



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76

Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA



XXIX SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2025

Planejamento DE NOVO baseado no alvo molecular para o desenvolvimento de potenciais inibidores da *Mycobacterium tuberculosis* pantotenato sintetase

Laiane Santos França Costa¹; Manoelito Coelho dos Santos Junior²

1.Laiane Santos França Costa, PROBIC/UEFS, FARMACIA, e-mail: lai_sfcosta@hotmail.com

2.Manoelito Coelho dos Santos Junior, DEPARTAMENTO DE SAÚDE, e-mail: manoelito@uefs.br

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores; Pantotenato Sintetase; Triagem Virtual

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é a segunda doença infecciosa que mais mata no mundo, com 10,6 milhões de casos e 1,1 milhão de mortes em 2022. No Brasil, foram registradas 5.845 mortes no mesmo ano (Brasil, 2025). O tratamento da TB é longo, durando no mínimo seis meses, e se torna ainda mais desafiador nos casos de tuberculose multirresistente (TB MDR), que exigem terapias prolongadas, com maior potencial de toxicidade e pior prognóstico (Gygli *et al*, 2017).

Nesse cenário, destaca-se a via de biossíntese do pantotenato sintetase, precursor da coenzima A, como alvo promissor para novos fármacos, pois sua inibição compromete o metabolismo bacteriano e o crescimento do patógeno (Chouhan *et al*, 2024).

Abordagens computacionais, como triagem virtual representa uma alternativa eficaz para prever os compostos ativos com precisão apreciável em menor demanda de tempo (Hassam *et al*, 2022). Diante disso, este estudo teve como objetivo o emprego docking molecular e triagem virtual para identificar compostos inibidores da pantotenato sintetase para tratamento da TB.

MATERIAL E MÉTODOS OU METODOLOGIA (ou equivalente)

A proteína alvo, pantotenato sintetase foi obtida do *Protein Data Bank (PDB)*, código 3IUB, resolução 1,5Å e preparada no UCSF Chimera 1.9 (Pettersen *et al*, 2004), com remoção de moléculas de água e artefatos cristalográficos, separação do ligante, adição de hidrogênios e cargas parciais.

Para o processo de Refinamento DE NOVO, uma porção do ligante cristalográfico que se deseja modificar foi selecionada como ponto de ancoragem (Figura 01), permitindo o crescimento controlado de novos fragmentos no programa DOCK6.12 (Allen *et al*, 2015).

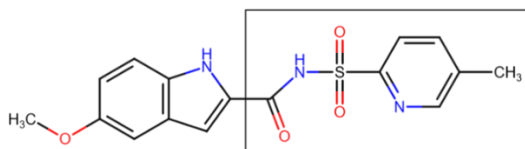


Figura 01: Representação da porção removida do ligante cristalográfico para o processo de *denovo design*

Em paralelo, o software VBrood 3.2.0.2 da *OpenEye Scientific* foi utilizado para sugerir substituições mantendo características farmacofóricas.

Os novos ligantes gerados foram submetidos a acoplamento molecular no DOCK6.12 e ranqueados pela função GridScore. Os dois melhores candidatos foram posteriormente analisados quanto às interações intermoleculares com a proteína por meio do programa PLIP (Adasme *et al*, 2021).

RESULTADOS E/OU DISCUSSÃO

O planejamento *de novo* gerou diversos ligantes híbridos, derivados do ligante cristalográfico, com diferentes fragmentos moleculares incorporados. Os 06 melhores ligantes após o acoplamento molecular com a proteína 3IUB estão demonstrados na tabela 01. Os melhores candidatos foram todos oriundos do planejamento empregando-se o vBrood, os candidatos gerados pelo Dock6.12 não obtiveram bons resultados de pontuação.

Tabela 01. Representação das estruturas dos 06 ligantes ranqueados conforme os valores de GridScore.

Cluster 124 GridScore: -82,14	Cluster 116 GridScore: -81,34	Cluster 150 GridScore: -80,84
Cluster 30 GridScore: -80,76	Cluster 61 GridScore: -79,75	Cluster 126 GridScore: -79,67

Cabe destaque aos ligantes Cluster 124 e Cluster 116, que apresentaram os melhores scores de pontuação, com Grid_Score = -82,14 e -81,34, respectivamente. O Cluster 124 exibiu estrutura cíclica adicional, enquanto o Cluster 116 apresentou cadeia linear e anel heterocíclico, diferenças estruturais que influenciaram as interações observadas.

Para além do resultado quantitativo, as interações intermoleculares dos ligantes Cluster 126 e Cluster 116 com a proteína foram analisadas (Figura 2a e 2b):

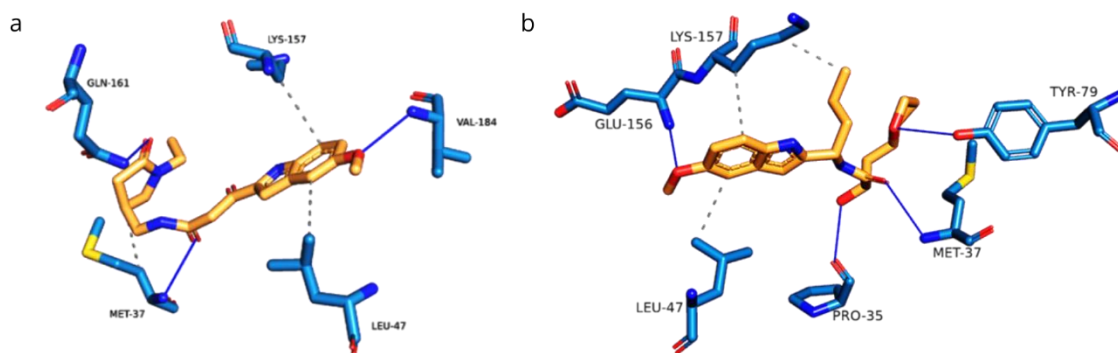


Figura 02. Representação das interações entre a proteína pantotenato sintetase (3IUB) e o ligante Cluster 124(a) e Cluster 116(b). As linhas tracejadas que representam as interações hidrofóbicas entre o ligante (em laranja) e os resíduos da proteína (em azul-ciano). E as linhas azul sólidas representam as ligações de hidrogênio.

A análise de acoplamento molecular mostrou que o Cluster 124 estabeleceu três ligações de hidrogênio (Met40, Gln164 e Val187) e interações hidrofóbicas com Met40, Leu50 e Lys160, favorecendo sua estabilidade no sítio ortostérico (Guimarães, 2020). Já o Cluster 116 apresentou interações hidrofóbicas com Leu50 e Lys160, além de ligações de hidrogênio com Pro38, Met40, Tyr82 e Glu159. Tais interações coincidem com resíduos críticos do sítio ativo já descritos na literatura, reforçando a relevância biológica dos compostos (Tian *et al.*, 2018 *apud* Chouhan *et al.*, 2024).

Ainda, ambos os ligantes realizam ligações de hidrogênio com Met40, assim como o composto *kappa-carragenina* estudado por Rajan *et al.* (2023), além da presença das interações hidrofóbicas realizadas por ambos com Lys160 e Leu50, reforçando a estabilidade da ligação, assim como observado por Devi *et al.* (2015).

Esses resultados confirmam que os ligantes desenvolvidos não apenas se ligam ao sítio correto, mas também mimetizam interações-chave observadas em estudos de referência que reforçam os mesmos achados experimentais, o que aumenta a confiança em seu potencial eficácia.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos confirmam que os ligantes desenvolvidos por meio do planejamento De Novo não apenas apresentaram alta afinidade pelo sítio ortostérico da pantotenato sintetase, como também mimetizaram interações cruciais já descritas em estudos anteriores, tais como as ligações de hidrogênio com Met40 e as interações hidrofóbicas com Lys160 e Leu50. A concordância entre os achados deste estudo e as evidências experimentais da literatura reforça a robustez das análises realizadas, aumentando a confiança no potencial farmacológico dos compostos propostos. Dessa forma, os ligantes aqui identificados se destacam como candidatos promissores para etapas subsequentes de otimização, contribuindo para o avanço na busca de novas alternativas terapêuticas contra a tuberculose.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. 2024 [internet]. *Boletim Epidemiológico 2024*. Homepage: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/brasil-avanca-na-prevencao-diagnostico-e-tratamento-da-tuberculose/apresentacao-de-slides-tuberculose-20-03-24.pdf>
- GYGLI, S.M., S. BORREL, A. TRAUNER, S. GRGNEUX. 2017. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol. Rev.* 41(3):354-373.
- CHOUHAN, M. et al. 2024. Unearthing phytochemicals as natural inhibitors for pantothenate synthetase in *Mycobacterium tuberculosis*: A computational approach. *Front. Pharmacol.* 15(1403900):1-19
- HASSAM, M. et al. 2022. Prediction of inhibitory activities of small molecules against *Pantothenate synthetase* from *Mycobacterium tuberculosis* using Machine Learning models. *Comput. Biol. Med.* 145: 105453
- PETTERSEN, E. et al. 2004. UCSF Chimera- A visualization system for exploratory research and analysis. *J. Comput. Chem.* 25(13): 1605-1612
- ALLEN, W. et al. 2015. DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *J. Comput. Chem.* 36(15): 1132-1156.
- OPENEYE, Cadence Molecular Sciences. 2023 [online]. *BROOD 4.2.0.1*. Homepage: <http://www.eyesopen.com>.
- ADASME, M. F. et al. 2021. PLIP2021: expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA. *NAR.* 49(W1): 530-534.
- RAJAN, M et al. 2023. Identification of the Seaweed Metabolites as Potential Anti-tubercular Agents Against Human *Pantothenate synthetase*: An In Silico Approach. *Current Microbiology.* 80(318): 1-9.
- GUIMARÃES, C.R.W. 2012. As Múltiplas Contribuições para a Complexação Proteína-Ligante: Consequências em Drug Design. *RVQ.* 4(4): 348-364.
- TIAN, W. et al. 2018. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic Acids Res.* 46(1): 363-367.
- DEVI, P.B. et al. 2015. Design of Novel *Mycobacterium tuberculosis* Pantothenate Synthetase Inhibitors: Virtual Screening, Synthesis and In Vitro Biological Activities. *Mol. Inform.* 34(2):147-159.