

Modelagem molecular comparativa da enzima Adenilsuccinato Sintetase (ADSS) do parasito *Schistosoma mansoni*

Rafaela Kriczinski

Universidade Estadual do Paraná, campus de União da Vitória.

Contato: rafakriczinski@gmail.com

Larissa Romanello

Universidade do Estado de Minas Gerais, campus de Ituiutaba.

Resumo: A esquistossomose (barriga-d'água) é uma doença parasitária, crônica e que afeta cerca de 240 milhões de pessoas em todo mundo. O tratamento atual se resume na administração de um único fármaco, o praziquantel. Entretanto, seu uso extensivo culminou em baixas taxas de cura e casos de resistência do parasito a esse medicamento foram reportadas. Nesse contexto, torna-se relevante a busca por novos fármacos contra a esquistossomose. O *Schistosoma mansoni*, parasito causador da doença, não possui a via de síntese de purinas, por isso depende integralmente da via de salvação de purinas para o suprimento dessas bases. Diante disso, esta via tem sido apontada como potencial alvo para o desenvolvimento de fármacos direcionados ao tratamento da doença. O presente estudo teve como objetivo prever a conformação da estrutura tridimensional da enzima adenilsuccinato sintetase (ADSS) que participa do metabolismo de purinas do parasito. A predição da estrutura foi obtida por meio da técnica de modelagem molecular comparativa, através de programas computacionais. A construção do modelo foi realizada pelo servidor Swiss-Model, enquanto a visualização, análise e validação da estrutura, pelos softwares PyMol e PROCHECK. Para construir o modelo, seqüências semelhantes foram identificadas no *Protein Data Bank* e a estrutura da ADSS humana complexada com GDP foi selecionada como molde. As avaliações do modelo gerado demonstraram uma qualidade satisfatória e o modelo obtido mostrou que a estrutura tridimensional da ADSS do esquistossomo é conservada em relação à ADSS humana, com algumas substituições importantes ocorrendo na região do local de ligação do GDP: Ala423 por Lis447 e Ile365 por Val339. Com o intuito de obter um inibidor seletivo à enzima do parasito e não efetivo quanto à enzima de humanos essas substituições sugerem que estudos de docagem sejam realizados para a seleção de inibidores específicos para a enzima ADSS do parasito para posterior testagem através de cinética enzimática.

Palavras-chave: Modelagem por homologia; via de salvação de purinas; bioinformática.

Molecular modeling of the enzyme Adenylsuccinate Synthase (ADSS) of the parasite *Schistosoma mansoni*

Abstract: Schistosomiasis is a parasitic and chronic disease that affects about 240 million people worldwide. Current treatment is limited to the administration of a single drug, praziquantel. However, its extensive use has resulted in low cure rates and cases of parasite resistance to this drug have been reported. So, the search for new drugs against schistosomiasis becomes relevant. *Schistosoma mansoni*, the parasite that causes the disease, does not have a purine synthesis pathway, which is why it depends entirely on the purine salvage pathway to supply these bases. Therefore, this pathway has been reported as a potential target for the development of new drugs aimed at treating the disease. The present study aimed to predict the conformation of the three-dimensional structure of the enzyme adenylsuccinate synthase (ADSS) that participates in the purine metabolism of the parasite. The prediction of the structure was obtained through the technique of comparative molecular modeling using computer programs. The construction of the model was performed by the Swiss-Model server, while the visualization, analysis and validation of the structure, by the PyMol and PROCHECK software. To build the model, similar sequences were identified in the Protein Data Bank and the structure of the human

ADSS complexed with GDP was selected as a template. The evaluations of the generated model demonstrated a satisfactory quality and the obtained model showed that the three-dimensional structure of the schistosome ADSS is conserved in relation to human ADSS, with some important substitutions occurring in the region of the GDP binding site: Ala423 by Lis447 and Ile365 by Val339. In order to obtain a selective inhibitor to the parasite enzyme and not effective as to the human enzyme, these substitutions suggest that docking studies should be carried out for the selection of specific inhibitors for the parasite's ADSS enzyme for later testing through enzymatic kinetics.

Keywords: molecular modeling; purine salvage pathway; bioinformatics.

Como citar este artigo:

KRICZINSKI, R.; ROMANELLO, L. Modelagem molecular comparativa da enzima Adenilsuccinato Sintetase (ADSS) do parasito *Schistosoma mansoni*. *Luminária*, União da Vitória, v.22, n.02, p. 31 – 39, 2020.

INTRODUÇÃO

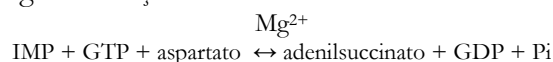
As doenças parasitárias são um grave problema de saúde pública em diversos países e estão distribuídas, principalmente, em áreas endêmicas da África, Ásia, América Central e do Sul (WHO, 2019). Dentre essas doenças, se destaca a esquistossomose, uma doença de veiculação hídrica, causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, que se emprega de caramujos do gênero *Biomphalaria* como hospedeiros intermediários e seres humanos como hospedeiros definitivos (FIOCRUZ, 2019).

Do ponto de vista socioeconômico, esta patologia é globalmente considerada a segunda doença parasitária mais devastadora, atrás apenas da malária (FIOCRUZ, 2019). Afeta cerca de 240 milhões de pessoas em todo o mundo e abrange mais de 700 milhões que ficam suscetíveis à doença por viverem em áreas endêmicas (WHO, 2019). A doença é associada com uma morbidade crônica e debilitante que manifesta suas consequências num déficit cognitivo, cansaço e redução do crescimento (ABDULLA et al., 2009; CAFFREY, 2007).

O tratamento para a esquistossomose baseia-se na utilização de um medicamento específico, o praziquantel (PZQ), preconizado para todas as formas clínicas, sendo o único fármaco disponível, distribuído gratuitamente pelo Ministério da Saúde aos estados e municípios (BRASIL, 2017). Este fármaco é efetivo contra todas as espécies de *Schistosoma* e, nos últimos 25 anos, foi estabelecido que seu uso é seguro e efetivo (FENWICK; WEBSTER, 2006). O principal problema com o PZQ é

que ele é praticamente inativo contra esquistossômulos imaturos, nos quais a atividade só é alcançada cerca de 6 a 8 semanas após a infecção (ABDULLA et al., 2009). Além disso, diversos casos de resistência do parasito a esse fármaco foram reportados (QI; CUI, 2013; WANG; WANG; LIANG, 2012; CAFFREY, 2007; COLES, 2002; FALLON; DOENHOFF, 1994).

Ao considerar essa perspectiva, surge a necessidade da busca de novos alvos para o desenvolvimento de fármacos contra a esquistossomose. Tendo em vista que o parasito não possui a via de síntese de purinas, depende integralmente da via de salvação de purinas para o suprimento de suas bases, essa via tem sido apontada como um alvo em potencial para o desenvolvimento de novos fármacos contra a doença (DOVEY; MCKERRO; WANG, 1984; SENFT; CRABTREE, 1977). A adenilsuccinato sintetase (ADSS) é uma das enzimas chave das vias de salvação de purinas, incluindo a do parasito *Schistosoma mansoni*. Essa enzima é responsável pelo primeiro dos dois passos da conversão de IMP em AMP (VAN DER WEYDEN, 1974), catalisando a seguinte reação:



Uma vez que a estrutura tridimensional da enzima não foi resolvida experimentalmente, a modelagem molecular comparativa se apresenta como uma forma preditiva, de baixo custo, para o estudo da estrutura tridimensional da enzima. Além de possibilitar a compreensão da dinâmica de funcionamento da

via de salvação de purinas do parasito e consequentemente, o desenvolvimento de novas estratégias que poderiam utilizar essa via no combate à doença.

A modelagem molecular se fundamenta no fato de que sequências evolutivamente relacionadas compartilham o mesmo padrão de enovelamento da estrutura terciária (WILTGEN; TILZ, 2009). Baseado nessa premissa, a modelagem comparativa consiste em alguns estágios principais, realizados através de métodos computacionais: identificação de semelhança entre o alvo e pelo menos uma estrutura de molde conhecida; alinhamento da sequência alvo e do molde; construção de um modelo baseado no alinhamento com o molde escolhido e análises da estrutura modelada (SILVA, 2007).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo prever a conformação da estrutura tridimensional da enzima adenilsuccinato sintetase (ADSS) que participa do metabolismo de purinas do parasito por meio da técnica de modelagem molecular comparativa, através de programas computacionais.

MATERIAIS E MÉTODOS

O mecanismo evolucionário de duplicação de genes associados a mutações, leva a divergências moleculares e, consequentemente, à formação de famílias de proteínas relacionadas, que apresentam algumas diferenças com relação às suas sequências de aminoácidos, mas conservam alto grau de similaridade estrutural (HÖLTJE; FOLKERS, 1997). Essas relações evolutivas permitem a utilização de métodos computacionais, como a modelagem comparativa, na qual são utilizadas estruturas de proteínas determinadas experimentalmente, para prever a conformação de outra proteína que apresenta uma sequência de aminoácidos semelhante (HILLISCH; PINEDA; HILGENFELD, 2004). Entretanto, é necessário que entre ambas as sequências (alvo e molde) exista certo grau de identidade. Geralmente considera-se como significativo um valor acima de 25% para a identidade sequencial entre a proteína-molde e a proteína-alvo (D'ALFONSO; TRAMONTANO; LAHM, 2001).

Obtenção da sequência de aminoácidos

Para a construção do modelo, primeiramente foi necessária a obtenção da sequência de aminoácidos da enzima ADSS do parasito *Schistosoma mansoni* (XP_018649478.1) no banco de dados de domínio público NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>).

Seleção de proteína molde

Com os dados da sequência, utilizou-se a ferramenta BLASTp do NCBI (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) para a identificação de uma proteína de estrutura tridimensional conhecida, com alta similaridade. Desta forma, obteve-se a proteína molde adenilsuccinato sintetase humana com complexo GDP, resolvida por cristalografia de raios-X com 1.9 Å de resolução, apresentando 56% de identidade com a enzima alvo.

Alinhamento das sequências

Para obter o alinhamento e a comparação das sequências da ADSS do parasito com o molde, estas foram submetidas à ferramenta web T-Coffee (<http://tcoffee.crg.cat/>). O objetivo desse alinhamento é reconhecer regiões estruturalmente conservadas e regiões variáveis, observando-se os resíduos estruturalmente equivalentes na sequência primária. Das sequências utilizadas no alinhamento, a ADSS do parasito possui 426 aminoácidos enquanto a ADSS humana 459.

Modelagem

Para a construção do modelo foi utilizado o servidor online Swiss-Model (<https://swissmodel.expasy.org/>). A partir da inserção da sequência alvo, uma biblioteca de estruturas de proteínas (PDB) é pesquisada automaticamente para identificar modelos adequados para servirem de molde, ou o usuário pode selecionar um molde e alinhamento manualmente, como foi realizado neste trabalho. Com base no alinhamento de uma sequência entre a proteína alvo e a estrutura modelo, é gerado um modelo tridimensional para a proteína de interesse (WATERHOUSE et al., 2018).

Validação e análise

Para a validação, foi realizado o *upload*

do arquivo final do modelo em formato *pdb* no servidor PDBsum (<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/pdbsum/GetPage.pl?pdbcode=index.html>) por meio da opção *PDBsum Generate*. Isto gerou uma vasta análise estrutural da proteína, como uma análise PROCHECK completa. O PROCHECK verifica a qualidade estereoquímica da estrutura da proteína, como a determinação dos ângulos torcionais da cadeia principal (Φ e Ψ) gerados pelo diagrama de Ramachandran. Também através do PDBsum foram obtidos dados da estrutura, como os *plots* e informações de estrutura secundária a partir da estrutura terciária modelada. A visualização e a manipulação da estrutura tridimensional da proteína foram realizadas no programa PyMOL versão 2.3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca pelo molde para a modelagem, utilizou-se o BLASTp do NCBI, encontrando-se o PDB da enzima adenilsuccinato

sintetase humana com complexo GDP, resolvida por cristalografia de raios-X com 1.9 Å de resolução, apresentando 56,72% de identidade com a enzima alvo, a mesma encontra-se depositada no PDB tendo como identificação o código 2V40. A estrutura molde fornecida pelo servidor BLASTp foi analisada quanto ao grau de identidade, valores de *E-value* e *score*, quantidade de resíduos e resolução em que a proteína foi determinada.

Alinhamento das sequências

O resultado do alinhamento de múltiplas sequências, entre a sequência de estudo e a sequência da estrutura cristalográfica 2V40, realizado com ferramenta T-Coffee, pode ser visualizado na Figura 1. O objetivo do alinhamento foi justapor resíduos estruturalmente equivalentes, levando em consideração características estruturais comuns como, por exemplo, regiões de aminoácidos conservados.



Figura 1. Alinhamento das sequências com a ferramenta T-Coffee, com a sequência de aminoácidos da Smp_055990 do *Schistosoma mansoni* e as sequências de aminoácidos das estruturas com código pdb 2V40. O algoritmo difere as regiões em vermelho considerando-as “boas”, em amarelo as “medianas” e em verde e azul as “ruins”. A linha cons indica o índice de conservação dos aminoácidos, sendo um “*” representando conservação total (mesmos aminoácidos); um “:” indicando similaridade média (aminoácidos com característica parecidas) e uma baixa similaridade para os campos sem nenhum caractere ou com um “.”. (Fonte: Elaborada pela autora).

Validação

A Figura 2 exibe o gráfico de Ramachandran gerado a partir da análise PROCHECK do modelo construído. Este gráfico mostra os ângulos de torção ϕ - ψ para todos os resíduos de aminoácido na estrutura. Os resultados indicam um modelo satisfatório, considerando que o esperado para um modelo de boa qualidade é que acima de 90% dos resíduos apresentem-se em regiões mais favoráveis (LASKOWSKI et al., 1996). De acordo com o gráfico de Ramachandran, 92,1% dos resíduos encontram-se nas regiões mais favoráveis, 6,6% dos resíduos encontram-se nas regiões adicionais permitidas, 1,1% nas regiões generosamente permitidas e 0,3% nas regiões desfavoráveis, excluindo os resíduos de glicina (representadas por triângulos) e

prolina.

A partir do método utilizado para a validação do modelo podemos considerá-lo confiável para a análise da estrutura tridimensional da enzima ADSS do *Schistosoma mansoni*.

Análises Topologia

A Figura 3 mostra um diagrama de topologia que explicita os elementos de estrutura secundária, produzida pelo servidor PDBsum para um monômero.

Estrutura Secundária

A forma como a sequência de aminoácidos se organiza em estrutura secundária na proteína pode ser conferida no diagrama esquemático apresentado na Figura 4, gerado pelo PROMOTIF, o qual mostrou que 90 resíduos de aminoácidos (21,4%) estão em fitas β , 139 (33,0%) em α -hélices, 24 (5,7%) em hélices 3-10, 168 (39,9%) em outros, totalizan-

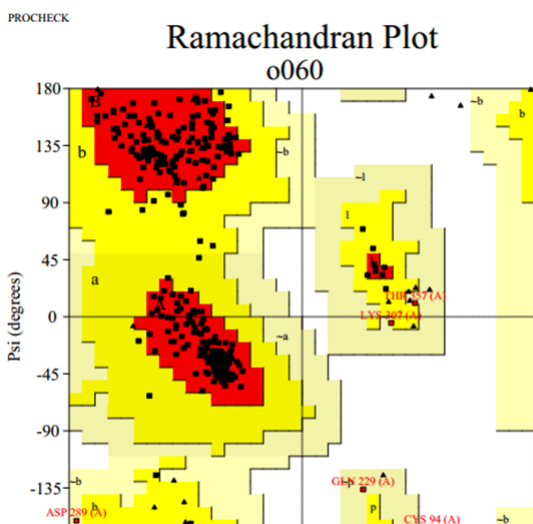


Figura 2. Diagrama de Ramachandran com as distribuições dos ângulos diedros para a estrutura ADSS Smp_055990. As regiões representadas em vermelho correspondem às regiões mais favoráveis para os valores dos ângulos, as regiões em amarelo escuro são as adicionalmente permitidas, amarelo claro são as generosamente permitidas e as regiões em branco correspondem as não permitidas. (Fonte: PROCHECK).

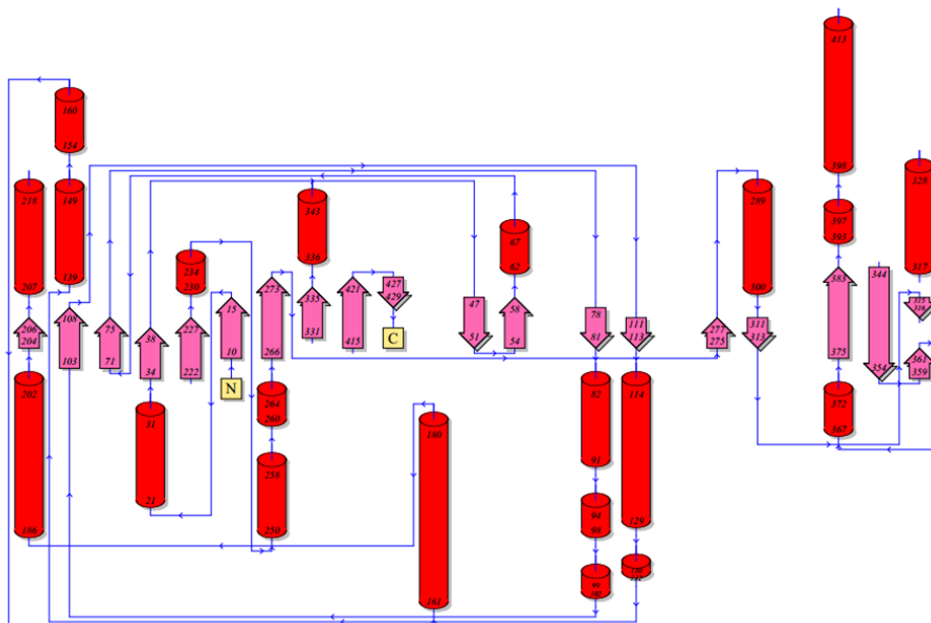


Figura 3. Topologia da estrutura da ADSS do *Schistosoma mansoni* gerada utilizando o PDBsum. As fitas β são representadas por setas rosa, as α -hélices em tubos vermelhos e os loops em azul. O N-terminal é indicado pela letra N e o C-terminal pela letra C. (Fonte: Elaborada pela autora).

do 421 aminoácidos. A estrutura possui: 4 folhas β , 2 beta-alfa-beta, 4 beta hairpins, 3 beta bulge, 19 fitas β , 21 α -hélices, 16 interações hélice-hélice, 24 β -turns e 6 gama-turns.

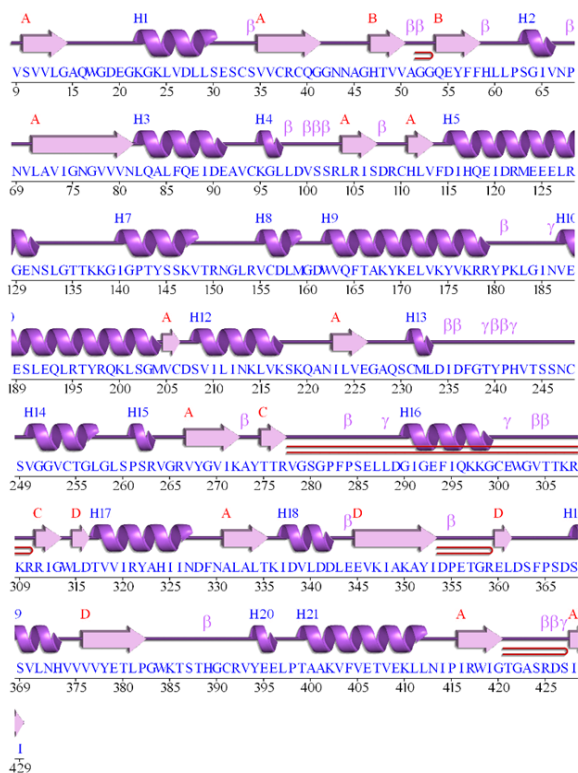


Figura 4. Estrutura secundária da ADSS em função da sequência de aminoácidos. As fitas β são representadas por setas rosas, as α -hélices por espirais roxas com a respectiva numeração sobreescrita (H1, H2...H21), as 4 folhas β são classificadas como A, B, C e D sendo essas letras colocadas acima das fitas identificando a qual folha pertencem. Os símbolos: β - beta turn, γ -gamma turn e - beta hairpin. (Fonte: Elaborada pela autora).

Estrutura terciária e sobreposição

A predição da estrutura tridimensional da proteína ADSS do parasito, obtida por modelagem molecular comparativa pode ser visualizada na Figura 5. A análise visual do modelo mostra que a estrutura apresenta 21 α -hélices, representadas em vermelho, 19 fitas β , representadas em amarelo e 32 alças, representadas em verde.

A Figura 6 representa a sobreposição das estruturas da ADSS humana em verde (molde) e do *Schistosoma mansoni* em vermelho (modelo). Através dessa sobreposição obtém-

se o valor de RMSD de 0,056 Å. É possível concluir que as estruturas secundárias destas proteínas são conservadas e bem sobrepostas. Nota-se variação apenas nas regiões de *loop* e α -hélices localizadas na superfície das proteínas (setas).

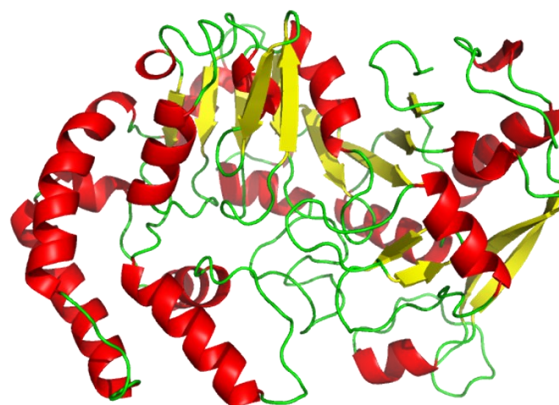


Figura 5. Estrutura tridimensional da ADSS do parasito *Schistosoma mansoni*. Figura produzida com o programa PyMOL. (Fonte: Elaborada pela autora).

Sítio ativo

A região correspondente ao sítio ativo foi delimitada através da seleção de aminoácidos que distam 5Å do ligante GDP. Os resíduos de aminoácidos que compõem esta região no modelo correspondem à Gly18, Asp19, Glu20, Gly21, Lys22, Gly23, Lys24, His47, Thr335, Lys336, Ile337, Asp338, Val339, Gly420, Thr421, Gly422, Ala423, Ser427.

A partir da sobreposição dos sítios ativos, nota-se que estes são extremamente conservados em relação aos resíduos de aminoácidos que compõem cada sítio, entretanto, é possível perceber algumas alterações significativas que ocorrem no sítio de ligação do GDP entre a ADSS do parasito (vermelho) e a ADSS humana (verde) (Figura 7). Como principais substituições, podemos destacar a substituição do aminoácido Ala423 por uma Lys447 e a substituição de uma Iso365 por uma Val339.

Apesar da alta conservação entre o sítio ativo das duas enzimas, a substituição da alanina pela lisina, torna o sítio ativo da enzima humana menor, uma vez que a lisina apresenta uma cadeia lateral mais volumosa em comparação a alanina. Neste contexto, esta enzima pode ser um alvo atraente para o desenvolvi-

mento de inibidores seletivos contra a esquistossomose, abrindo a possibilidade para testes de fármacos que teriam um substituinte análogo, mais volumoso, e que não se encaixariam na região do sítio ativo da ADSS humana, visto que a mesma possui um sítio ativo menor. No qual um inibidor específico pode resultar em alta toxicidade seletiva contra esquistossomos, protegendo o hospedeiro, mas não o parasito, da toxicidade desses análogos (EL KOUNI; CHA, 1987).

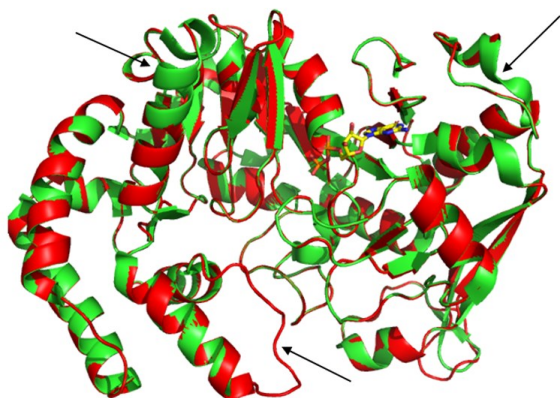


Figura 6. Sobreposição das estruturas tridimensionais da proteína ADSS código PDB 2V40 (verde), utilizada como molde, e ADSS (modelo), obtida por modelagem por homologia. Figura produzida com o programa PyMOL. (Fonte: Elaborada pela autora)

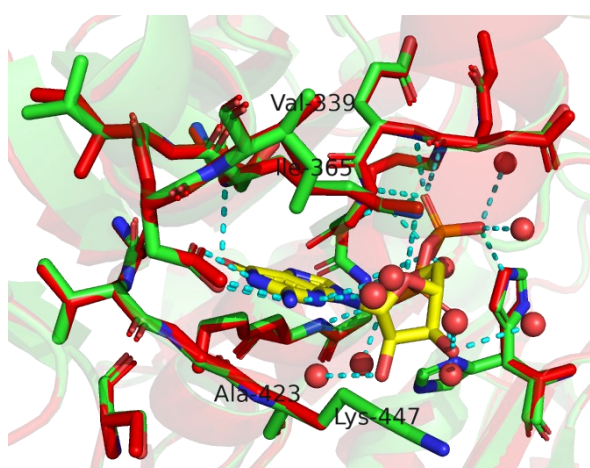


Figura 7. Sobreposição dos sítios de ligação do GDP do parasito e humana. ADSS do *Schistosoma mansoni* representada em vermelho e ADSS humana representada em verde. Figura produzida com o programa PyMOL. (Fonte: Elaborada pela autora).

El Kouni e Cha (1987) em seus estudos com outra enzima da via de salvação de purinas de *Schistosoma mansoni*, a Adenosina Kinase (*SmAK*), em comparação com a enzima correspondente humana, observaram diferenças na incorporação de análogos de adenosina. Essa observação foi explicada posteriormente por Romanello (2013) que observou através da determinação da estrutura tridimensional da *SmAK* (PDB IDs 3VAS, 3VAQ, 3UQ6, 3UQ9, 4DC3) que duas substituições de aminoácidos no sítio ativo eram responsáveis por essa incorporação diferencial justamente pelo fato de possuírem cadeias laterais mais volumosas. Essas substituições fazem com que a *SmAK* não tolere grandes substituições na posição N7 da adenosina e não incorpore análogos que são incorporados no sítio ativo da AK humana.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram que o modelo obtido através de modelagem molecular comparativa pode ser considerado robusto para as análises estruturais comparativas dentro da limitação da técnica.

O enovelamento da enzima ADSS é bastante conservado em relação à sua correspondente humana, entretanto, algumas substituições na região do sítio ativo podem ser consideradas interessantes para estudos de docagem com análogos e substituintes mais volumosos, uma vez que o sítio ativo da enzima humana é menor e mais fechado que o da enzima do parasito. Além destes estudos, sugere-se que experimentos de cinética enzimática com ligantes e inibidores também sejam realizados para a confirmação destes dados e avaliação da via como potencial alvo para o desenvolvimento de novos fármacos contra a esquistossomose.

REFERÊNCIAS

- ABDULLA, M. H.; RUELAS, D. S.; WOLFF, B.; SNEDECOR, J.; LIM, K. C.; XU, F.; RENSLO, A. R.; WILLIAMS, J.; MCKERROW, J. H.; CAFFREY, C. R. Drug discovery for schistosomiasis: hit and lead compounds identified in a library of known drugs by medium-

- throughput phenotypic screening. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 7, e478, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. Brasília: Ministério da Saúde, 2. ed., p. 583-584, 2017.
- CAFFREY, C. R. Chemotherapy of schistosomiasis: present and future. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 11, n. 4, p. 433-439, 2007.
- COLES, G. C. Drug resistance or tolerance in schistosomes? **Trends in Parasitology**, v. 18, n. 7, p. 294, 2002.
- D'ALFONSO, G.; TRAMONTANO, A.; LAHM, A. Structural conservation in single domain proteins: implications for homology modeling. **Journal of Structural Biology**. v. 134, n. 2-3, p. 246-256, 2001.
- DOVEY, H. F.; MCKERROW, J. H.; WANG, C. C. Purine salvage in *Schistosoma mansoni* schistosomules. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 11, p. 157-167, 1984.
- EL KOUNI, M. H.; CHA, S. Metabolism of adenosine analogues by *Schistosoma mansoni* and the effect of nucleoside transport inhibitors. **Biochemical Pharmacology**, v. 36, n. 7, p. 1099-1106, 1987.
- FALLON, P. G.; DOENHOFF, M. J. Drug-resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxamniquine induced in *Schistosoma mansoni* mice is drug specific. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 51, n. 1, p. 83-88, 1994.
- FENWICK, A.; WEBSTER, J. P. Schistosomiasis: challenges for control, treatment and drug resistance. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, n. 6, p. 577-582, 2006.
- FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. 2019: **Fiocruz promove 15ª edição de sim-
pósio sobre esquistossomose**. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-promove-15a-edicao-de-simposio-sobre-esquistossomose>>. Acesso em: 21 ago. 2019.
- HILLISCH, A.; PINEDA, L. F.; HILGENFELD, R. Utility of homology models in the drug discovery process. **Drug Discovery Today**. v. 9, n. 15, p. 659-669, 2004.
- HÖLTJE, H. D.; FOLKERS, G. **Molecular Modeling: Basic Principles and Applications**. 5. ed. VCH: Weinheim, 1997. 88 p.
- LASKOWSKI, R. A.; RULLMANN, J. A.; MACARTHUR, M. W.; KAPTEIN, R.; THORNTON, J. M. AQUA and PROCHECK-NMR: Programs for checking the quality of protein structures solved by NMR. **Journal of Biomolecular NMR**, v. 8, n. 4, p. 477-486, 1996.
- QI, L.; CUI, J. A Schistosomiasis Model with Praziquantel Resistance. **Discrete Dynamics in Nature and Society**, 2013.
- ROMANELLO, L. et al. Adenosine kinase from *Schistosoma mansoni*: structural basis for the differential incorporation of nucleoside analogues. **Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography**, v. 69, n. Pt 1, p. 126-136, 2013.
- SENFT, A. W.; CRABTREE, G. W. Pathways of nucleotide metabolism in *Schistosoma mansoni*-VII. Inhibition of adenine and guanine nucleotide synthesis by purine analogs in intact worms. **Biochemical Pharmacology**, v. 26, n. 20, p. 1847-1856, 1977.
- SILVA, V. B. Modelagem molecular de proteínas-alvo por homologia estrutural. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 4, n. 1, p. 15-26, 2007.
- VAN DER WEYDEN, M. B.; KELLY, W. N. Human adenylosuccinate synthetase. Partial purification, kinetic and regulatory properties of the enzyme from placenta. **Journal of Biological Chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7282-7289, 1974.
- WANG, W., WANG, L., LIANG, Y. S. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. Par-

- asitology Research, p. 1871-1877, 2012.
- WATERHOUSE, A., BERTONI, M., BIE-NERT, S., STUDER, G., TAURIELLO, G., GUMIENNY, R., HEER, F.T., DE BEER, T.A.P., REMPFER, C., BORDOLI, L., LE-PORE, R., SCHWEDE, T. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, v. 46, n. 1, p. 296-303, 2018.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZA-TION. What is schistosomiasis?. Dis-ponível em: <<http://www.who.int/schistosomiasis/disease/en/>>. Acesso em: 21 ago. 2019.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZA-TION. Schistosomiasis. 2019. Dis-ponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>>. Acesso em: 24 ago. 2019.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZA-TION. Report on Schistosomiasis. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>>. Acesso em: 24 ago. 2019.
- WILTGEN, M.; TILZ, G. P. Homology modelling: a review about the method on hand of the diabetic antigen GAD 65 structure prediction. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, v. 159, n. 5- 6, p. 112-25, 2009.

Recebido em: 19/06/2020.

Aceito em: 24/09/2020.