



## Virtual Screening of Leishmanial Pyridoxal Kinase Enzyme Inhibitors by Repurposed Anti-Trypanosomal Libraries Reveals Two Core Scaffolds

Sanad ALFADHEL

*University of Alkafeel, Najaf, Iraq*

**SUMMARY.** Leishmaniasis is an intracellular protozoal infection, and it is classified as a neglected disease by the World Health Organization (WHO). Annually more than two million newly diagnosed cases were treated with highly toxic drugs. Vitamin B6 (pyridoxal-5-phosphate) is an essential micronutrient playing in several metabolic reactions. Leishmania is harnessing its micronutrient the vitamin B6 by salvage of its vitamers pyridoxal (PL), pyridoxamine (PM) and pyridoxine (PN) from the host environment. Leishmanial pyridoxal kinase enzyme (LPDxK) is an essential and druggable target. In this study it is targeted and virtually screened by a library of 5587 compounds to discover potential inhibitors using MOE, GOLD, and Schrodinger software. Clustering of docked ligands done by canvas and ADMET predication is performed by Datawarrior and SwissADME. The best 5 lead compounds were validated by MD simulation in which the RMSD below 2.5Å and the ligand-active site interaction revealed the 5 compounds archiving on average more than 4 hydrogen bonds while DNDI1103666 is the most promising lead as a potential inhibitor for LPDxK have achieved 2 salt bridges.

**RESUMEN.** La leishmaniasis es una infección intracelular por protozoos y está clasificada como una enfermedad desatendida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Anualmente, más de dos millones de casos recién diagnosticados fueron tratados con medicamentos altamente tóxicos. La vitamina B6 (piridoxal-5-fosfato) es un micronutriente esencial que interviene en varias reacciones metabólicas. Leishmania está aprovechando su micronutriente la vitamina B6 mediante el rescate de sus vitamers piridoxal (PL), piridoxamina (PM) y piridoxina (PN) del entorno del huésped. La enzima piridoxal quinasa de Leishmania (LPDxK) es un objetivo esencial y farmacológico. En este estudio, está dirigido y examinado virtualmente por una biblioteca de compuestos 5587 para descubrir inhibidores potenciales usando el software MOE, GOLD y Schrodinger. La agrupación de ligandos acoplados realizada por canvas y la predicación ADMET la realizan Datawarrior y SwissADME. Los 5 mejores compuestos de plomo fueron validados por simulación de MD en la que el RMSD por debajo de 2.5Å y la interacción ligando-sitio activo revelaron los 5 compuestos que archivan en promedio más de 4 enlaces de hidrógeno, mientras que DNDI1103666 es el plomo más prometedor como inhibidor potencial de LPDxK, logrando 2 puentes salinos.

**KEY WORDS:** clopidogrel resistance, kinase insert domain receptor, percutaneous coronary intervention, vascular endothelial growth factor receptor 2.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* Sanad.alfadhel@alkafeel.edu.iq