



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

Inteligência Artificial na criação de modelos para priorização de moléculas com capacidade inibitória frente a *Mycobacterium tuberculosis* enoil-ACP-redutase

Hennely Loise Cordeiro Soares Rios¹; Manoelito Coelho dos Santos Junior²

1. Hennely Loise Cordeiro Soares Rios, PIBIC/FAPESB, FARMACIA, e-mail: hennelyloisec@gmail.com

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

PALAVRAS-CHAVE: *Mycobacterium tuberculosis*; triagem virtual; enoil-ACP-redutase

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), reconhecida como uma prioridade pelo Ministério da Saúde desde 2003, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), permanece uma das principais preocupações em saúde pública, devido à sua prevalência global e à complexidade de sua patogênese (Brasil, 2022). Segundo uma pesquisa de 2019 da Fiocruz, cerca de 4 mil pessoas morrem a cada ano, no Brasil por tuberculose (Mathias, 2022). A isoniazida tem sido utilizada como fármaco de primeira linha no tratamento da TB desde 1952, enquanto as tioamidas, como etionamida e protionamida, são considerados fármacos de segunda linha contra a tuberculose. (Pauli, Ivani et al., 2011). O surgimento de mutações nos genes ativadores desses pró-fármacos está relacionado com a maioria dos casos de resistência a esses fármacos, aumentando a necessidade de novas terapias (Pauli, Ivani et al., 2011). Por essa razão, o alvo enoil-ACP redutase (InhA), essencial para a biossíntese de ácidos micólicos micobacterianos e para a integridade da parede celular do Mtb, destaca-se como promissor para o desenvolvimento de novos fármacos (Xia et al., 2018). Métodos computacionais para a triagem de compostos surgem como ferramentas estratégicas, potencialmente acelerando o desenvolvimento de fármacos mais seguros e eficazes para o tratamento da TB (Fiocruz, 2023; Jackowski, 1996; Moreira et al., 2020; WHO, 2021). Portanto, este estudo tem como objetivo na priorização de moléculas com capacidade inibitória frente a *Mycobacterium tuberculosis* enoil-ACP-redutase (InhA).

MATERIAL E MÉTODOS OU METODOLOGIA (ou equivalente)

Foi construído um banco de inibidores (IN) com atividade contra a MtbInhA usando moléculas obtidas do ChEMBL (Gaulton et al., 2017), observando a sua potência (IC₅₀ < 1000nM). Foram divididas em grupo treino (GT, 70%, n= 7) e grupo teste (GE, 30%, n= 3), e a conversão delas para o 3D foi realizada no OMEGA da OpenEye Scientific (Hawkins et al., 2010).

O modelo para seleção de moléculas foi feito no programa vROCS 3.6.0.0 da OpenEye Scientific (Hawkins; Skillman; Nicholls, 2007), o qual foi considerado a similaridade de forma, volume e características estereoelétrônicas. Foi avaliada a similaridade estrutural

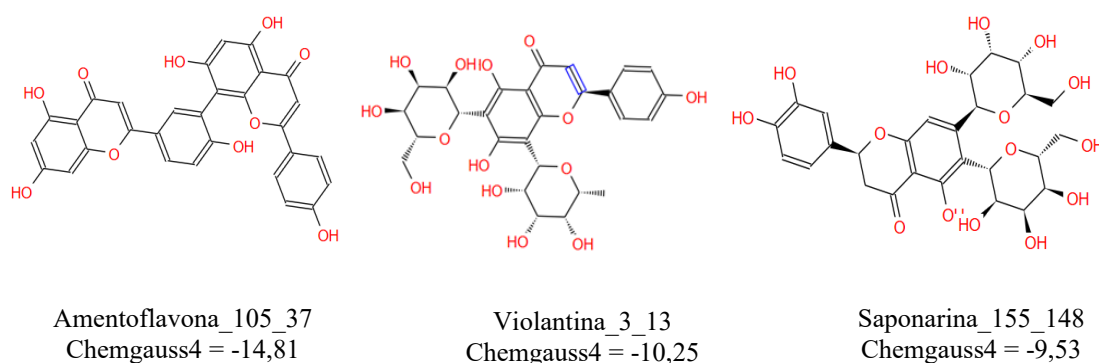
pelo coeficiente de similaridade TanimotoCombo (TC) e seu resultado utilizado como métrica de seleção (0,307).

Para a triagem baseada no receptor, utilizou-se a estrutura cristalográfica da InhA, obtida do Protein Data Bank (Berman, 2000), PDB ID: 5G0S (Wang; Eisenberg, 2003), e sua preparação foi feita no UCSF Chimera 1.19. (Pettersen et al., 2004). Assim, o acoplamento molecular foi realizado com o programa FRED 4.2.1.0 (McGann, 2012), avaliando a sua capacidade de replicar a pose do ligante cristalográfico. Para validar o método, foi realizado uma curva ROC, usando o programa ROC Analysis (Eng, 2017).

RESULTADOS E/OU DISCUSSÃO (ou Análise e discussão dos resultados)

O processo de triagem virtual possui grande importância para a descoberta de novos inibidores, pois a identificação de características farmacofóricas e estereoquímicas, auxiliam na priorização de moléculas mais seletivas, que atendam aos principais requisitos estereo-eletrônicos (Kothandan et al., 2013). Dessa forma, o modelo baseado em forma e volume apresentou valor de AUC = 0,736, comprovando sua eficácia em diferenciar moléculas verdadeiro-positivas de falso-positivas (Martinez et al., 2003).

A triagem do banco Nat Pro dB resultou em três moléculas alinhadas satisfatoriamente ao modelo: Violantina_3_13 (TC = 0,408), Amentoflavona_105_37 (TC = 0,399) e Saponarina_155_148 (TC = 0,399). Em se tratando do acoplamento molecular, o método apresentou excelente validação, com RMSD = 0,417 Å em relação ao ligante cristalográfico (valor de referência < 2,0 Å) (Batista et al., 2021). Entre as três moléculas triadas, a Amentoflavona_105_37 destacou-se com o melhor score (Chemgauss4 = -14,81), sendo superior às demais (Violantina_3_13 = -10,25; Saponarina_155_148 = -9,53) (Quadro 1)



Quadro 1: Quadro contendo os compostos triados do NatProdb, em ordem decrescente de score.

A análise das interações intermoleculares entre a proteína PDB ID 5G0S e o composto Amentoflavona_105_37 revela um perfil de acoplamento favorável no sítio de ligação (Figura 1). Observou-se a formação de duas ligações de hidrogênio com o resíduo Tirosina 158 (TYR-158), onde a Amentoflavona_105_37 atua tanto como aceptora quanto doadora de hidrogênio, indicando uma forte e específica orientação. Além disso, uma interação de empilhamento pi (π -stacking) em geometria de formato T com a

Fenilalanina 149 (PHE-149), o que contribui para o alinhamento planar do ligante. As interações hidrofóbicas com os resíduos Glutamina 100 (GLN-100), Tirosina 158 (TYR-158) e Isoleucina 215 (ILE-215) promovem a complementaridade de forma, assegurando que o ligante seja adequadamente acomodado na cavidade da proteína.

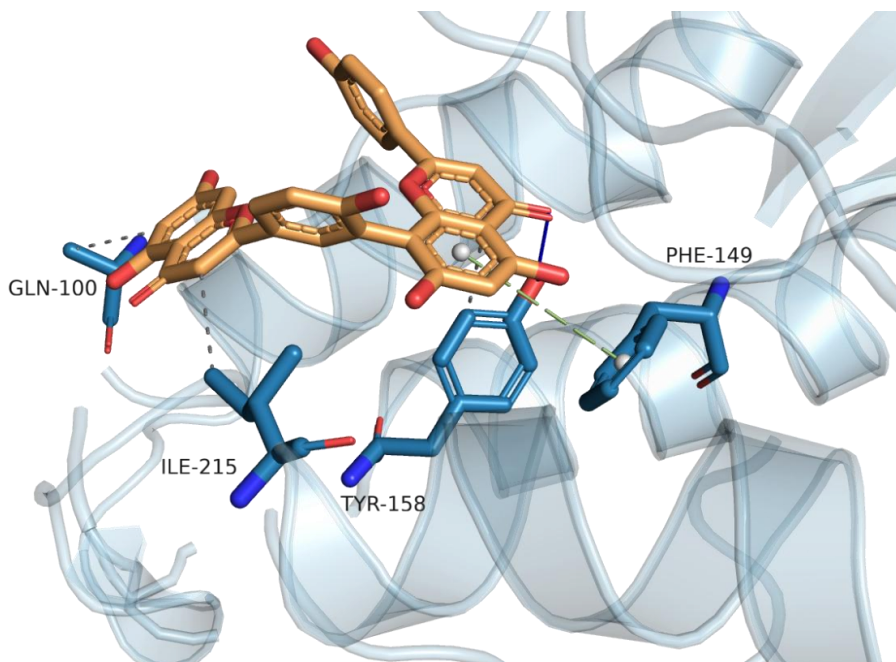


Figura 1: As linhas tracejadas em cinza representam as interações hidrofóbicas, as linhas contínuas em azul as interações de hidrogênio e a tracejada em verde a de empilhamento π (Empilhamento perpendicular).

De acordo com descrições anteriores na literatura, a MtbInhA é um alvo molecular que possui alto nível de hidrofobicidade. Dessa forma, destacam-se Phe149 e Ile215, como fundamentais para o reconhecimento molecular da InhA (Pauli, Ivani, et al., 2011). Para além, Parikh e colaboradores (1999) descreveram Tyr158 como um catalisador eletrofílico, estabilizando o estado de transição na sua ligação de hidrogênio com o grupo carbonila do substrato. Pauli, Ivani, et al. (2011) também afirmaram que todos os ligantes cristalográficos na cavidade de ligação do substrato da InhA estavam ligados por hidrogênio à Tyr158 (Pauli, Ivani, et al., 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS (ou Conclusão)

Os estudos de triagem virtual hierárquica permitiram selecionar substâncias com potencial ação sobre a enzima alvo. O composto Amentoflavona_105_37 foi o candidato mais promissor para inibir a enzima enoil-ACP-redutase (InhA). A molécula demonstrou alta afinidade e interações favoráveis com o alvo terapêutico, o que valida seu potencial como um futuro fármaco no combate à tuberculose.

No entanto, é fundamental que a eficácia e segurança do composto sejam confirmadas por meio de estudos adicionais, como ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os resultados alcançados representam um avanço significativo na pesquisa de novas terapias mais eficazes e inovadoras contra a doença.

REFERÊNCIAS

- BATISTA, V. et al. CONSTRUÇÃO, OTIMIZAÇÃO E ANCORAGEM MOLECULAR DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS EM BIOMACROMOLÉCULAS: UM TUTORIAL PRÁTICO. *Química Nova*, [s. l.], 2021. Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=9375&nomeArquivo=NT2021-0169.pdf. Acesso em: 30 ago. 2025.
- BERMAN, H. M. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000.
- ENG, John. ROC Analysis: Online ROC Curve Calculator. Baltimore: Johns Hopkins University, 19 mar. 2017. Disponível em: <http://www.jrocfits.org>. Acesso em: DD Mês AAAA.
- HAWKINS, P. C. D. et al. Conformer Generation with OMEGA: Algorithm and Validation Using High Quality Structures from the Protein Databank and Cambridge Structural Database. *Journal of Chemical Information and Modeling*, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 572–584, 2010.
- HAWKINS, P. C. D.; SKILLMAN, A. G.; NICHOLLS, A. Comparison of Shape-Matching and Docking as Virtual Screening Tools. *Journal of Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 74–82, 2007.
- KOTHANDAN, G. et al. A combined 3D QSAR and pharmacophore-based virtual screening for the identification of potent p38 MAP kinase inhibitors: an in silico approach. *Medicinal Chemistry Research*, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 1773–1787, 2013.
- MATHIAS, Lucas Souza. Desenvolvimento de novos inibidores da enzima Enoil-ACP redutase do *Mycobacterium tuberculosis*. 2022.
- MCGANN, M. FRED Pose Prediction and Virtual Screening Accuracy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 578–596, 2011.
- MENDEZ, D. et al. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. *Nucleic Acids Research*, [s. l.], v. 47, n. D1, p. D930–D940, 2019.
- PAULI, Ivani et al. Estudos in silico da interação da enzima InhA de *Mycobacterium tuberculosis* com pequenas moléculas do tipo fármaco. 2011.
- PETTERSEN, E. F. et al. UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, [s. l.], v. 25, n. 13, p. 1605–1612, 2004.
- WANG, S.; EISENBERG, D. Crystal structures of a pantothenate synthetase from *M. tuberculosis* and its complexes with substrates and a reaction intermediate. *Protein Science*, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 1097–1108, 2003.
- Y. Xia, et al., Discovery of a cofactor-independent inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* InhA, *Life Sci. Alliance* 1 (3) (2018), <https://doi.org/10.26508/lsa.201800025>.