM3 gerou uma menor flexibilidade na enzima do que o B95, destacando-se os intervalos de resíduos Lys58-Gly66 e Pro94-Ala105. Os valores de energia livre de ligação (ΔG) obtidos pelo método MMPBSA (Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Área) foram -21.79 ± 0.20 , -28.53 ± 0.23 kcal/mol para o B95 e o LMM3, respectivamente. Assim, os resultados encontrados LMM3 apresentam ΔG mais favoráveis em relação ao ligante da literatura. Portanto, os resultados obtidos sugerem que a molécula proposta poderá ser um possível inibidor do *T. cruzi* no combate da DC.

Predição de Descritores para Análise da Relação Quantitativa Estrutura-Atividade de Potenciais Inibidores de Mpro de SARS-CoV-2

Gilson M. B. Fernandes⁽¹⁾, José Rogério A. Silva⁽¹⁾, Flávio V. da S. Ribeiro⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Computer Modeling of Molecular Biosystems (CompMBio), Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará*

A pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 desencadeou uma rápida busca por vacinas e antivirais eficazes na inibição da atividade de proteínas virais essenciais. A proteína Mpro desempenha um papel crucial na replicação viral, o que a torna um alvo atrativo na busca de potenciais inibidores capazes de tratar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), principal agravante da infecção ocasionada pelo vírus em seres humanos. O QSAR (do inglês, Relação Quantitativa entre Estrutura e Atividade) consiste na construção de um modelo matemático capaz de correlacionar e prever a atividade inibitória de um composto com base em alguns de seus descritores moleculares, e tem sido amplamente utilizado para acelerar a identificação de novos fármacos do ponto de vista molecular. Neste trabalho foram obtidos descritores moleculares de 42 compostos obtidos da literatura com atividade inibitória conhecida para a enzima Mpro como ponto de partida para a construção de um modelo QSAR. O programa *MarvinSketch* foi utilizado na montagem da estrutura 2D dos inibidores, enquanto que o pacote computacional *RDKit* foi empregado na extração de descritores moleculares 2D. Inicialmente, foi realizada uma revisão sistêmica de literatura nas bases de dados online PubChem e PubMed para identificação de descritores moleculares mais relevantes, utilizados em estudos anteriores para a enzima Mpro. O pacote *RDKit* forneceu um total de 2037 descritores para cada composto, onde foram selecionados os descritores P_VSA, GATS5m e MATS2m, por terem sido considerados relevantes em estudos anteriores de QSAR na enzima Mpro. Por fim, estes descritores serão aplicados na construção do modelo matemático para análise multivariada a fim de propor correlações entre os descritores calculados e a atividade inibitória (IC₅₀) dos compostos analisados. A identificação de descritores moleculares significativos e o desenvolvimento de modelos QSAR com alta precisão impulsionam a descoberta de novos inibidores, contribuindo assim para o desenvolvimento de fármacos contra a COVID-19.

Sobre o Planejamento de Peptídeos Antimicrobianos com Modelos de Membranas Celulares Neutras e Negativamente Carregadas

Luiz Patrick Cordeiro Josino^{(1),(2)}, Renan Patrick da Penha Valente^{(1),(3)} e Anderson Henrique Lima e Lima^{(1),(4)}

⁽¹⁾Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Universidade Federal do Pará, ⁽²⁾Programa de Pós-Graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular, ⁽³⁾Programa de Pós-Graduação em Química, UFPA &

⁽⁴⁾Instituto de Ciências Exatas e Naturais, UFPA. E-mail para contato:

patrickcordeiro11@gmail.com

Peptídeos antimicrobianos (PAM) são biomoléculas formadas por pequenas cadeias de aminoácidos, sendo eficazes contra microrganismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e parasitas. Sua principal vantagem é a tendência à baixa citotoxicidade para as células humanas. Assim, a pesquisa por essas espécies bioquímicas pode auxiliar no combate a microrganismos. Para isso, a interação celular precisa ser um fator considerado, pois cada alvo biológico tem a composição da membrana variável, podendo apresentar a sua região polar carregada negativamente ou neutra. O objetivo foi avaliar quantitativamente as interações de 5 PAMs com o modelo *Curvature Sensing Free Energies* (CSFE). Os peptídeos estudados foram LDP (KWRRKLLKLR), LDP-NLS (KWRRKLLKLRPKKKRKV), Mut-LDP-NLS (AWRRKLLKALAPAKKAKV), Magainin-II (GIGKWLHSAKKFGKAFVGEIMNS) e Buforin-II (TRSSRAGLQWPVGRVHLLRK), que já possuem atividade antimicrobiana comprovada experimentalmente. As sequências FASTA dos peptídeos foram usadas como entrada para o servidor treinado com inteligência artificial, predizendo as interações tanto em membranas neutras, compostas por lipídeos palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), e negativamente carregadas, compostas por 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (POPG) e POPC. Os resultados dos testes com a membrana neutra mostraram que a energia livre de detecção de curvatura ($\Delta\Delta F$) dos peptídeos LDP e Magainin-II foram as mais favoráveis, com valores de -17,33 e -9,83 kJ/mol, seguidos de Mut-LDP-NLS, Buforin-II e por fim, LDP-NLS, com $\Delta\Delta F$ de -7,55, -5,71 e -2,168 kJ/mol, respectivamente. Já para a membrana carregada negativamente, os cálculos de $\Delta\Delta F$ mostraram valores de -23,84 para LDP, -14,06 para Mut-LDP-NLS e -13,32 para LDP-NLS, -12,62 para Magainin-II e -11,29 para Buforin-II, todos em kJ/mol. Todos os peptídeos na membrana negativa foram classificados como ligantes. Já para a membrana neutra a variabilidade foi muito maior, mostrando que somente LDP foi classificado como ligante à membrana, e os demais, classificados como não- ligantes LDP-NLS e Buforin-II. Já Magainin-II e Mut-LDP-NLS foram classificados como sensíveis à curvatura da membrana como fator determinante na ligação. Para viabilizar o uso destes peptídeos em organismos que possuem membranas lipídicas neutras, seriam necessárias modificações estruturais nos que tem interação ruim. Em membranas de bactérias por exemplo, que são negativamente carregadas, a maioria dos peptídeos não teriam problemas de interação, o que ajudaria a atividade antimicrobiana a ser alcançada.

Structural Dynamics and Enhanced Binding Affinity of the Emerging EG.5 Variant of SARS-CoV-2 Spike Protein: Implications for Viral Evolution and Immune Evasion

Clauber H. S. da Costa,¹ **Carlos G. S. de Souza**,² Alfredo G. de S. Oliveira,² Hemillin B. T. Santos,² Camila A. B. de Freitas,² Alberto M. dos Santos,¹ Jerônimo Lameira,² Munir Skaf¹.

(1) Institute of Chemistry and Center for Computing in Engineering & Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

*(2) Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil.
contato: clauberh@unicamp.br*

The SARS-CoV-2 virus has posed a significant challenge due to its high infectivity and transmissibility in humans. This virus, responsible for the COVID-19 pandemic, has given rise to numerous genetic variants, leading to changes in its infectivity and interactions with the host. In this study we explore the intricate molecular interactions between the spike protein receptor-binding domain (RBD) and the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 and its variants, providing insights into viral evolution and potential antiviral strategies. We used Accelerated Molecular Dynamics (aMD) simulations, Free Energy calculations, and Interaction Fingerprint Analysis (IFP) encompassing wild-type (WT), Omicron, XBB.1.9.2, and the concerning EG.5 variant to unravel critical residues governing the binding process. Hydrophobic and van der Waals interactions emerge as the primary drivers, with distinct interaction profiles identified in variants. Conserved ACE2 residues and variant-specific interactions showcase the uniqueness of each variant, highlighting Omicron's exclusive interactions at residue 371 and XBB.1.9.2's transitional characteristics. The EG.5 variant stands out with robust binding, characterized by stronger interactions and lower binding free energy, positioning it as a variant of concern. The crucial F456L mutation in EG.5 enhances stability, supporting the hypothesis of its consolidation with increased affinity for ACE2. Our findings contribute to a better understanding of the molecular dynamics crucial for viral evolution, offering valuable insights for designing effective antiviral strategies. This research paves the way for the development of targeted therapeutics, including peptide inhibitors and bioactive compounds, to combat SARS-CoV-2 and its evolving variants.

Theoretical and experimental study of the antioxidant mechanism of xanthenes produced by fungus *Exserohilum rostratum*

Neidy S.S. dos Santos ^{(1)*}, Hellen B. Barbieri ⁽²⁾, Mayra Pinheiro ⁽²⁾, Jeferson R.S. Pina ⁽³⁾, Ezequiel A. Belo ⁽⁴⁾, Herbert C. George ⁽⁵⁾, Patricia S. B. Marinho ⁽³⁾, Andrey M.R. Marinho ⁽³⁾, Kaline Coutinho ⁽⁶⁾, Sylvio Canuto ⁽⁶⁾, Antonio R. da Cunha ⁽⁷⁾, Rodrigo Gester ^(6,8)

⁽¹⁾ Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Marabá-PA, Brazil & ⁽²⁾ Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, Brazil & ⁽³⁾ Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Pará, Belém-PA, Brazil & ⁽⁴⁾ Faculdade de Engenharia

Mecânica, Universidade Federal do Pará, Tucuruí-PA, Brazil & ⁽⁵⁾ Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, Brazil & ⁽⁶⁾ Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brazil & ⁽⁷⁾ Universidade Federal do Maranhão, Maranhão-MA, Brazil & ⁽⁸⁾ Faculdade de Física, Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Marabá-PA, Brazil.

*neidysamara@gmail.com

Free radicals are highly reactive species with the potential to induce various health disorders. By theoretical and experimental techniques, this study discusses the antioxidant properties of ravenellin (RVL) and ravenellin B (RVLB), two chemical phenolic compounds produced by fungus *Exserohilum rostratum*. Experimental testing involved the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) assay. The findings revealed that RVL displayed a lower bond dissociation energy (311 kJ/mol) compared to ascorbic acid (313 kJ/mol), indicating superior antioxidant efficacy, in accordance with experimental data. Conversely, RVLB requires a higher dissociation energy (323 kJ/mol), signifying reduced antioxidant efficacy. Therefore, based on these theoretical analyses, the antioxidant capacity hierarchy is as follows: RVL > ascorbic acid > RVLB. Notably, solvent polarity significantly influenced the hydrogen abstraction mechanism. This study increases understanding of the antioxidant capacity of RVL and RVLB xanthenes and demonstrates their potential in combating free radicals. This paves the way for potential therapeutic applications based on these natural compounds.

Utilizado de Aprendizado de Máquina na Identificação de Compostos Potenciais para o Tratamento da Doença de Chagas

Alfredo G. de S. Oliveira⁽¹⁾, Carlos G. de Souza⁽¹⁾, Bruna Leticia Portilho Furtado⁽¹⁾, Clauber H. S. da Costa⁽²⁾, Jerônimo L. Silva⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Computer Modeling of Molecular Biosystems (CompMBio), Universidade Federal do Pará, Belém - PA*

⁽²⁾ *Center for Computing in Engineering & Sciences – IQ/UNICAMP
E-mail para contato: alfredo.oliveira@icen.ufpa.br*

O estudo da reatividade dos compostos químicos é essencial para o desenvolvimento de novos fármacos. Nesse contexto, a utilização de métodos computacionais, como o aprendizado de máquina, para a triagem virtual de compostos relacionados à doença de Chagas, auxilia na escolha de grupos-alvo para estudos dedicados, como a dinâmica molecular (DM) e testes in vitro. O objetivo deste trabalho foi: empregar algoritmos de aprendizado de máquina para classificar os compostos químicos do banco de dados ChEMBL com base em sua semelhança físico-química e estrutural com o ligante K11777; propor compostos mutantes e utilizar dos algoritmos de aprendizado de máquina para prever a reatividade dos ligantes mutantes produzidos neste estudo. Assim, foi utilizado o algoritmo Random Forest, Decision Tree e KMeans bem como a framework RDKit a fim de investigar os 1.417.425 compostos, dos quais somente 463 permaneceram após diversas rodadas de classificação. Paralelamente, foi aplicado a rede neural LatentGan, no qual foram realizadas 100 interações, a fim de propor mutações no ligante K11777, destes, foram selecionados 3 compostos que possuíam WarHead bem como uma alta semelhança estrutural com o ligante pivô. Após tal etapa, foram selecionados 5% dos compostos para a realização do cálculo do índice de Fukui, utilizando o programa Gaussian, de modo a parametrizar os ligantes utilizados, com informações sobre a reatividade do mesmo, como entrada do algoritmo de regressão aplicado a fim de prever os possíveis índices de reatividade dos compostos mutantes. Finalizando a etapa de regressão, foi constatado que um dos compostos se sobressaiu em relação aos demais de modo que o houve a necessidade de um estudo mais aprofundado do mesmo, além disso os algoritmos que melhor conseguiram prever o índice de reatividade foram os algoritmos Random Forest e Bayesian Ridge, que apesar do baixo espaço amostral conseguiram prever valores próximos aos calculados pelo programa Gaussian. Desse modo, este estudo desempenha um papel crucial na seleção aprimorada dos candidatos a fármacos em estágios iniciais, visando estreitar o escopo de pesquisa e promover uma abordagem mais direcionada.