

INVESTIGAÇÃO EM SILICO DE POTENCIAIS ALVOS BIOLÓGICOS DE SULFONAMIDAS À BASE DE TRIAZINA RELACIONADOS À NEFROTOXICIDADE

Lucca de Ávila Rodrigues Cortizo Vidal ¹

Pedro Henrique de Paula Aires ²

Leonardo Luiz Borges ³

Antônio Sérgio Nakao de Aguiar ⁴

Universidade Evangélica de Goiás ^{1,2,4}.

Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC ³.

Luccavidal123@gmail.com ¹

Pedrohenrique.pva2@gmail.com ²

Leonardo.borges@ueg.br ³

Toninho.quimica@gmail.com ⁴

RESUMO

Sulfonamidas são antibióticos que inibem a produção de ácido fólico em bactérias, impedindo seu crescimento. São amplamente utilizadas no tratamento de infecções e têm aplicações potenciais, como herbicidas. Um de seus principais mecanismos envolve a inibição da acetolactato sintase, uma enzima essencial para a biossíntese de aminoácidos em plantas, tornando-a um alvo crucial para o controle de plantas daninhas. Este estudo teve como objetivo investigar potenciais alvos biológicos associados à nefrotoxicidade de sulfonamidas herbicidas usando ferramentas in silico. A metodologia envolveu a triagem da bioatividade desses compostos por meio do servidor PharmMapper e do ProTox 3.0. Os resultados sugeriram possíveis riscos renais para sete alvos biológicos que podem interagir com as sulfonamidas investigadas neste estudo: Catepsina B, Fosfolipase A2, Anidrase Carbônica 2, Amidase Alifática, Receptor de Andrógeno, GDP-Manose 6-Desidrogenase e Protrombina. A identificação desses alvos biológicos contribui para uma compreensão mais profunda de como as sulfonamidas interagem no corpo humano, facilitando o desenvolvimento de pesticidas mais seletivos, seguros e ambientalmente sustentáveis.

Palavras-chave: Acetolactato sintase; Toxicidade; Herbicidas.

INTRODUÇÃO

As sulfonamidas são antibióticos bacteriostáticos que competem com o ácido para-aminobenzóico (PABA), precursor essencial na biossíntese de ácido fólico em bactérias (Connor, 1998; Henry, 1943; Tacic et al., 2017). Desde 1935, são amplamente utilizadas no tratamento de infecções respiratórias, urinárias, gastrointestinais e cutâneas (Azevedo-Barbosa et al., 2020). Sua estrutura química, composta por grupos sulfonamida e amino, permite modificações que ampliam suas aplicações, incluindo o desenvolvimento de compostos herbicidas (Ovung & Bhattacharyya, 2021).

Herbicidas que inibem a acetolactato sintase (ALS) destacam-se pela eficácia contra plantas daninhas e baixa toxicidade em humanos, embora o uso excessivo

favoreça resistência e riscos ambientais. Estudos teóricos sugerem que sulfonamidas podem interagir com a ALS, enzima chave na síntese de aminoácidos de cadeia ramificada em plantas (Duggleby & Siew, 2000; Aguiar et al., 2023, 2024). Além disso, compartilham semelhanças farmacofóricas com as sulfonilureias, herbicidas clássicos inibidores da ALS, apresentando interações semelhantes no sítio ativo da enzima.

Entretanto, o potencial herbicida das sulfonamidas levanta preocupações quanto a efeitos adversos em humanos, principalmente nefrotoxicidade. Como a excreção renal é a principal via de eliminação desses compostos, a exposição prolongada em ambientes agrícolas pode comprometer a função renal. Assim, este estudo busca investigar a possível nefrotoxicidade associada às sulfonamidas com atividade herbicida.

MATERIAIS E MÉTODOS

As sulfonamidas investigadas neste estudo apresentam um anel triazínico em sua estrutura molecular (Figura 1), característica que pode influenciar tanto suas propriedades farmacológicas quanto sua interação com alvos biológicos. Para a avaliação de sua potencial toxicidade, com ênfase em riscos carcinogênicos, foi utilizado o servidor ProTox 3.0 – Prediction Of Toxicity Of Chemicals (Banerjee et al., 2024). Essa plataforma permite prever parâmetros toxicológicos de compostos químicos a partir de modelos baseados em aprendizado de máquina, fornecendo informações como toxicidade aguda, carcinogenicidade, mutagenicidade e efeitos sobre órgãos-alvo. Foram selecionados dez derivados de sulfonamida, cujos perfis toxicológicos foram comparados entre si.

Além disso, utilizou-se o servidor PharmMapper (Liu et al., 2010) com o objetivo de prever potenciais alvos biológicos relevantes. Esse servidor funciona a partir da análise de características farmacofóricas das moléculas em estudo, comparando-as com um banco de dados extenso de compostos bioativos conhecidos. A identificação dos alvos é realizada por meio de métodos estatísticos de similaridade, possibilitando inferir interações entre as sulfonamidas herbicidas e proteínas humanas. Essa abordagem contribui para a compreensão de possíveis mecanismos de ação e fornece insights sobre efeitos adversos em organismos expostos.

RESULTADOS

As análises in silico sugerem que este grupo de sulfonamidas pode apresentar riscos potenciais de nefrotoxicidade. Sete alvos biológicos foram identificados como potencialmente interagindo com os compostos investigados.

Esses achados indicam que a interação de sulfonamidas herbicidas com proteínas específicas pode levar a efeitos renais adversos. Entre os alvos identificados, alguns estão diretamente relacionados à função renal, enquanto outros contribuem para efeitos sistêmicos mais amplos que podem influenciar indiretamente a nefrotoxicidade.

Ao avaliar as interações moleculares desses compostos, o estudo fornece informações valiosas sobre sua toxicidade potencial, apoiando investigações futuras sobre a segurança e o impacto ambiental das sulfonamidas herbicidas.

Entre os alvos biológicos identificados, catepsina B, fosfolipase A2 e anidrase carbônica 2 mostraram envolvimento direto na nefrotoxicidade. A catepsina B, protease lisossomal essencial na degradação proteica, quando excessivamente ativada ou liberada no citoplasma, pode induzir apoptose em células renais, resultando em danos estruturais e funcionais (Schramm et al., 2024). A fosfolipase A2, enzima-chave das vias inflamatórias, promove a liberação de ácidos graxos e lisofosfolipídios, desencadeando inflamação renal, lesão tecidual e redução da função renal (Zhang et al., 2023). Já a anidrase carbônica 2, fundamental para a regulação do equilíbrio ácido-base, quando inibida ou desregulada, gera distúrbios metabólicos que comprometem a homeostase renal (García-Llorca et al., 2024).

Quatro proteínas adicionais foram relacionadas indiretamente à disfunção renal. A amidase alifática, embora não atue diretamente na fisiologia renal, gera subprodutos metabólicos potencialmente tóxicos. O receptor de andrógeno, além de regular a fisiologia hormonal, influencia mecanismos de reparo e função renal, de modo que sua alteração pode prejudicar a homeostase (Barnett & Cummings, 2018). A GDP-manose 6-desidrogenase, associada à manutenção da matriz extracelular, quando inibida, favorece fibrose e disfunção renal (Gatson & Singh, 2007). Por fim, a protrombina, essencial na coagulação, pode, quando desregulada, comprometer a microcirculação renal, gerando isquemia e danos aos néfrons (Kwiatkowska et al., 2021).

Esses achados evidenciam a complexidade da nefrotoxicidade induzida por sulfonamidas, envolvendo tanto efeitos diretos sobre proteínas renais quanto alterações em vias sistêmicas que agravam o dano.

CONCLUSÃO

Utilizando ferramentas in silico, este estudo previu com sucesso os potenciais riscos de nefrotoxicidade associados à exposição às sulfonamidas descritas. As análises identificaram alvos biológicos que podem estar envolvidos na toxicidade renal, fornecendo informações valiosas sobre como esses compostos podem afetar a função renal. Os resultados destacam a importância de avaliar os efeitos não intencionais das sulfonamidas herbicidas na saúde, particularmente para indivíduos com exposição direta ou indireta. Estudos adicionais in vitro e in vivo são essenciais para validar essas previsões e contribuir para o desenvolvimento de herbicidas mais seguros e eficazes, minimizando os impactos adversos à saúde e ao meio ambiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **AGUIAR, A. S. N.; COSTA, R. F.; BORGES, L. L.; DIAS, L. D.; CAMARGO, A. J.; NAPOLITANO, H. B.** Bases moleculares de dois herbicidas pirimidina-sulfonilureia: do arranjo supramolecular à inibição da acetolactato sintase. *Journal of Molecular Modeling*, v. 29, n. 8, p. 241, 2023.
2. **AGUIAR, A. S. N.; COSTA, R. F.; BORGES, L. L.; DIAS, L. D.; NAPOLITANO, H. B.** Análise estrutural de derivados de sulfonamida: do estado sólido às interações com a enzima acetolactato sintase. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali*, v. 35, n. 1, p. 109–129, 2024.
3. **AZEVEDO-BARBOSA, H.; DIAS, D. F.; FRANCO, L. L.; HAWKES, J. A.; CARVALHO, D. T.** De agentes antibacterianos a antitumorais: uma breve revisão sobre os aspectos químicos e medicinais das sulfonamidas. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 20, n. 19, p. 2052–2066, 2020.
4. **BANERJEE, P.; KEMMLER, E.; DUNKEL, M.; PREISSNER, R.** ProTox 3.0: um servidor web para a previsão da toxicidade de produtos químicos. *Nucleic Acids Research*, v. 52, n. W1, p. W513–W520, 2024.
5. **CONNOR, E. E.** Antibióticos sulfonamidas. *Primary Care Update for OB/GYNs*, v. 5, n. 1, p. 32–35, 1998.

6. **DUGGLEBY, R. G.; SIEW, S.** Aceto-hidroxiácido sintase. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, v. 33, n. 1, p. 1–36, 2000.
7. **GARCÍA-LLORCA, A.; CARTA, F.; SUPURAN, C. T.; EYSTEINSSON, T.** Anidrase carbônica, seus inibidores e função vascular. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 11, 2024.
8. **HENRY, R. J.** O modo de ação das sulfonamidas. *Bacteriological Reviews*, v. 7, n. 4, p. 175–262, 1943.
9. **LIU, X.; OUYANG, S.; YU, B.; LIU, Y.; HUANG, K.; GONG, J.; ZHENG, S.; LI, Z.; LI, H.; JIANG, H.** Servidor PharmMapper: um servidor web para identificação de potenciais alvos de fármacos utilizando a abordagem de mapeamento de farmacóforos. *Nucleic Acids Research*, v. 38, supl. 2, p. W609–W614, 2010.
10. **OVUNG, A.; BHATTACHARYYA, J.** Medicamentos sulfonamidas: estrutura, propriedade antibacteriana, toxicidade e interações biofísicas. *Biophysical Reviews*, v. 13, n. 2, p. 259–272, 2021.
11. **SCHRAMM, W. C.; BALA, N.; AREKAR, T.; MALIK, Z.; CHACKO, K. M.; LEWIS, R. L.; DENSLOW, N. D.; SCINDIA, Y.; ALLI, A. A.** Enriquecimento de lipídios bioativos em vesículas extracelulares urinárias e evidência de apoptose em rins de camundongos hipertensos diabéticos com deficiência de catepsina B após tratamento com estreptozotocina. *Biomedicines*, v. 12, n. 5, p. 1038, 2024.
12. **TACIC, A.; NIKOLIC, V.; NIKOLIC, L.; SAVIC, I.** Medicamentos antimicrobianos de sulfonamida. *Advanced Technologies*, v. 6, n. 1, p. 58–71, 2017.
13. **ZHANG, J.; FAN, Z.; WANG, P.; ZHANG, A.-H.** Anticorpos do receptor da fosfolipase A2 e prognóstico clínico em pacientes com nefropatia membranosa idiopática: uma revisão sistemática atualizada e meta-análise. *Kidney and Blood Pressure Research*, v. 48, n. 1, p. 102–113, 2023.