



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXIX SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2025

ESTUDO *IN SILICO* PARA AVALIAR COMPOSTOS NATURAIS DA *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth. COM POTENCIAL INIBITÓRIO SOBRE A ENZIMA RENINA.

Marília Carneiro Andrade Santana¹; Manoelito Coelho dos Santos Junior²

1. Bolsista – Modalidade Bolsa/PVIC, Graduando em Licenciatura em Química, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: mariliacarneiroas@gmail.com
2. Orientador, Departamento de Saúde - DASAU, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: beltrano@provedor.br

PALAVRAS-CHAVE: *Pithecellobium dulce*; Compostos bioativos; Triagem virtual.

INTRODUÇÃO

A *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth., popularmente conhecida como ingá-doce, jumentinha ou mata-fome, é uma árvore leguminosa, de médio porte, nativa da América tropical, encontrada também na Índia e no Paquistão. Pertencente à família Fabaceae e é amplamente utilizada na culinária e, apesar de crescer em abundância, seu uso científico ainda é pouco explorado. Tradicionalmente, é usada no tratamento de doenças venéreas, febre, dermatites e inflamações oculares. Suas sementes são ricas em proteínas e indicadas contra a desnutrição, além de seu chá ser utilizado no combate à anemia KHANZADA et al., (2013).

Enzimas são alvos estratégicos no desenvolvimento de fármacos devido a ampla atuação em diversas vias bioquímicas. No sistema renina-angiotensina, por exemplo, a renina desenvolve papel essencial na regulação da pressão arterial e do equilíbrio de fluidos. Alterações nesse sistema estão associadas a condições como hipertensão, insuficiência cardíaca e lesões renais OIGMAN et al., (1998).

O objetivo do presente estudo foi realizar a triagem de compostos moleculares previamente identificados da *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth., incluindo seus estereoisômeros, com o intuito de avaliar seu potencial inibitório frente à enzima renina (PDB: 3K1W). Para isso, foi utilizado um modelo farmacofórico construído a partir de compostos com maior potencial de inibição (Ki), presentes no banco de dados ChEMBL, permitindo a identificação de características estereo-eletrônicas essenciais para a interação com o alvo molecular, seguido de estudos de acoplamento molecular (docking) para estimativa da afinidade e modo de ligação.

MATERIAL E MÉTODOS OU METODOLOGIA

Levantamento bibliográfico e seleção do alvo molecular

Para a realização do levantamento bibliográfico dos compostos naturais previamente isolados da *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth., foi conduzida uma busca sistemática nas bases de dados Periódicos CAPES, PubMed, SciELO, ChEMBL e PubChem. Utilizaram-se os descritores: “*Pithecellobium dulce*”, “phytochemical compounds”, “metabolites and bioactivities” e “caracterização fitoquímica”. Não foram estabelecidos critérios de inclusão quanto à data de publicação, sendo considerado apenas o foco em estudos que relataram o isolamento, caracterização e identificação de compostos fitoquímicos presentes em diferentes partes da planta. Como resultado, foram encontrados 94 compostos individuais, totalizando 1.151 moléculas, incluindo seus respectivos estereoisômeros, distribuídos em 20 trabalhos científicos. As informações obtidas foram organizadas em um banco de dados contendo: nome do composto, estrutura SMILE, parte da planta de onde foi isolado, abundância (quando disponível) e a respectiva referência bibliográfica.

A estrutura tridimensional do alvo molecular, a enzima renina humana, foi obtida a partir do *Protein Data Bank* (PDB), sob o código de entrada 3K1W, apresentando alta qualidade estrutural, com resolução de $R = 1,50 \text{ \AA}$. O modelo selecionado apresenta um ligante cristalográfico (BFX) co-cristalizado na cavidade ativa, o que proporciona um referencial espacial preciso para a identificação e definição do sítio de ligação a ser explorado nas etapas subsequentes.

Triagem virtual baseada no alvo molecular

A triagem virtual foi conduzida com enfoque em características dependentes do ligante, por meio da geração de modelos farmacofóricos. Inicialmente, um conjunto de inibidores da enzima renina foi obtido na base de dados ChEMBL, os quais compuseram os conjuntos de treino e teste utilizados na geração e validação dos modelos farmacofóricos, respectivamente.

Construção e validação do modelo farmacofórico

A construção do modelo farmacofórico 3D, com base no ligante cristalográfico BFX, foi realizada utilizando o software vROCS (versão 3.7.0.1), que forneceu a qualidade do modelo também foi avaliada através de simples corridas comparativas, onde se destacou o modelo que apresentou melhor desempenho obteve uma área sob a curva (AUC – Area Under the Curve) de 0,756.

Acoplamento Molecular

O software Make Design foi utilizado para gerar e configurar as grades de energia necessárias ao processo de docking. Em seguida, o UCSF Chimera foi utilizado para realizar os acoplamentos entre as moléculas selecionadas da *Pithecellobium dulce* e a enzima-alvo renina, permitindo a avaliação das interações e da afinidade de ligação dos compostos com o sítio ativo da proteína.

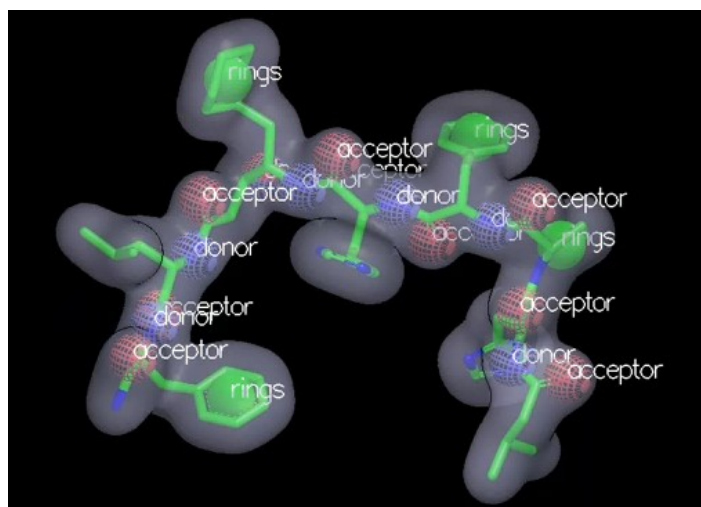
O espaço de busca foi definido por uma caixa de $4 \text{ \AA}$ ao redor do ligante, totalizando uma expansão de $8 \text{ \AA}$ nas dimensões x, y e z, tendo como centro a posição do ligante cristalográfico (BFX).

RESULTADOS E/OU DISCUSSÃO

A busca por inibidores no banco de dados online ChEMBL resultou na identificação de 183 moléculas com atividade inibitória frente à proteína renina (*Homo sapiens*). Como critério de filtragem, foram selecionadas apenas aquelas com valores de inibição (K_i) $\leq$ 5000 nM, indicando alta afinidade pelo alvo biológico. Dessa forma, 20 compostos foram selecionados e utilizados para compor os conjuntos de treinamento (70%) e teste (30%), empregados na construção e validação dos modelos farmacofóricos, utilizando o programa vROCS.

A partir das simulações, um dos modelos farmacofóricos gerados apresentou o melhor desempenho preditivo, sendo selecionado com base na triagem por similaridade com o ligante cristalográfico BFX, presente na estrutura 3D da renina (Figura 1). O valor da área sob a curva (AUC) obtido para este modelo foi de 0,756, demonstrando boa capacidade de discriminar moléculas ativas das falsas positivas.

Figura 1: Modelo farmacofórico gerado a partir do banco de ligantes com potencial inibitório para Renina. As características destacadas incluem regiões de ligação hidrofóbica (Esfera verde), doadoras (esfera vermelha) e receptoras de hidrogênio (Esfera azul).



Dentre as 16 poses de ligação geradas para os ligantes durante a etapa de acoplamento molecular, foi selecionada aquela que apresentou a melhor combinação entre energia de interação e alinhamento espacial em relação ao ligante de referência. A pose escolhida exibiu um valor de RMSD (*Root Mean Square Deviation*) de 1,463 Å, demonstrando uma boa sobreposição com a conformação do ligante cristalográfico e indicando confiabilidade na predição da interação no sítio ativo da enzima renina.

Com o modelo validado, foi realizada a triagem das 1151 moléculas derivadas da *Pithecellobium dulce*, previamente organizadas em banco de dados. A triagem virtual resultou na seleção de quatro moléculas que apresentaram maior grau de sobreposição com as características farmacofóricas do modelo. A seleção foi realizada com base no

maior valor da Área Sob a Curva (AUC) a partir da construção de uma curva ROC. Essas quatro moléculas também foram submetidas ao acoplamento molecular com a enzima renina, utilizando o UCSF Chimera e o programa MakeDesign para geração das grades de energia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo foi desenvolvido um modelo tridimensional de compostos com eficiente poder inibitório frente a enzima Renina, aplicado à triagem de compostos da *Pithecellobium dulce*, algumas das moléculas testadas exibem afinidade de ligação comparável ou superior à do ligante cristalográfico da proteína-alvo, reforçando o potencial terapêutico desses metabólitos. Os achados indicam o potencial da espécie como fonte de inibidores naturais da renina, entretanto novos estudos experimentais são necessários para validar essa atividade, podendo contribuir significativamente para a identificação de novos candidatos a fármacos anti-hipertensivos de origem natural, especialmente a partir de espécies vegetais ainda pouco exploradas do ponto de vista químico-farmacológico.

REFERÊNCIAS

- HOUSTON, Douglas R.; WALKINSHAW, Malcolm D. Consensus docking: improving the reliability of docking in a virtual screening context. **Journal of chemical information and modeling**, v. 53, n. 2, p. 384-390, 2013.
- KHANZADA, Samina Kabir et al. Phytochemical studies on *Pithecellobium dulce* Benth. A medicinal plant of Sindh, Pakistan. **Pak. J. Bot**, v. 45, n. 2, p. 557-561, 2013.
- OIGMAN, Wille; FRITSCH, Mario Toros. Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina. **HiperAtivo**, v. 5, n. 2, p. 84-90, 1998.
- SANTOS, Haryel Lima. ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E INIBIÇÃO DA ENZIMA LIPASE PANCREÁTICA DE EXTRATO DO FRUTO DO *Pithecellobium dulce* ORIUNDO DO SEMIÁRIDO BRASILEIRO. **Anais dos Seminários de Iniciação Científica**, n. 21, 2017.