Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Triagem virtual no reposicionamento de fármacos em Beta-1,3- Glucano Sintase de *Candida albicans*

Virtual screening in drug repositioning on *Candida albicans* β-1,3-Glucan Synthase

Cribado virtual en el reposicionamiento de fármacos en la β-1,3-Glucano Sintasa de *Candida albicans*

Luciana Batista Cuité Lopes[1], Alice Campos Ferreira[1], Rebeca de Oliveira Varela[1], Paula Ciane da Silva Dias[1], Paulo Victor Melo Pessoa[1], Brenda Costa de Sousa[1], Andrei Santos Siqueira[2].

RESUMO

Objetivo: Identificar potenciais inibidores da enzima β-1,3-glucanosintase de *Candida albicans* por meio de abordagens in silico, visando o reposicionamento de fármacos aprovados pela FDA como alternativa para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos. **Métodos:** A modelagem por homologia da enzima foi realizada com base na estrutura de *Saccharomyces cerevisiae*, apresentando 93,45% dos resíduos em regiões favoráveis no gráfico de Ramachandran. A triagem virtual foi conduzida no servidor MTi Open Screen com a biblioteca Drugs-lib, seguida de acoplamento molecular e simulações de dinâmica molecular de 100 ns no software AMBER 2024. As energias livres de ligação foram calculadas pelos métodos MMGBSA e MMPBSA. **Resultados:** Entre os compostos avaliados, o Elbasvir apresentou a energia de ligação mais favorável (–62,4 kcal/mol), estabilidade conformacional e interações consistentes com resíduos do sítio ativo da enzima, destacando-se como o melhor candidato. O Itraconazol também demonstrou boa afinidade e possível duplo mecanismo de ação, atuando tanto na lanosterol 14α-desmetilase quanto na β-1,3-glucanosintase. **Conclusão:** O estudo confirmou o potencial do reposicionamento de fármacos como estratégia eficiente na descoberta de novos antifúngicos. O Elbasvir destacou-se como forte candidato para validação experimental e possível uso terapêutico contra *C. albicans*.

Palavras-Chave: *Candida albicans*, β-1,3-glucanosintase, Reposicionamento de fármacos, Dinâmica molecular, Antifúngicos.

ABSTRACT

Objective: Identify potential inhibitors of the *Candida albicans*β-1,3-glucan synthase enzyme through *in silico* approaches, aiming at the repurposing of FDA-approved drugs as an alternative for the development of new antifungal agents. **Methods:** Homology modeling of the enzyme was performed based on the structure of *Saccharomyces cerevisiae*, with 93.45% of residues located in favorable regions of the Ramachandran plot. Virtual screening was conducted on the MTi Open Screen server using the Drugs-lib library, followed by molecular docking and 100 ns molecular dynamics simulations with the AMBER 2024 software. Binding free energies were calculated using the MMGBSA and MMPBSA methods. **Results:** Among the evaluated compounds, Elbasvir exhibited the most favorable binding energy (–62.4 kcal/mol), conformational stability,

[1] Universidade da Amazônia (UNAMA), Ananindeua – PA.
[2] Laboratório Central do Estado do Pará (LACEN-PA), Belém – PA.

SUBMETIDO EM: 11/2025 | **ACEITO EM: 12/2025** | **PUBLICADO EM: 1/2026**

and consistent interactions with active site residues of the enzyme, standing out as the best candidate. Itraconazole also showed good affinity and a possible dual mechanism of action, acting on both lanosterol14α-demethylase and β-1,3-glucan synthase. **Conclusion:** The study confirmed the potential of drug repurposing as an effective strategy for discovering new antifungal agents. Elbasvir emerged as a strong candidate for experimental validation and potential therapeutic use against *C. albicans*.

Keywords: *Candida albicans*, β-1,3-glucan synthase, Drug repurposing, Molecular dynamics, Antifungal agents.

RESUMEN

Objetivo: Identificar posibles inhibidores de la enzima β-1,3-glucano sintasa de *Candida albicans* mediante enfoques *in silico*, con el objetivo de reposicionar fármacos aprobados por la FDA como una alternativa para el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos. **Métodos:** El modelado por homología de la enzima se realizó basándose en la estructura de *Saccharomyces cerevisiae*, mostrando el 93,45% de los residuos en regiones favorables del gráfico de Ramachandran. El cribado virtual se llevó a cabo en el servidor MTiOpenScreen utilizando la biblioteca Drugs-lib, seguido de acoplamiento molecular y simulaciones de dinámica molecular de 100 ns en el software AMBER 2024. Las energías libres de unión se calcularon mediante los métodos MMGBSA y MMPBSA. **Resultados:** Entre los compuestos evaluados, Elbasvir presentó la energía de unión más favorable (–62,4 kcal/mol), estabilidad conformacional e interacciones consistentes con los residuos del sitio activo de la enzima, destacándose como el mejor candidato. El itraconazol también mostró buena afinidad y un posible doble mecanismo de acción, actuando tanto sobre la lanosterol 14α-desmetilasa como sobre la β-1,3-glucano sintasa. **Conclusión:** El estudio confirmó el potencial del reposicionamiento de fármacos como una estrategia eficaz para el descubrimiento de nuevos antifúngicos. Elbasvir se destacó como un fuerte candidato para la validación experimental y posible aplicación terapéutica contra *C. albicans*.

Palabras clave: *Candida albicans*, β-1,3-glucano sintasa, Reposicionamiento de fármacos, Dinámica molecular, Antifúngicos.

INTRODUÇÃO

A *Candida albicans* é uma levedura unicelular oportunista e o principal agente causador da candidíase, uma infecção que pode se manifestar de forma superficial ou invasiva. Esse microrganismo faz parte da microbiota humana normal, no entanto em condições de desequilíbrio, como em casos de comprometimento do sistema imunológico, uso prolongado de antibióticos ou a presença de dispositivos invasivos, a *C. albicans* pode se proliferar de forma descontrolada e causar infecções (D'ENFERT C, et al., 2021; PARAMBATH S, et al., 2024).

A transmissão ocorre principalmente por autoinoculação, mas a disseminação por contato direto com superfícies contaminadas ou profissionais de saúde também é possível, especialmente em ambientes hospitalares. A população mais afetada por essa infecção são os pacientes imunossuprimidos, como aqueles em tratamento contra o câncer, receptores de transplantes, portadores de HIV/AIDS e aqueles internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (D'ENFERT C, et al., 2021; ROCHA APS, et al., 2020).

O tratamento da candidíase utiliza antifúngicos como a principal abordagem terapêutica, que podem ser administrados por via oral ou local. Entre os polienos, a anfotericina B é amplamente utilizada para casos graves e sistêmicos, outra classe importante são os azóis, como o fluconazol, o itraconazol e o voriconazol, que são inibidores da enzima lanosterol14α-desmetilase e são frequentemente utilizados para infecções leves a moderadas. As equinocandinas, representadas pela caspofungina, micafungina e anidulafungina, inibem a síntese do β-1,3-glucano, um componente essencial da parede celular fúngica, e são indicadas para candidíase invasiva (REBOUÇASKL, et al., 2024; SHAFIEI M, et al., 2020).

A resistência aos antifúngicos apresenta-se como um problema crescente nos últimos anos, que se intensificou durante a pandemia da COVID-19. Em pacientes graves, especialmente os que estão nas UTIs,

o uso extensivo de antibióticos favoreceu o aparecimento de infecções fúngicas oportunistas, como a candidíase invasiva associada à COVID-19, o que pode ter conduzido à seleção de cepas resistentes. Estudos demonstram que o consumo de antifúngicos como voriconazol e caspofunginadurante a pandemia, aumentou de forma além do esperado, pela incidência de infecções, sugerindo um alto uso empírico. Diante disso, esses fatores favorecem a disseminação de espécies multirresistentes, configurando um cenário preocupante para o manejo clínico (BARDI T, et al., 2021; BIENVENU AL, et al., 2022).

A beta-1,3-glucano sintase (EC 2.4.1.34) é uma enzima transmembranar fundamental para a biossíntese da parede celular fúngica, catalisando a polimerização de unidades de glicose para formar β-1,3-glucano, um dos principais componentes estruturais dessa matriz. Essa enzima atua como uma glicosiltransferase, usando uridina difosfato-glicose (UDP-glicose) como substrato para a síntese do polímero, garantindo a rigidez e a integridade osmótica da célula fúngica (HU X, et al., 2023; ZHAOCR, et al., 2023).

Estudos mostram que a inibição da beta-1,3-glucano sintase é altamente eficaz contra vários patógenos fúngicos clinicamente relevantes, como *Candida albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis, Aspergillusfumigatus e Cryptococcusneoformans.* Ensaios in vitro e in vivo reforçam que a especificidade dessa via metabólica para fungos, ausente nas células humanas, torna a beta-1,3-glucano sintase um dos alvos mais promissores para o desenvolvimento de terapias antifúngicas inovadoras, combinando alta seletividade, eficácia terapêutica e efeitos adversos reduzidos. (PYLKKÄNEN R, et al., 2022)

A busca por novos tratamentos para doenças complexas é um desafio constante na área da saúde. Nesse contexto, o*drug repurposing* (reposicionamento de medicamentos), que envolve a reutilização de medicamentos já aprovados para novas indicações, surge como uma estratégia promissora. Assim, o *drug repurposing*utilizando métodos in silico, pode acelerar a descoberta de novos tratamentos, reduzindo o tempo e o custo de desenvolvimento (INCERTI MK, et al., 2022).

Diante disso, este estudo teve como objetivo identificar potenciais inibidores da enzima beta-1,3-glucano sintase de *C. albicans*, entre os medicamentos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration), depositados na biblioteca Drugs-lib do MTiOpenScreen. A fim de, identificar novos agentes antifúngicos potenciais e ampliar as opções terapêuticas para o tratamento de infecções fúngicas, essa base de dados foi utilizada para a análise da beta-1,3-glucano sintase de *C. albicans*.

MÉTODOS

Modelagem por Homologia

A sequência primária da enzima beta-1,3-glucano sintase de *C. albicans* foi obtida a partir da base de dados GenBank database (NCBI ID: RLP61548.1). Para a modelagem de proteínas homólogas, a estrutura da beta-1,3-glucano sintase de Saccharomycescerevisiae (PDB ID: 8JZN) foi selecionada como modelo, disponível no Protein Data Bank (PDB). A região da estrutura que contém o bolsão de ligação foi isolada, utilizando-se, por fim, 750 aminoácidos da proteína para otimizar o processo de construção do modelo.

O local de ligação foi identificado usando informações estruturais da proteína modelo descrita por ZHAO CR et al. (2023). A estrutura da proteína foi visualizada e analisada no software PyMOL

O modelo foi construído usando o servidor SWISS-MODEL server, onde foi gerado e validado por meio de análises de qualidade estrutural. A escolha do modelo foi baseada na identidade da sequência e na similaridade funcional. O gráfico de Ramachandran foi usado para avaliar a conformação dos aminoácidos, garantindo a viabilidade estereoquímica do modelo (ROSEGD, et al., 2019), e a qualidade geral foi verificada usando o servidor QMEAN server, que fornece pontuações com base em parâmetros geométricos e energéticos. O modelo foi enviado ao servidor SAVES para gerar o Verify3D e analisar a qualidade do dobramento da proteína.

Triagem virtual

Para identificar potenciais inibidores enzimáticos, foi utilizado o servidor web MTi Open Screen para simulações de acoplamento, integrado com a biblioteca de compostos Drugs-lib e o programa AutoDock Vina. A pesquisa é realizada em medicamentos já aprovados, onde o acoplamento AutoDock Vina se

baseia em um gradiente que define o espaço de pesquisa por uma caixa de grade definida pelas coordenadas do centro da caixa em suas dimensões x, y e z conformacionalmente (WAYMENT-STEELE HK, et al., 2022). A ferramenta gerou uma lista de 1.500 compostos, dos quais 100 com menor energia de ligação (maior afinidade) foram selecionados para análise posterior.

Dos 100 compostos inicialmente selecionados, aqueles com potencial favorável para interagir com o sítio ativo da enzima foram avaliados posteriormente. Compostos indicados principalmente para distúrbios do sistema nervoso central, quimioterapia anticâncer ou associados a alta toxicidade sistêmica, os efeitos imunossupressores ou a teratogenicidade significativa foram excluídos de análises posteriores, uma vez que essas características representam limitações substanciais para sua reutilização segura como agentes antifúngicos. Com base nessa análise, cinco compostos foram escolhidos por apresentarem maior potencial para inibir a beta-1,3-glucano sintase e, consequentemente, maior eficácia contra o *C. albicans*.

Dinâmica molecular

Os 5 compostos selecionados foram submetidos a estudos de dinâmica molecular (MD) juntamente com o modelo beta-1,3-glucano sintase. O objetivo foi avaliar a afinidade de ligação, a orientação do composto no sítio ativo e interações moleculares específicas, como ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e eletrostáticas. Simulações de MD foram realizadas por 100 ns, usando o pacote de software AMBER 2024 (CASE DA, et al., 2023; SALOMON-FERRER R, et al., 2013) para executar todas as etapas de preparação e construção.

Na preparação do modelo, o servidor H++ (ANANDAKRISHNAN R, et al., 2012) foi aplicado a pH 7,0 e salinidade 0,15, para determinar o estado de protonação dos resíduos proteicos. O campo de força GAFF (LOSCHWITZJ, et al., 2021) foi inserido para moléculas orgânicas e íons, enquanto o ff19SB (TIAN C, et al., 2020) foi usado para proteínas. Para neutralizar cargas e moléculas de água Optimal Point Charge (OPC), contra-íons Na+ ou Cl- foram adicionados em um espaço com 10 Å em todas as direções da proteína (IZADI S, et al.,2014). A minimização de energia foi seguida por 5 etapas, nas quais houve ciclos de descida mais íngreme e gradiente conjugado. Ao longo das etapas, os movimentos foram controlados por um potencial harmônico de 1000 kcal/mol. Å² e reduzidos a zero na etapa final.

As fases de aquecimento e estabilidade foram prolongadas por 14 etapas e limitadas por um potencial harmônico de 25 kcal/mol. Å², que se reduz gradualmente a zero na última etapa. A temperatura atingiu 300 K gradualmente através de um conjunto NPT, o que resultou em 650 ps nas primeiras 13 etapas. Em seguida, o sistema foi equilibrado por uma simulação adicional de 2 ns sob um conjunto NPT. Para garantir a estabilidade estrutural, os comprimentos das ligações de hidrogênio foram restringidos pelo algoritmo SHAKE e as interações eletrostáticas foram calculadas usando o método ParticleMesh Ewald, com um corte de 10,0 Å para interações não ligadas.

Cálculo da energia livre de ligação

Os cálculos da energia livre de ligação por MM/PB(GB)SA (área de superfície de Poisson-Boltzmann da mecânica molecular) foram realizados aplicando o script AMBER 24 MMPBSA.py, que foi usado nos últimos 10 ns da simulação MD para gerar 1000 instantâneos (WANG C, et al., 2018), juntamente com o método SIE (Energia de Interação Solvatada). Esta abordagem de pós-processamento utiliza instantâneos selecionados da simulação para calcular a diferença de energia livre de dois estados, o receptor ligado e não ligado com o ligante, obtendo a soma de diferentes contribuições energéticas para gerar a energia de ligação final e a estabilidade entre os compostos.

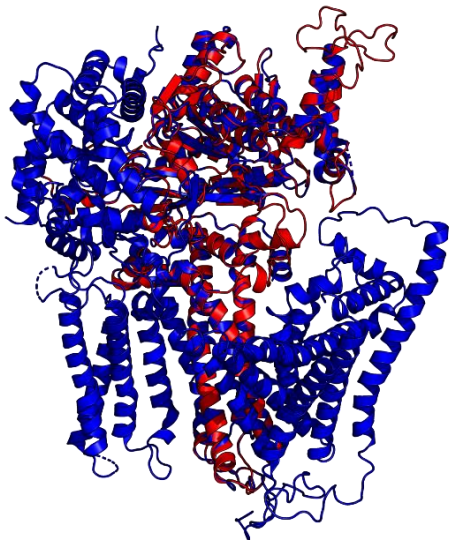
Para melhor compreender e analisar as interações intermoleculares, juntamente com a estabilidade entre os compostos, um mapa de interação 2D do complexo resíduo-ligante foi gerado pelo software BIOVIA Discovery Studio, a partir dos dados de trajetória da fase final da simulação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Modelagem por Homologia aa Enzima B-1,3-GlucanoSintase de *Saccharomycescerevisiae*

A modelagem por homologia da enzima beta-1,3-glucano sintase de *Saccharomycescerevisiae* foi realizada utilizando uma estrutura com 84,4% de similaridade de sequência como modelo (**Figura 1**). A alta similaridade observada confere alta confiabilidade ao modelo tridimensional gerado. A validação estrutural foi realizada utilizando ferramentas computacionais amplamente reconhecidas, incluindo Ramachandran Plot, QMEAN e Verify3D.

Figura 1 - Modelo da proteína beta-1,3-glcanosintase de *C. albicans*, composta por 750 aminoácidos (vermelho), alinhada com o modelo completo da proteína beta-1,3-glucano sintase de Saccharomycescerevisiae (azul).



Fonte: Lopes LBC, et al., 2026.

Os resultados da análise estrutural demonstraram a robustez do modelo. O Ramachandran Plot indicou que 93,45% dos resíduos proteicos estão em regiões conformacionais favoráveis, o que corrobora a qualidade e a confiabilidade da estrutura prevista. O valor QMEAN de -2,44% e a alta similaridade sequencial de 80% revelada pelo Verify3D são indicadores adicionais de que a estrutura tridimensional obtida é aceitável e satisfatória, especialmente considerando a similaridade entre as estruturas. Esses parâmetros são cruciais para garantir que o modelo gerado possa ser usado de forma confiável em estudos subsequentes, como triagem virtual e simulações de dinâmica molecular.

Triagem virtual de fármacos aprovados pela FDA

A etapa inicial de triagem virtual resultou em uma biblioteca de aproximadamente 1.500 compostos. A seleção desses compostos foi baseada em critérios rigorosos de afinidade de ligação ao sítio ativo da enzima beta-1,3-glucano sintase. Após essa triagem preliminar, 100 compostos foram cuidadosamente selecionados para avaliação aprofundada, considerando propriedades físico-químicas (como peso molecular, log P e número de doadores/aceitadores de ligações de hidrogênio), propriedades farmacológicas (ADME) e potencial para interação favorável com o sítio ativo.

Entre os 100 compostos avaliados, cinco se destacaram por terem as menores energias de ligação. Os compostos, identificados por seus códigos no banco de dados ZINC, apresentaram valores de energia compatíveis com medicamentos antifúngicos conhecidos (**Tabela 1**). Eles se destacam por seu potencial de inibir a enzima beta-1,3-glucano sintase de *C. albicans*, sendo comparáveis aos azóis, conforme demonstrado por HAJ H et al. (2025), que também realizaram acoplamento molecular em seu estudo com uma triagem virtual de mais de 50.000 azóis, na qual o valor de afinidade de 108 azóis variou de -17,9 a -19,0 kcal/mol.

Tabela 1 - Compostos com o maior potencial inibitório para a enzima beta-1,3-glucano sintase.

Composto	ID ZINC	Energia de Ligação (kcal/mol)	Classificação Farmacológica
Derquantel	ZINC000056898856	–10,8	Antiparasitário usado no tratamento de helmintos em ovelhas.
Elbasvir	ZINC00015058835	–10,6	Antiviral aprovado para o tratamento da hepatite C crônica.
Alatrofloxacina	ZINC000100067477	–10,2	Antibiótico com propriedades imunossupressoras.
AZD1386	ZINC000139948300	–9,8	Analgésico em investigação para o tratamento da dor crônica.
Itraconazol	ZINC000003830975	–9,6	Antifúngico de amplo espectro usado na prática clínica.

Fonte: Lopes LBC, et al., 2026.

Simulações de dinâmica molecular

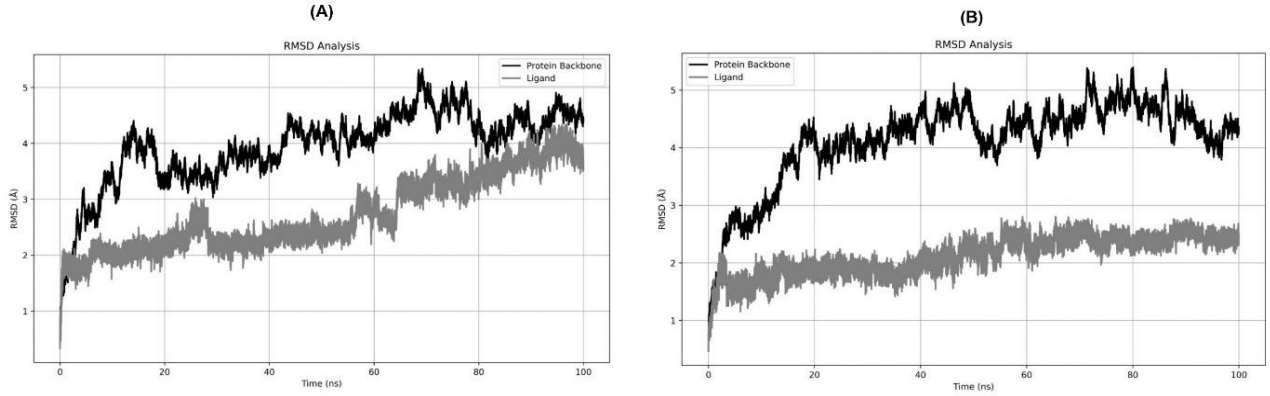
Simulações de dinâmica molecular (MD) foram realizadas para cinco complexos proteína-ligante, por 100 ns, com acoplamento ao mesmo local de ligação. O software AMBER (2024) foi utilizado para realizar as simulações e avaliar o desempenho de acoplamento e a afinidade de ligação. O tempo de simulação adotado representa um avanço em relação a estudos anteriores (WAGENE RJ, et al., 2020), que utilizaram períodos mais curtos.

Parâmetros como energia livre de ligação, estabilidade estrutural, raio de giração (Rg), área de superfície acessível ao solvente (SASA), distância residual, desvio quadrático médio (RMSD) e flutuação quadrática média (RMSF) foram analisados. O raio de giração oscilou entre 32 e 33 Å, enquanto a SASA variou de 41.000 a 46.000 Å, indicando um padrão conformacional estável. O Itraconazol apresentou resultados de 32,0 a 32,6 Å (Rg) e 41.000 a 46.000 Å (SASA).

Elbasvir obteve resultados semelhantes, com Rg de 32,0 a 33,0 e SASA de 41.000 a 45.000 Å. Apesar de algumas variações, não houve colapsos estruturais significativos ou eventos de desdobramento, e a proteína manteve seu equilíbrio estrutural. O Elbasvir apresentou desempenho superior em termos de estabilidade (RMSD entre 3 e 6 Å) e energia de ligação (**Figura 2**).

Outros compostos, como Alatrofloxacina, o Derquantel e o Azd1386, apresentaram maiores variações e instabilidades. As distâncias entre os ligantes e os resíduos ativos também foram monitoradas ao longo do tempo. Os gráficos de RMSF revelaram flutuações em regiões de alça (loops), mas sem impacto funcional sobre o sítio ativo.

Figura 2 - Gráfico de desvio quadrático médio (RMSD).A) Variação do RMSD do complexo entre Itraconazol e a proteína-alvo, evidenciando boa estabilidade estrutural ao longo da simulação.B) Variação do RMSD do complexo entre Elbasvir e a proteína-alvo, demonstrando estabilidade moderada durante o período analisado.



Fonte: Lopes LBC, et al., 2026.

Nos gráficos de distância, toda a estrutura de cada ligante em complexo com a proteína foi considerada, buscando uma visão mais ampla das interações. O elbasvir manteve a estabilidade nas distâncias nos primeiros 40 ns e, em seguida, moveu-se para 6 Å, sem impacto significativo no desempenho, seu desempenho foi melhor do que o do itraconazol, que começou em 6 Å e aumentou progressivamente para 10 Å no final da simulação.

Cálculo de energia livre de ligação

Os métodos MMGBSA e MMPBSA foram utilizados para calcular a energia livre de ligação. Os valores de energia livre de ligação calculados pelos métodos MMGBSA e MMPBSA apresentaram variação entre –17,7 e –62,4 kcal/mol, indicando diferenças significativas de afinidade entre os compostos avaliados (**Tabela 2**).

O método MMGBSA revelou que o Elbasvir apresentou a energia de ligação mais favorável (–62,40 kcal/mol), sugerindo forte interação eletrostática e hidrofóbica com os resíduos do sítio ativo. O Itraconazol também demonstrou energia expressiva (–51,86 kcal/mol), compatível com sua conhecida atividade antifúngica. Já o Derquantel exibiu valores menos negativos, coerentes com baixa estabilidade de ligação. A convergência entre os métodos MMGBSA e MMPBSA reforça a confiabilidade dos resultados obtidos.

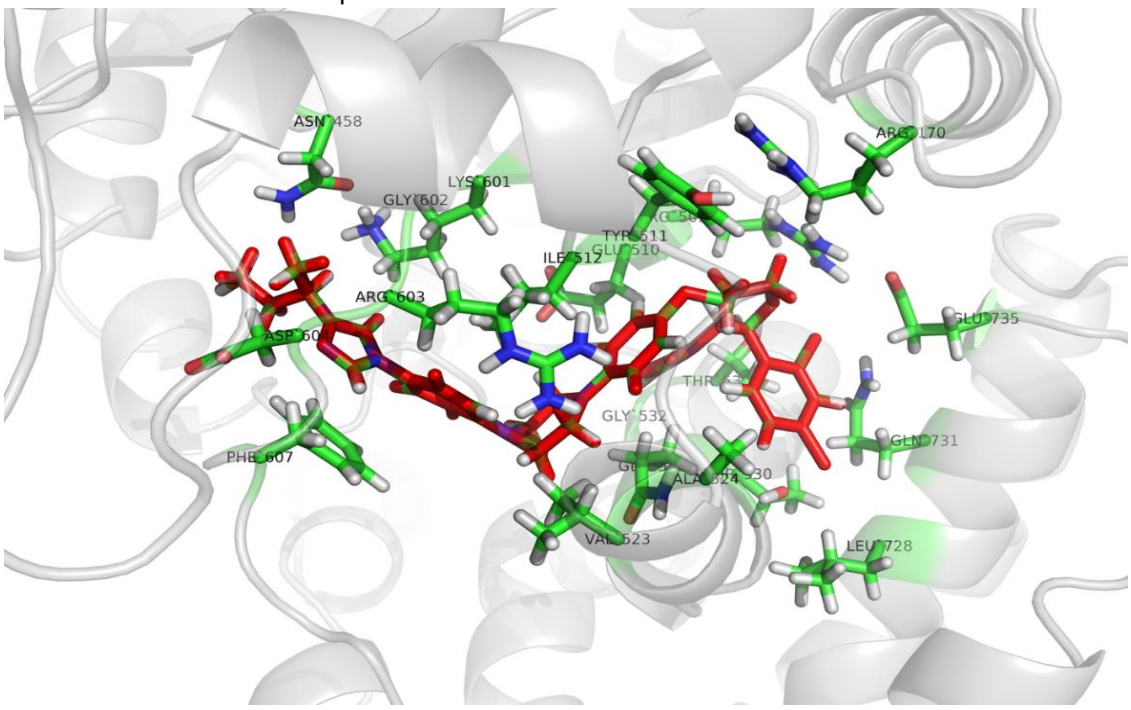
Tabela 2 - Resultados da energia livre de ligação obtidos por meio dos cálculos MMGBSA e MMPBSA para cada composto analisado, expressos em kcal/mol.

Ligantes	MMGBSA	SD	SE	MMPBSA	SD	SE
Azd1386	**-31,51**	3,13	0,1	**-22,24**	4,8	0,15
Derquantel	**-17,74**	2,32	0,07	**-13,18**	3,51	0,11
Elbasvir	**-62,4**	3,78	0,12	**-42,24**	7,97	0,25
Itraconazol	**-51,86**	3,66	0,11	**-45,13**	4,84	0,15
Alatrofloxacina	**-36,54**	4,27	0,13	**-50,84**	6,6	0,21

Fonte: Lopes LBC, et al., 2026.

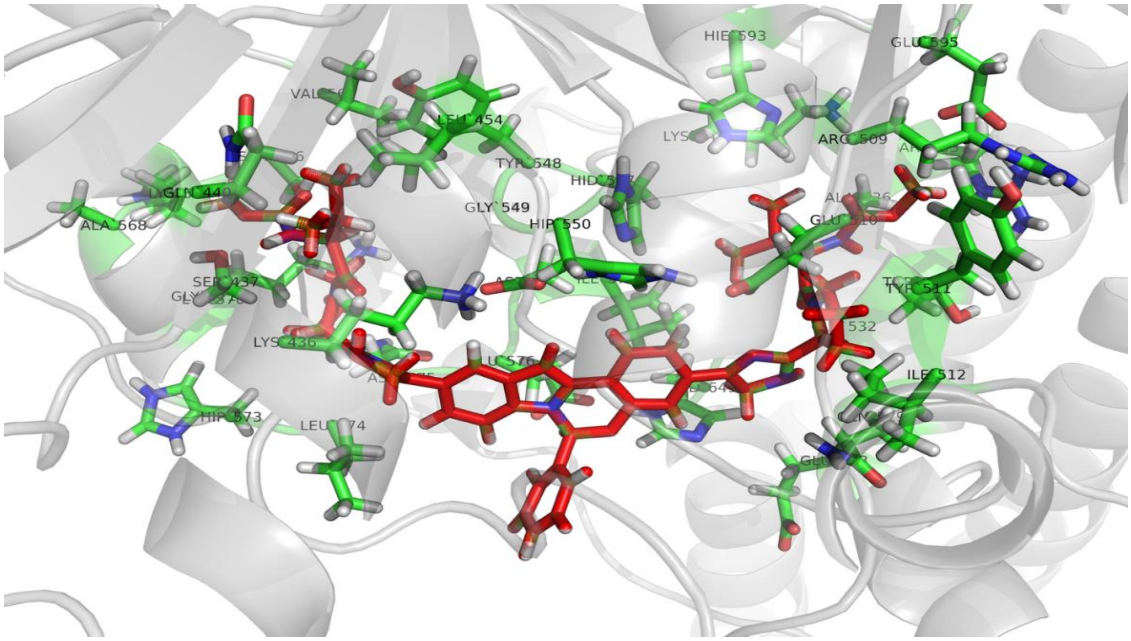
A estrutura utilizada foi truncada a partir do resíduo 650, com ajuste na numeração para comparação com o sítio ativo do *C. albicans*. A decomposição de energia revelou resíduos cruciais, como GLU1159 e GLN1178, sendo o primeiro diretamente envolvido no sítio ativo. O Itraconazol demonstrou interações fortes e consistentes com esses resíduos (**Figura 3**), igualmente ao Elbasvir. No entanto, Elbasvir foi o que mais interagiu com os outros resíduos da região catalítica (**Figura 4**). Essas interações adicionais, em número maior do que nos outros compostos, indicam um alto potencial inibitório.

Figura 2 - Diagrama bidimensional do complexo proteína–ligante. O itraconazol apresenta fortes interações de van der Waals e ligações de hidrogênio convencionais com diversos resíduos de aminoácidos da proteína-alvo.



Fonte: Lopes LBC, et al., 2026.

Figura 3 - Diagrama bidimensional do complexo com Elbasvir, evidenciando interações de van der Waals robustas e ligações de hidrogênio convencionais estabelecidas com múltiplos resíduos da proteína-alvo.



Fonte: Lopes LBC, et al., 2026.

Inibição e fármacos selecionados

O itraconazol é um medicamento antifúngico, administrado por via oral, e pertence à classe dos triazóis. É comumente utilizado no tratamento de infecções fúngicas que podem afetar todo o corpo ou apenas a superfície da pele. Esses antifúngicos atuam impedindo a produção de componentes essenciais na

membrana fúngica, especificamente uma substância chamada esterol. O Itraconazol, um triazol amplamente utilizado, atua inibindo a lanosterol 14α-desmetilase, bloqueando a formação de ergosterol, essencial à membrana fúngica (SINGH S, et al., 2021).

Com base nos resultados deste estudo, o Itraconazol também apresentou boa interação com a β-1,3-glucanosintase, sugerindo mecanismo duplo de ação, afetando tanto a biossíntese da membrana quanto a da parede celular. Essa descoberta amplia sua compreensão farmacológica e indica potenciais sinergias para contornar a resistência fúngica.

No estudo de REBOUÇAS KL, et al (2024), foi descrito que o Itraconazol atua inibindo a enzima lanosterol 14α-desmetilase, interferindo na síntese de ergosterol, essencial para a integridade da membrana fúngica. Com base nos dados da presente pesquisa, o Itraconazol também apresentou boa interação com a enzima β-1,3-glucanosintase, sugerindo que este triazol pode atuar por um mecanismo duplo, afetando tanto a biossíntese da membrana quanto a formação da parede celular. Essa observação amplia a compreensão de seu potencial terapêutico e indica que a combinação de mecanismos distintos pode contribuir para superar a resistência antifúngica observada em cepas de *C. albicans*.

Para a maioria das espécies de *Candida*, a resistência à equinocandina é mediada principalmente por mutações nos genes FKS. Em *C. albicans*, as mutações que conferem resistência à equinocandina ocorrem no gene essencial FKS1 (LEE Y, 2021). A inibição dessa enzima é estratégica para o desenvolvimento de antifúngicos. Mutações nas regiões Hot Spot 1 e 2 estão associadas à resistência (COSTA-DE-OLIVEIRA R, RODRIGUES AG, 2020).

O elbasvir, conhecido por atuar na inibição da NS5A do vírus da hepatite C, demonstrou alta estabilidade e energia de ligação ao sítio ativo da enzima fúngica, sendo um forte candidato antifúngico. O itraconazol, um antifúngico triazol, comumente usado contra *C. albicans*, foi superado pelo elbasvir em várias métricas computacionais.

Comparado a estudos anteriores, como o de MEDEIROSCIS (2023) com o Linalol (*–6 kcal/mol*), o Elbasvir exibiu energia significativamente superior (*–62,4 kcal/mol*) e maior estabilidade conformacional (100 ns). Esses resultados o colocam como forte candidato para validação *in vitro*. O reposicionamento de fármacos demonstrou-se uma estratégia eficaz e sustentável para acelerar o desenvolvimento de novos antifúngicos e o Elbasvir destacou-se como o composto mais promissor, seguido pelo Itraconazol.

CONCLUSÃO

De forma geral, o estudo identificou potenciais inibidores da enzima β-1,3-glucanosintase de *C. albicans* por meio de abordagens in silico, demonstrando que o modelo molecular gerado apresentou boa qualidade e confiabilidade para as análises subsequentes. Entre os compostos avaliados, o Elbasvir destacou-se por apresentar a melhor energia de ligação, estabilidade conformacional e interações consistentes com resíduos do sítio ativo, mostrando-se o candidato mais promissor para futuros testes in vitro. O itraconazol e a alatrofloxacina também exibiram interações relevantes, sendo o itraconazol de especial interesse por apresentar um possível duplo mecanismo de ação. Assim, o reposicionamento de fármacos se confirma como uma estratégia promissora para uma nova abordagem terapeutica, reforçando a necessidade de estudos experimentais que validem a eficácia e o potencial terapêutico desses compostos contra *C. albicans*.

REFERÊNCIAS

1. ANANDAKRISHNAN R, et al. H++ 3.0: automation of pK prediction and preparation of biomolecular structures for molecular modeling and atomistic simulations. *NucleicAcids Res.* 2012;40(Web Server issue):W537–41.
2. BARDI T, et al. COVID-19-associated nosocomial infections in the intensive care unit: clinical characteristics and outcomes. *Eur J ClinMicrobiolInfectDis.* 2021;40(3):495–502.
3. BELL AM, et al. Elbasvir/Grazoprevir: a review of the latest agent in the fight against hepatitis C. *Int J Hepatol.*2016;2016:3852126.

4. BIENVENU AL, et al. Impact of COVID-19 pandemic on antifungal consumption: a multicenter retrospective analysis. Crit Care. 2022;26(1):
5. CADA DJ, et al. Elbasvir/Grazoprevir. *Hosp Pharm.* 2016;51(8):665–86.
6. CASE DA, et al. AmberTools. *J Chem Inf Model.* 2023;63(20):6183–91.
7. COSTA-DE-OLIVEIRA S, RODRIGUES AG. Antifungal resistance and tolerance of *Candida albicans* in bloodstream infections: the yeast-host-antifungal triad. *Microorganisms.* 2020;8(2):154.
8. D'ENFERT C, et al. The impact of fungus-host-microbiota interaction in *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev.* 2021;45(3):fuaa060.
9. DICHTL K, et al. Signaling of cell wall integrity in human pathogenic fungi. *Cell Microbiol.* 2016;18(9):1228–38.
10. HAJ HÁ, et al. Virtual screening of azole libraries: the search for potential antimucormycotic agents using computational tools. *Netw Model Anal Health Inform Bioinform.* 2025;14(1):23.
11. HALL IH, et al. Effects of alatrofloxacin, the parent prodrug of trovafloxacin, on phagocytic, anti-inflammatory, and immunomodulatory events of human THP-1 monocytes. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(8):359–65.
12. HU X, et al. Structural and mechanistic insights into fungal β-1,3-glucan synthase FKS1. *Nature.* 2023;616(7955):190–8.
13. INCERT MK, et al. Repurposing drugs for COVID-19: an overview. *Health (Santa Maria).* 2022;E67893.
14. IZADI S, et al. Building water models: a different approach. *J PhysChemLett.* 2014;5(21):3863–71.
15. JEFFERY-SMITH A, et al. *Candida auris*: a review of the literature. *ClinMicrobiol Rev.* 2018;31(1):e00029–17.
16. KEATING GM. Elbasvir/Grazoprevir: first global approval. *Drugs.* 2016;76(5):617–24.
17. LEE Y, et al. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. *Chem Rev.* 2021;121(6):3390–411.
18. LEE Y, et al. Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance. *NPJ Antimicrob Resist.* 2023;1(1):5.
19. LOSCHWITZ J, et al. AMBER force field parameter dataset for drugs, natural products, and steroids for simulations using GROMACS. *Data Brief.* 2021;35:106948.
20. MEDEIROS CIS. Evaluation of the antifungal activity of linalool on *Candida albicans* from vulvovaginal secretions [Final Course Project – Biological Sciences]. João Pessoa: Federal University of Paraíba; 2023.
21. PARAMBATH S, et al. *Candida albicans* – a systematic review to inform the World Health Organization's list of priority fungal pathogens. *Med Mycol.* 2024;62(6):myae045.
22. PYLKKÄNEN R, et al. Correction: synthesis of β-1,3-glucan, new supramolecular self-assembly, characterization, and application. *Nanoscale.* 2022;14(41):15542.
23. REBOUÇAS KL, et al. Recent trends in antifungal therapy: mechanisms of action and emerging challenges. *Rev Foco.* 2024;9:e6204.
24. ROCHA APS, et al. Epidemiological profile of systemic yeast infections in intensive care units of public hospitals in Recife, Brazil. *Braz J Health Rev.* 2020;6:19098–111.
25. ROSE GD. Ramachandran maps for side chains in globular proteins. *Proteins.* 2019;87(5):357–64.
26. SALOMON-FERRER R, et al. An overview of the Amber biomolecular simulation package. *WIREs Comput Mol Sci.* 2013;3(2):198–210.
27. SHAFIEI M, et al. History of the development of antifungalazoles: a review of structures, SAR, and mechanism of action. *Bioorg Chem.* 2020;104:104240.
28. SILVA JF. Metabolic and structural targets of *Candida albicans*: production of support for targeted growth of *Candida albicans* [Final Course Project – Biological Sciences: Biotechnology]. Duque de Caxias: Federal University of Rio de Janeiro; 2023.
29. SINGH S, et al. Review on analytical methods for estimation of itraconazole in bulk and pharmaceutical dosage form. *Int J Res Rev.* 2021;8(5):30–7.
30. TIAN C, et al. Ff19SB: amino acid-specific protein structure parameters trained against quantum mechanical energy surfaces in solution. *J Chem Theory Comput.* 2020;16(1):528–52.
31. WAGENER J, et al. Synthesis and remodeling of α- and β-1,3-glucan. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2020;425:53–82.
32. WANG C, et al. Recent developments and applications of the MMPBSA method. *Front Mol Biosci.* 2018;4:87.
33. WAYMENT-STEELE HK, et al. Deep learning models to predict RNA degradation via double crowdsourcing. *Nat Mach Intell.* 2022;4(12):1174–84.
34. ZHAO CR, et al. Structure of a fungal 1,3-β-glucan synthase. *Sci Adv.* 2023;9(37):eadh7820.