



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 virtual de inibidores de FtsZ de *S aureus* a partir de moléculas sintéticas e produtos naturais do semiárido baiano

Jaiane Lima Souza Santos¹; Humberto Fonseca de Freitas²

1.Jaiane Lima Souza Santos, PVIC/UEFS, FARMACIA, e-mail: jaianelimaane5@gmail.com

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

PALAVRAS-CHAVE: FtsZ; resistência antimicrobiana; modelos farmacofóricos.

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana representa um dos maiores desafios da saúde pública global, especialmente diante do aumento de linhagens multirresistentes de bactérias patogênicas, como *Staphylococcus aureus*. A necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas impulsiona a busca por alvos moleculares alternativos capazes de superar mecanismos clássicos de resistência (ARAÚJO *et al.*, 2022). Entre esses alvos, a proteína FtsZ (Filamenting temperature-sensitive protein Z) se destaca por desempenhar papel essencial na divisão celular bacteriana e pela ausência de homólogos funcionais diretos em eucariotos, tornando-se um alvo altamente seletivo para o desenvolvimento de antibióticos inovadores (Katherine *et al.*, 2016).

Tecnologias computacionais como modelos farmacofóricos têm se tornado ferramentas fundamentais na descoberta de fármacos, pois permitem analisar grandes bibliotecas químicas e identificar candidatos promissores com rapidez e menor custo (DROR *et al.*, 2009). A integração dessas abordagens com bancos curados como ChEMBL e DUD-E fortalece a robustez da validação, permitindo explorar compostos ativos e decoys para construir modelos mais confiáveis (MADZHIDOV *et al.*, 2020). Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo desenvolver e validar modelos farmacofóricos capazes de identificar potenciais inibidores da FtsZ de *S. aureus*, construindo hipóteses estruturais de interação e selecionando moléculas com maior probabilidade de atividade biológica.

METODOLOGIA

A pesquisa utilizou duzentos e trinta e nove inibidores da FtsZ obtidos do ChEMBL, com estruturas desenhadas no MarvinSketch, convertidas para formato tridimensional no OpenBabel e ajustadas para estado de protonação fisiológico (BATISTA *et al.*, 2022). A seleção do grupo de treino foi feita por análise hierárquica de agrupamento baseada em descritores moleculares calculados pelo Dragon, resultando em doze moléculas estruturalmente diversas e altamente potentes (pMIC > seis). Para a validação externa, foram empregados vinte e oito ativos remanescentes e mil seiscentos e vinte e oito decoys

provenientes do DUD-E, além da geração de três conjuntos conformacionais — minimizados, alinhados e docados — obtidos por minimização energética, alinhamento ao ligante da estrutura 4DXT e acoplamento molecular pelo Surflex-Dock. Os modelos farmacofóricos foram construídos no módulo Galahad e avaliados utilizando métricas como AUC, MCC, Fator de Enriquecimento, BEDROC e BAROC (CHAPUT *et al.*, 2016). Modelos com energia interna superior a cem quilocalorias por mol foram eliminados, e o ponto de corte final foi determinado pela distribuição dos valores de QFIT, considerando tanto o índice de Youden quanto a média das pontuações dos compostos ativos. Ao final, dois bancos contendo 400 moléculas (MMV e OpnME) foram triados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos duzentos e trinta e nove inibidores obtidos do ChEMBL revelou ampla variação nos valores de pMIC, justificando o uso de critérios estatísticos para seleção do grupo de treino. A Análise Hierárquica de Agrupamento permitiu identificar doze moléculas representativas, utilizadas para gerar três conjuntos conformacionais, minimizados, alinhados e docados, conforme ilustrado na Figura 1.

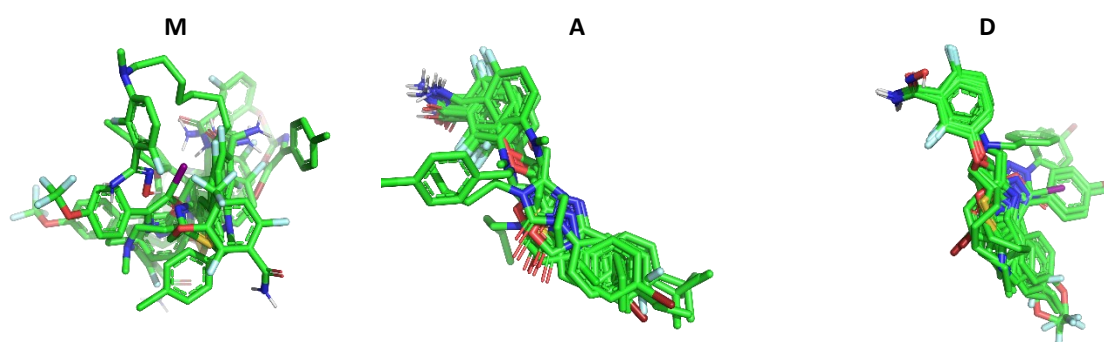


Figura 1: Conformações minimizadas (M), alinhadas (A) e acopladas (D) dos inibidores do grupo treino.

A comparação de desempenho entre esses conjuntos, apresentada na Figura 2, mostrou que os modelos derivados das conformações docadas exibiram maior capacidade discriminatória, seguidos dos alinhados.

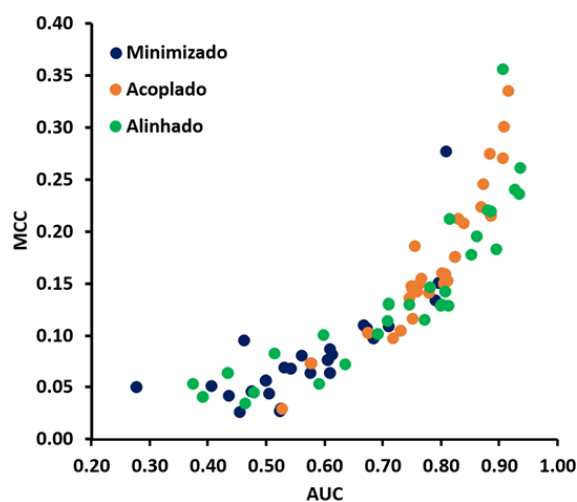


Figura 2: Relação entre o poder de discriminação (AUC) e a qualidade da classificação (MCC) para as três famílias de modelos.

Entre os cento e trinta e três modelos que atenderam ao critério de energia interna, sete apresentaram AUC superior a 0,90, sendo posteriormente avaliados pelas métricas de enriquecimento e reconhecimento precoce. O modelo QFIT_7A9 (Fig. 3D) destacou-se por apresentar os melhores valores de AUC (Fig 3A), EF (Fig 3B) e BEDROC (Fig 3C), demonstrando elevado poder discriminativo, especialmente nas regiões iniciais da curva ROC, fundamentais para aplicações de triagem virtual.

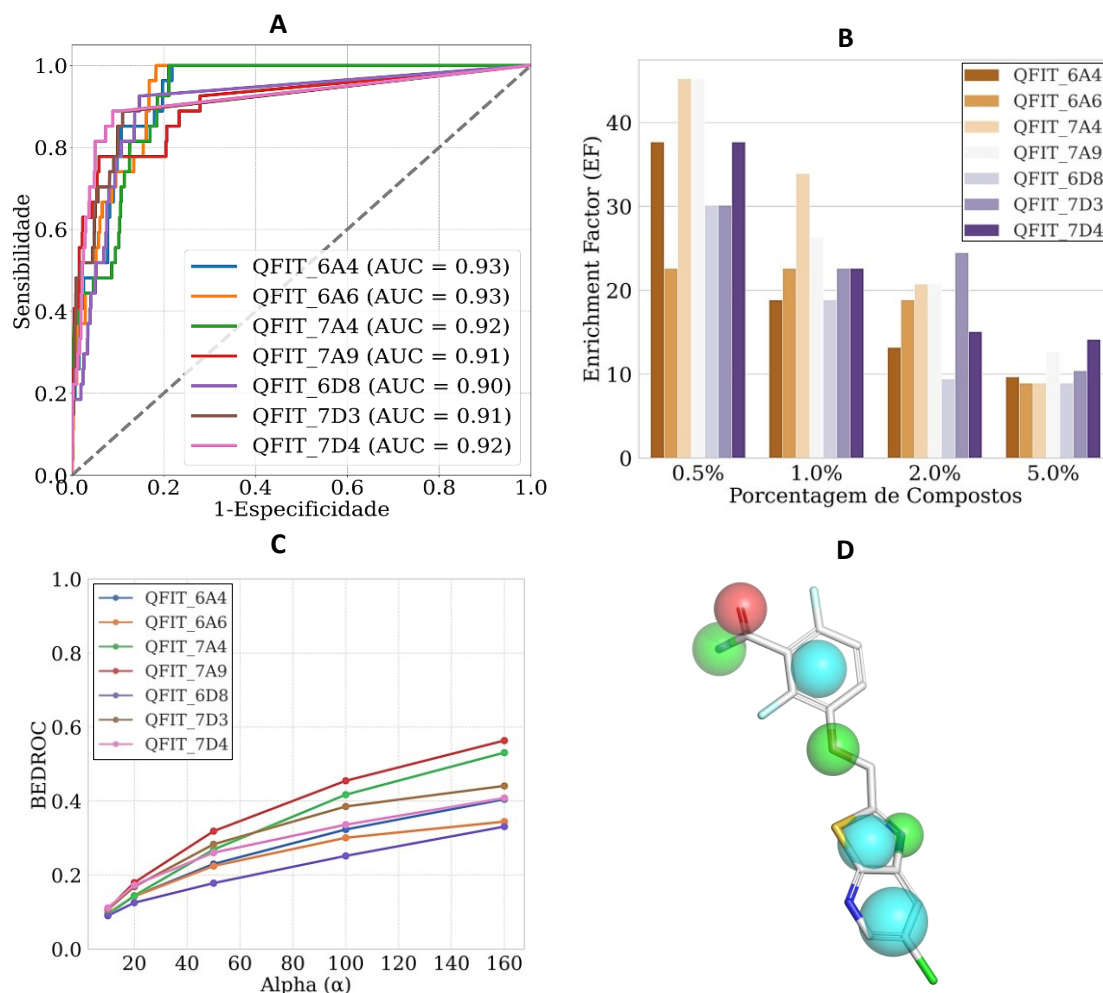


Figura 3: Resultados das métricas aplicadas aos modelos. **A** - Curva ROC e valores AUC para diferentes funções de pontuação; **B** - Valores de EF considerando 0,5, 1, 2 e 5 % do banco de dados; **C** - Comparação do desempenho de enriquecimento precoce (BEDROC) dos sete modelos em diferentes valores do parâmetro α . **D** - Pontos farmacofóricos do modelo 7A9. Grupo aceptor (Vermelho), doador (verde) e hidrofóbico (Ciano).

O modelo QFIT_7A9 foi aplicado ao banco externo MMV e OpnME. Quatro moléculas, MMV1581553, MMV1578579, Q203 e Ro-24-7429, apresentaram forte compatibilidade farmacofórica e elevados valores de QFIT, sendo selecionadas como principais candidatas, conforme representado na Figura 4. Esses resultados confirmam a robustez do modelo e sua capacidade de identificar moléculas com potencial para interagir no sítio alostérico da FtsZ.

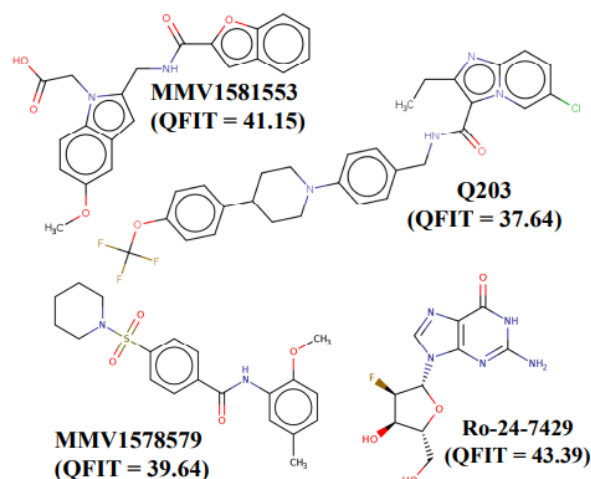


Figura 4: Compostos do MMV e OpnME selecionadas pelo melhor modelo com valores de QFIT.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados confirmam que a integração entre geração de conformações, modelagem farmacofórica e validação multidimensional permitiu identificar padrões estruturais essenciais para o reconhecimento de inibidores da FtsZ. O modelo QFIT_7A9 demonstrou excelente capacidade discriminatória ao diferenciar ativos de decoys com elevada precisão e ao reconhecer arranjos químicos compatíveis com o ambiente do sítio alostérico. A seleção de quatro moléculas promissoras provenientes do MMV e OpnME reforça o potencial da abordagem para triagem virtual e reposicionamento de compostos, apontando o modelo como ferramenta estratégica para o planejamento racional de novos inibidores da FtsZ e para futuras etapas de otimização e validação experimental.

REFERÊNCIAS

- [1] ARAUJO, A. C. et al. Prevenção e controle de resistência aos antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde: evidências para políticas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, p. 299-314, 2022.
- [2] KATHERINE et al. FtsZ in chloroplast division: structure, function and evolution. *Curr Opin Cell Biol*, v. 25, n. 4, p. 61-70, 2016.
- [3] DROR O, Schneidman-Duhovny D, Inbar Y, Nussinov R, Wolfson HJ. Novel approach for efficient pharmacophore-based virtual screening: method and applications. *J Chem Inf Model*. 2009 Oct;49(10):2333-43. doi: 10.1021/ci900263d. PMID: 19803502; PMCID: PMC2767445.
- [4] MADZHIDOV, Timur I. et al. Probabilistic Approach for Virtual Screening Based on Multiple Pharmacophores. *Molecules*, Basel, v. 25, n. 2, p. 385, 17 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25020385>.
- [5] BATISTA, Victor S. et al. Construção, otimização e ancoragem molecular de substâncias bioativas em biomacromoléculas: um tutorial prático. *Química Nova*, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 197-202, 2022. Nota Técnica. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170821>.
- [6] CHAPUT, Ludovic et al. Benchmark of four popular virtual screening programs: construction of the active/decoy dataset remains a major determinant of measured performance. *Journal of Cheminformatics*, London, v. 8, n. 56, p. 1-13, 17 out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0167-x>.