

XII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO IFSP ITAPETININGA

Itapetininga, 19, 20 e 21 de maio de 2026

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Câmpus Itapetininga

AVALIAÇÃO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DE DERIVADOS DE QUINOXALINA FRENTE AO TRYPANOSOMA CRUZI VIA DOCKING MOLECULAR

Camila Marques Neto – IC/FAPERJ¹

Izabella Rodrigues Fonseca da Silva²

Prof. Dr. Diego Sangi³

Profa. Dra. Julliane Yoneda⁴

Introdução

As doenças tropicais negligenciadas são problema de saúde pública e tem atraído a atenção mundial. Essas patologias são conhecidas como negligenciadas por não receber a devida atenção desde o atendimento médico, ao desenvolvimento de medicamentos e de métodos de diagnóstico, até nas condições sociais de vida. São consideradas endêmicas em populações de baixa renda, pois acometem pessoas em situação de vulnerabilidade, que na maioria das vezes, tem acesso limitado à água limpa e potável, e condições precárias de higiene e de saneamento básico, sendo esses fatores associados a propagação de determinadas doenças neste meio social (WHO, 2012). A Leishmaniose, a doença de Chagas e a doença do sono africana são exemplos de doenças tropicais negligenciadas. Os agentes etiológicos que causam estas infecções são a *Leishmania*, o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e o *Trypanosoma brucei* respectivamente (Cogo et al., 2018). A doença de Chagas causada pelo *Trypanosoma cruzi*, afeta cerca de 6 a 7 milhões de pessoas ao redor do mundo, principalmente na América Latina (WHO, 2026). A manifestação da doença ocorre, em uma primeira fase com uma inflamação não específica seguida por uma fase assintomática, ou progressão para uma fase crônica, onde cerca de 30-40% dos casos se desenvolvem para lesões cardiovasculares, gastrointestinais ou neurológicas irreversíveis. A transmissão da doença de Chagas ocorre pela picada e infecção com fezes contaminadas de insetos da subfamília *Triatominae*, mas também pode ocorrer via transfusão de sangue, transmissão congênita e oral, bem como por comida contaminada (Lescure et al., 2010). Atualmente os compostos nitroderivados como benzonidazol e nifurtimox são medicamentos utilizados no tratamento da doença de Chagas, apesar da eficácia reduzida na fase crônica e reações adversas apresentadas por boa parte dos pacientes (Orozco et al., 2020). Estes fatores levam a busca por novas alternativas de tratamento. Derivados de quinoxalina apresentam diversas propriedades biológicas, tais como antifúngica, antitumoral, antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, entre outras, e a avaliação de suas propriedades farmacológicas ainda se encontra em

¹ Estudante do curso de Bacharelado em Química Tecnológica, Instituto de Ciências Exatas, UFF– Volta Redonda/RJ. E-mail: camilamn@id.uff.br. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8900-7355>

² Doutorado em curso na Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos, USP – São Carlos/SP. E-mail: izabellarfs@usp.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7600-6538>

³ Doutor em Química Orgânica. Instituto de Ciências Exatas, UFF – Volta Redonda/RJ. E-mail: dpsangi@id.uff.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0388-5409>

⁴ Doutora em Química Orgânica. Instituto de Ciências Exatas, UFF – Volta Redonda/RJ. E-mail: jullianeyoneda@id.uff.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7978-8686>

XII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO IFSP ITAPETININGA

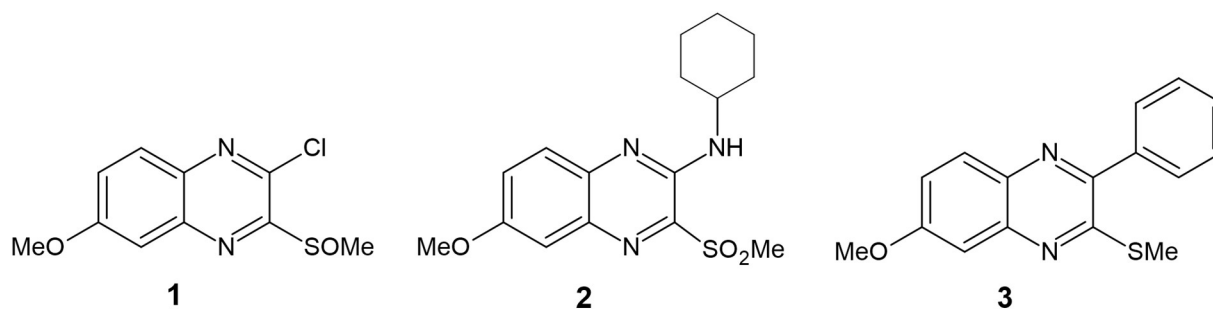
Itapetininga, 19, 20 e 21 de maio de 2026

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Câmpus Itapetininga

andamento (Suthar et al., 2020). Com base nestas considerações, novos derivados de quinoxalina foram sintetizados e se apresentaram ativos frente à agentes causadores de doenças negligenciadas, dentre eles o *Trypanosoma cruzi* (Cogo et al., 2015). Porém, o mecanismo de ação destes compostos ainda é desconhecido. A cruzaina é uma enzima essencial do *T. cruzi* porque é crucial para a alimentação e desenvolvimento do parasita, assim como para o ataque celular do hospedeiro, e dessa forma, ela é um possível foco de interesse para o desenvolvimento de fármacos contra a doença de Chagas (Cazzulo et al., 2001). A Tripanotona Redutase (TR) é uma enzima essencial para a sobrevivência do parasita, atuando na manutenção do equilíbrio redox celular. A inibição desta enzima compromete a capacidade do *T. cruzi* de lidar com oxidantes, levando à morte do parasita, e por isso, se torna um alvo de interesse para o desenvolvimento de fármacos (Battista et al., 2020). Outro alvo interessante para o planejamento de fármacos são as enzimas glicolíticas do *T. cruzi* (GAPDH ou TcGAPDH), devido a dependência vital da glicólise como uma fonte energética (Prokopczyk et al., 2014). Neste trabalho, avaliou-se computacionalmente alguns dos derivados de quinoxalina sintetizados por Cogo e colaboradores (Figura 1) frente à três possíveis alvos do *Trypanosoma cruzi* (cruzaina, TR e TcGAPDH) a fim de se propor um provável mecanismo de ação para a classe de compostos em questão. Os compostos **1** e **2** apresentaram atividade frente à forma epimastigota do *T. cruzi*, enquanto o composto **3** não (Tabela 1).

Figura 1: Estruturas das quinoxalinas avaliadas neste trabalho



Fonte: Próprio Autor, 2026.

Tabela 1: Concentração dos compostos **1-3** para inibir 50% da atividade (IC_{50}) antitrypanosoma *in vitro*

| Composto | IC_{50} (μM) |
|----------|-----------------------|
| 1 | 0,5 |
| 2 | 2,2 |
| 3 | > 100,0 |

Fonte: Cogo et al. 2015.

Objetivo

Avaliar computacionalmente possíveis mecanismos de ação de derivados de quinoxalinas ativos frente ao *Trypanosoma cruzi*, e propor o mecanismo mais provável.

XII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO IFSP ITAPETININGA

Itapetininga, 19, 20 e 21 de maio de 2026

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Câmpus Itapetininga

Metodologia

A obtenção de uma descrição acurada e automatizada do processo de reconhecimento molecular receptor-ligante, utilizando metodologias computacionais, é motivada pela possibilidade de redução do tempo e dos altos custos envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos. O *docking* ou ancoramento molecular é um processo computacional de busca por um ligante capaz de se “encaixar” geométrica e energeticamente ao sítio ativo de uma proteína. Neste trabalho, os estudos de *docking* foram feitos com o programa *AutoDock Vina* (Trott; Olson, 2010). O programa *Pymol* (Schödinger, 2020) foi usado para visualizar os resultados e o *Discovery Studio Visualizer* (Dassault Systèmes BIOVIA, 2019) para analisar as interações com os resíduos do sítio ativo. As estruturas dos receptores foram obtidas no *Protein Data Bank* (Berman et al., 2000) (cruzaína- PDB ID: 3IUT, TR - PDB ID: 1GXF, TcGAPDH -PDB ID: 1K3T). Para realizar os *dockings*, os três derivados de quinoxalina da Figura 1 foram selecionados como ligantes, por apresentarem atividade alta ou nenhuma atividade frente à forma epimastigota do *T. cruzi*. Suas estruturas foram otimizadas no Spartan'10 (Wavefunction, Inc.) com o método DFT B3LYP/6-31G**. Em seguida os ligantes otimizados foram submetidos ao *docking* com a cruzaína, a TR e a TcGAPDH, a fim de se analisar as interações ligante-receptor. O sítio ativo foi definido com base na centralização do ligante original, adotando-se a dimensão padrão de caixa do programa (40). Essa configuração foi escolhida para abranger uma região ampla de interação dos ligantes, assegurando a inclusão dos principais resíduos ativos dentro do sítio.

Resultados

Os resultados obtidos para o *docking* dos compostos **1-3** com a cruzaína, a TR e a TcGAPDH, bem como as interações apresentadas pelos inibidores complexados com as estruturas cristalográficas baixadas do PDB se encontram na Tabela 2.

Os resíduos CYS25 e HIS162 são cruciais para a atividade catalítica da cruzaína. Ao contrário do inibidor presente na estrutura original, que interage com a CYS25, os derivados de quinoxalina avaliados não apresentaram interação com os resíduos em questão. Além disso, excetuando-se a interação com o resíduo GLN19, os compostos em estudo não apresentaram nenhuma das outras interações apresentadas pelo composto original, que foi capaz de inibir a atividade da cruzaína.

No que concerne à TR, a HIS461 funciona como resíduo chave para catálise e ligação de substrato. O inibidor presente na estrutura original do PDB interage com este resíduo contribuindo para a inativação da enzima. Por outro lado, nenhum dos derivados avaliados apresentou interação com o resíduo em questão e nem com nenhum dos outros resíduos com os quais o ligante da estrutura original interage.

Com relação à TcGAPDH, a CYS166 é o resíduo fundamental no sítio ativo da mesma. Tanto o inibidor da estrutura cristalográfica quanto os derivados **1** e **2** interagem com o resíduo em questão. O fato do composto **3** não interagir com este resíduo chave pode estar relacionado à ausência de atividade do mesmo frente ao *T. cruzi*. A interação com a HIS194 realizada pelo inibidor da estrutura original também é observada para os compostos em estudo, assim como a interação com a TYR339 realizada pelo inibidor, é também observada para o derivado **2**. A energia de interação do derivado **2** é a maior dentre as calculadas para a TcGAPDH. Estes resultados devem estar relacionados à atividade observada pelo composto **2** frente ao *T. cruzi* (Tabela 1). O composto **1**, embora tenha interagido com a CYS166 e a HIS194, apresentou menor energia de interação, provavelmente devido ao seu

XII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO IFSP ITAPETININGA

Itapetininga, 19, 20 e 21 de maio de 2026

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Câmpus Itapetininga

tamanho menor, o que confere menor quantidade de interações com o receptor e consequentemente menor estabilização.

Deste modo, os resultados encontrados indicam que um possível mecanismo para a inibição do T. cruzi pelos derivados de quinoxalina em estudo, poderia estar relacionado à inibição da enzima TcGAPDH.

Tabela 2: Interações dos ligantes **1-3** e do ligante da estrutura original (**O**) com a cruzaina, TR e TcGAPDH

| Cruzaina | | | | | TR | | | | | TcGAPDH | | | | |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|---|---------------|-------------|-------------|-------------|---|---------------|-------------|-------------|-------------|---|
| Resíduo | 1 | 2 | 3 | O | Resíduo | 1 | 2 | 3 | O | Resíduo | 1 | 2 | 3 | O |
| GLN19 | X | X | X | X | SER15 | | X | | | ILE13 | | | | X |
| CYS22 | | | | | GLY16 | | X | | | SER134 | | X | | |
| GLY23 | | X | | | THR52 | X | X | | | ALA135 | | X | | |
| CYS25 | | | | X | CYS53 | | | | X | PRO136 | | X | X | |
| TRP26 | | | | X | CYS57 | | | | X | CYS166 | X | X | | X |
| ASP60 | | | | X | CYS58 | X | | | X | THR167 | X | X | | |
| SER61 | | | | X | LYS61 | | | | X | HIS194 | X | X | X | X |
| GLY65 | | | | X | SER110 | | | | X | THR197 | X | | | X |
| GLY66 | | | | X | TYR111 | | | | X | GLN200 | | | | |
| LEU67 | | | | X | ALA160 | X | | | | THR226 | | | | X |
| ALA141 | | X | | | SER161 | X | X | | | GLY227 | | | | X |
| MET145 | X | X | X | | PHE199 | | | | X | ALA228 | | | | X |
| ASP161 | | | | X | ILE200 | | | | X | SER247 | X | | | |
| HIS162 | | | | | ASP291 | | | | | ARG249 | | X | X | |
| TRP184 | X | X | X | | ILE325 | | | | | TYR339 | | X | | X |
| TRP188 | | | | | ASP327 | X | X | | | | | | | |
| | | | | | MET333 | | | | | | | | | |
| | | | | | LEU334 | | | | X | | | | | |
| | | | | | THR335 | | | | X | | | | | |
| | | | | | PRO336 | | | | X | | | | | |
| | | | | | ALA338 | X | | | | | | | | |
| | | | | | ILE339 | | | | X | | | | | |
| | | | | | HIS461 | | | | X | | | | | |
| Pontuação (kcal/mol) | -5,7 | -7,0 | -6,5 | | | -6,8 | -8,5 | -8,2 | | | -5,7 | -7,4 | -6,7 | |

Fonte: Próprio Autor, 2026.

Conclusão

Foram conduzidos estudos de docking molecular com três alvos distintos do T. cruzi, com o objetivo de investigar o possível mecanismo de ação de derivados de quinoxalina. Os resultados sugerem que os compostos ativos frente ao parasita atuam, possivelmente, por meio da inibição da enzima TcGAPDH. Essa hipótese é sustentada pelo fato de esses compostos reproduzirem as interações observadas para o inibidor presente na estrutura cristalográfica original, além de interagirem com o resíduo-chave CYS166. Em contraste, o composto **3**, que não apresentou atividade biológica, não foi capaz de estabelecer essa interação.

XII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO IFSP ITAPETININGA

Itapetininga, 19, 20 e 21 de maio de 2026

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Campus Itapetininga

Referências

- BERMAN, Helen et al. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 28, p. 235-242, 2000.
- BATTISTA, Theo et al. Targeting trypanothione reductase, a key enzyme in the redox trypanosomatid metabolism, to develop new drugs against leishmaniasis and trypanosomiasis. **Molecules**, Basel, v. 25, p. 1924, 2020.
- CAZZULO, Juan Jose; STOKA, Veronika; TURK, Vito. The major cysteine proteinase of *Trypanosoma cruzi*: a valid target for chemotherapy of Chagas disease. **Current Pharmaceutical Design**, Sharjah, v. 7, n. 12, p. 1143–1156, 2001.
- COGO, Juliana et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2,3-disubstituted quinoxaline derivatives as antileishmanial and antitrypanosomal agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v. 27, p. 107-123, 2015.
- COGO, Juliana et al. Quinoxaline derivatives as potential antitrypanosomal and antileishmanial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 26, p. 4065-4072, 2018.
- DASSAULT SYSTÈMES BIOVIA. *Discovery Studio Visualizer*. Version 20.1. San Diego: Dassault Systèmes, 2019.
- LESCURE, François-Xavier et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 10, p. 556-570, 2010.
- OROZCO, Dayana et al. Recent synthetic efforts in the preparation of 2- (3,4)-alkenyl (aryl) quinoline molecules towards anti-kinetoplastid agents. **RSC Advances**, Cambridge, v. 10, p. 4876-4898, 2020.
- PROKOPCZYK, Igor et al. Integration of methods in cheminformatics and biocalorimetry for the design of trypanosomatid enzyme inhibitors. **Future Medicinal Chemistry**, São Paulo, v. 6, p. 17–33, 2014.
- SCHRÖDINGER, LLC. *The PyMOL Molecular Graphics System*. Version 2.4, 2020.
- SPARTAN'10, Wavefunction Inc. Irvine, CA 92612, U.S.A., 2011.
- SUTHAR, Sharad Kumar et al. Quinoxaline: A comprehension of current pharmacological advancement in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, Paris, v. 5, p. 100040, 2022.
- TROTT, Oleg; OLSON, Arthur. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, New Jersey, v. 31, p. 455-461, 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Neglected tropical diseases: hidden successes, emerging opportunities*. Geneva: Department of Control of Neglected Tropical Diseases, 2012. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241598705>. Acesso em: 31 mar. 2026.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease (American trypanosomiasis). 2026. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 31 mar. 2026.