



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**

Triagem *in silico* de moléculas sintéticas e produtos naturais do semiárido baiano como inibidores da enzima Enoil-ACP-Redutase (InhA) de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)

Isadora Patrícia Pereira dos Anjos¹; Humberto Fonseca de Freitas²

1.Isadora Patrícia Pereira dos Anjos, PIBIC/CNPq, FARMÁCIA, e-mail: isadorapatricia97@gmail.com

2.Humberto Fonseca de Freitas, DEPARTAMENTO DE SAÚDE, e-mail: hffreitas@uefs.br

PALAVRAS-CHAVE: Acoplamento molecular; Antimicobactérias; Descoberta de
fármacos; Reposicionamento de fármacos

INTRODUÇÃO

A tuberculose, causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), é um dos principais problemas de saúde pública global, agravada pelo surgimento de cepas multirresistentes e pela limitação de terapias eficazes (OMS, 2022; Trajman et al., 2022). A vacina BCG falha na prevenção da forma pulmonar em adultos, e os esquemas terapêuticos atuais, longos e de difícil adesão, reforçam a urgência por novos alvos terapêuticos (Sharma et al., 2021). A enzima enoil-ACP redutase (InhA), essencial na via FAS-II da biossíntese de ácidos micólicos, destaca-se como alvo estratégico para o desenvolvimento de novas drogas (Duan, Xiang e Xie, 2014; Lionta et al., 2014; Kuldeep et al., 2021). Este trabalho teve como objetivo identificar potenciais inibidores de InhA empregando triagem virtual por acoplamento molecular.

METODOLOGIA

Um conjunto de 343 inibidores da enzima Enoil-ACP-Redutase (InhA) de *Mycobacterium tuberculosis*, com IC₅₀ entre 2 e 10.000 nM, foi catalogado a partir da literatura e obtido na base de dados ChEMBL (cód. ChEMBL1849). Deste conjunto, 61 inibidores com IC₅₀ < 90 nM foram selecionados para os estudos de triagem virtual, garantindo diversidade de atividade biológica e heterogeneidade estrutural. As estruturas químicas foram desenhadas em 2D no MarvinSketch e convertidas para 3D (formato mol2) no software OpenBabel 3.1.1, permitindo gerar conformações adequadas para análises de docking.

Para validar os parâmetros de acoplamento, foi realizado o redocking do ligante co-cristalizado da InhA (PDB 4U0J, resolução 1,62 Å) no programa GOLD 2024.1, utilizando RMSD ≤ 2,0 Å como critério de sucesso. Essa etapa permitiu ajustar parâmetros essenciais do GOLD, como número de conformações por ligante, espaço de

amostragem e centro da caixa de docking, assegurando que a pose predita reproduzisse a conformação cristalográfica e garantindo confiabilidade nos resultados subsequentes.

Em seguida, os 61 inibidores foram submetidos a acoplamento molecular no sítio ativo da enzima, juntamente com 3.050 decoys gerados no servidor DUD-E (<https://dude.docking.org/>) para avaliar a discriminação entre moléculas ativas e falso-positivas. O desempenho das funções de pontuação foi avaliado por múltiplas métricas: a curva ROC (AUC) para capacidade global de discriminação, o Fator de Enriquecimento (EF) e o Robust Initial Enhancement (RIE) para priorização precoce de ativos, e o Índice de Youden para definir o ponto de corte ideal que equilibrasse sensibilidade e especificidade, assegurando recuperação eficiente de inibidores ativos. Uma vez definidos os parâmetros de triagem, foram realizados acoplamentos com 13.578 produtos naturais do servidor LANA-PDB para investigar a classe química com maior chance de ser inibidor de InhA e 454 moléculas das bibliotecas OpnME (Boehringer Ingelheim) e Medicines for Malaria Venture (MMV) dos quais os 7 compostos mais bem ranqueados tiveram suas interações com a InhA analisados no módulo PoseEdit do servidor proteins.plus.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A validação do protocolo de acoplamento molecular no GOLD 2024.1 demonstrou robustez, com $\text{RMSD} \leq 2,0$, confirmando a confiabilidade do método. As funções ChemScore (AUC = 0,71) e ASP.CHEM (AUC = 0,69) mostraram melhor desempenho na discriminação entre inibidores ativos e decoys, enquanto funções geométricas apresentaram baixo desempenho (AUC $\approx$ 0,50). Métricas complementares indicaram que ASP.CHEM e ChemScore priorizam adequadamente os inibidores ativos nas posições iniciais do ranking, e o ponto de corte definido pelo índice de Youden (30,77) apresentou sensibilidade de 79,82% e especificidade de 51,07%, equilibrando recuperação de ativos e discriminação de inativos.

Na triagem dos produtos naturais do servidor LANA-PDB, que inclui 424 compostos da UEFS, a maioria das moléculas apresentou pontuações entre 30 e 35, com alguns compostos alcançando valores acima de 70 (Figura 1), indicando candidatos promissores. A análise por classes químicas revelou que alcalóides triptofânicos, terpenos (tri-, sesqui- e monoterpenos) e estilbenoides concentram os compostos com maiores pontuações (Figura 2), sugerindo que características específicas dessas classes favorecem a interação com a InhA.

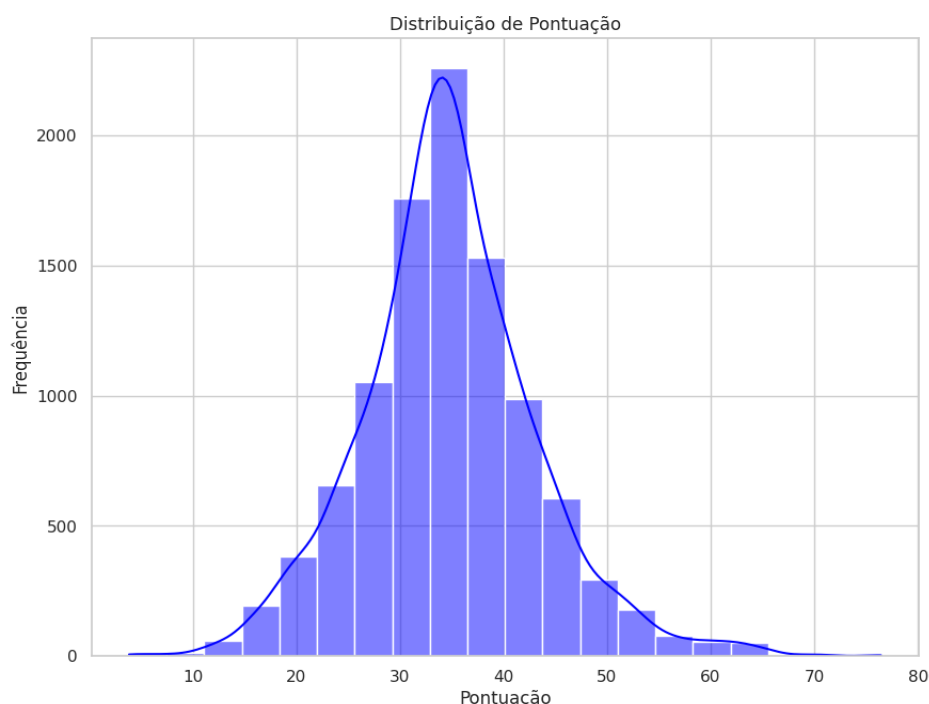


Figura 1 Mostra como as pontuações dos compostos estão espalhadas.

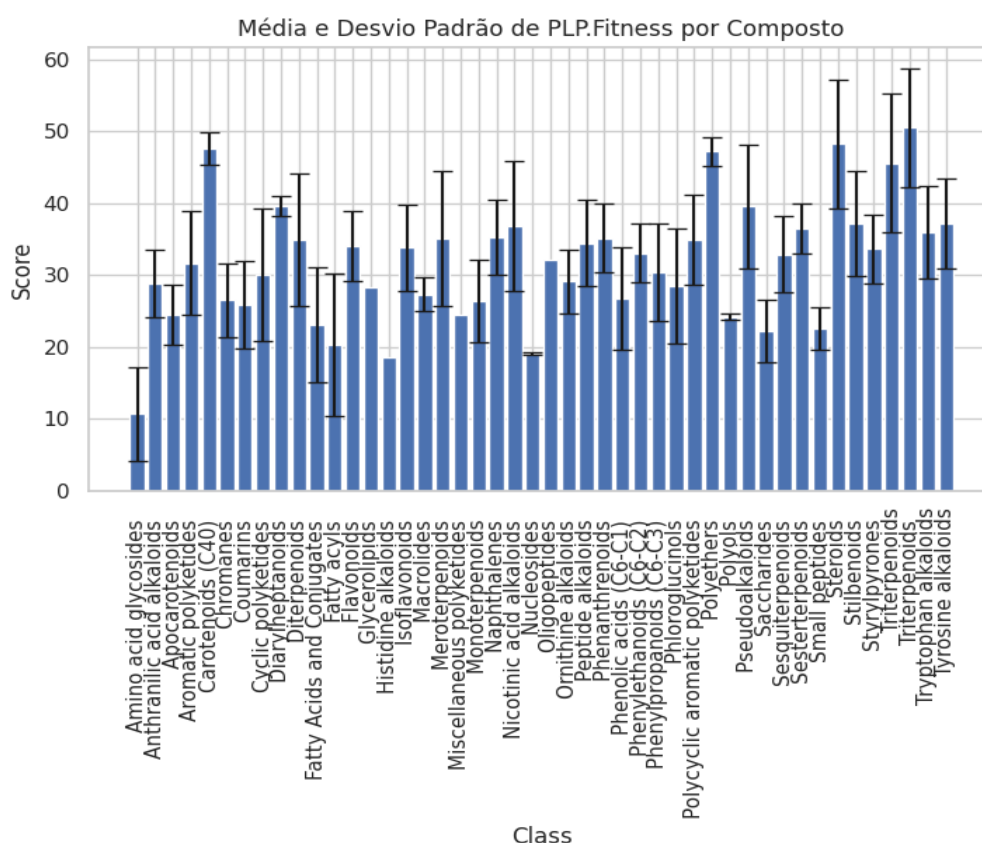


Figura 2 Traz a média de pontuação de cada classe química.

Entre 454 moléculas das bibliotecas OpnME e MMV, sete superaram o ponto de corte, destacando-se BI-9740 (OpnME) e MMV1580482 (MMV), que apresentaram, segundo o módulo PoseEdit, interações recorrentes com resíduos críticos da cavidade ativa da InhA (Tyr158A, Met199A e Ile215A) (Figuras 3 e 4), reforçando afinidade e seletividade.

Esses resultados indicam também o potencial do reposicionamento de fármacos como estratégia para acelerar o desenvolvimento de terapias contra tuberculose.

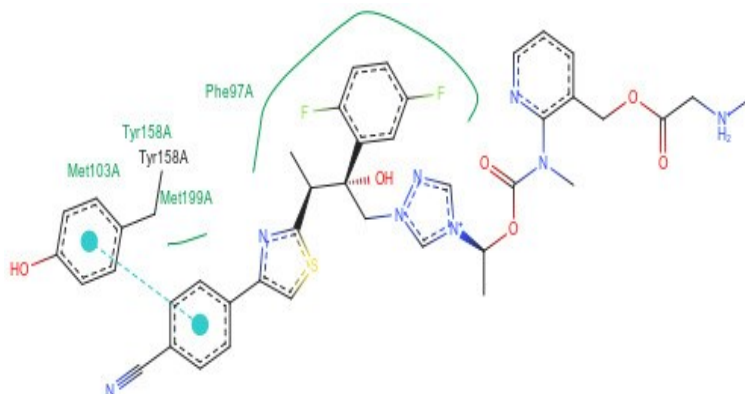


Figura 3 Perfil de interação do composto BI-9740 com a InhA.

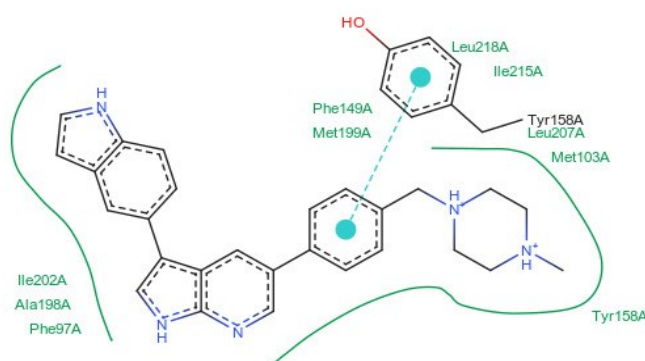


Figura 4 Perfil de interação do composto MMV1580482 com a InhA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo confirma que a triagem virtual é uma ferramenta eficaz para identificar inibidores da InhA de *Mycobacterium tuberculosis*. O protocolo validado mostrou-se robusto, com $\text{RMSD} \leq 2,0 \text{ \AA}$, e as funções CHEM e ASP.CHEM destacaram-se na detecção precoce de ligantes ativos. A análise do LANA-PDB revelou classes fitoquímicas relevantes como protótipos naturais de inibidores da InhA. Os compostos BI-9740 e MMV1580482 se destacaram pelo perfil de interação com resíduos críticos da enzima, evidenciando o potencial do reposicionamento de fármacos. Os resultados fornecem candidatos relevantes para futuras validações experimentais, reforçando a importância da abordagem *in silico* no desenvolvimento de novos agentes contra tuberculose.

REFERÊNCIAS

OMS. Tuberculose: mortes e casos aumentam durante a pandemia de COVID-19. [Internet]. 27 out. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-10-2022-tuberculosis-deaths-and-disease-increase-during-the-covid-19-pandemic>. Acesso em: 12 setembro 2025

TRAJMAN, A. *et al.* The COVID-19 and TB syndemic: the way forward. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of**

the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, v. 26, n. 8, p. 710–719, 2022.

SHARMA, A.; DE ROSA, M.; SINGLA, N.; SINGH, G.; BARNWAL, R. P.; & PANDEY, A. Tuberculosis: An Overview of the Immunogenic Response, Disease Progression, and Medicinal Chemistry Efforts in the Last Decade toward the Development of Potential Drugs for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Strains. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 64, n. 8, p. 4359-4395, 2021.

DUAN, X.; XIANG, X.; XIE, J. Crucial components of mycobacterium type II fatty acid biosynthesis (Fas-II) and their inhibitors. *FEMS Microbiology Letters*, v. 360, n. 2, p. 87-99, 21 out. 2014.

LIONTA, E.; SPYROU, G.; K VASSILATIS, D.; CURNIA, Z. Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Current topics in medicinal chemistry*, v. 14, n. 16, p. 1923-1938, 2014