



UMA ABORDAGEM DE BIOQUIMIOINFORMÁTICA NA IDENTIFICAÇÃO DE CANDIDATOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMICROBIANA FRENTE A CEPAS RESISTENTES DE *Staphylococcus aureus*

Marcella C. S. V. Carvalho¹; Thiago F. Gama¹; Aderaldo V. da Silva¹; Isabella M. C. Brito¹
Cleydson B. R. Santos¹

¹Universidade Federal do Amapá (UNIFAP)
Email: marcellacarvalhounifap@gmail.com

Palavras-Chave: Química Medicinal, Docking Molecular, Bioinformática

Introdução

A resistência antimicrobiana representa uma das maiores ameaças à saúde pública mundial, comprometendo a eficácia dos antibióticos disponíveis e aumentando as taxas de morbidade, mortalidade e os custos associados ao tratamento de infecções. Dentre os principais patógenos envolvidos nesse cenário destaca-se *Staphylococcus aureus*, especialmente as cepas resistentes à meticilina (MRSA) e à vancomicina (VRSA), responsáveis por infecções hospitalares de difícil tratamento devido à aquisição de mecanismos de resistência, como a expressão da proteína ligadora de penicilina PBP2a e alterações no alvo da vancomicina. A escassez de novos antibióticos inovadores reforça a necessidade do desenvolvimento de estratégias capazes de acelerar a descoberta de candidatos a fármacos.

Nesse contexto, a bioquimioinformática e a modelagem molecular têm se destacado por reduzir tempo e custos durante as etapas iniciais da descoberta de medicamentos. Técnicas como a triagem virtual baseada em ligantes, o docking molecular e a predição de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas permitem selecionar compostos com maior probabilidade de sucesso antes da validação experimental. Entre as moléculas de interesse encontra-se a quinazolinona (QNZ), utilizada neste estudo como molécula pivô por apresentar atividade inibitória sobre a PBP2a por mecanismo alostérico, servindo como referência para a busca de análogos estruturais com potencial antimicrobiano.

Dessa forma, este trabalho teve como objetivo prospectar, por meio de uma abordagem de bioquimioinformática, novos compostos com potencial atividade antimicrobiana frente a cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*. Para isso, foi empregada uma estratégia de triagem virtual utilizando a base de dados MolPort, seguida de análises farmacocinéticas, toxicológicas, docking molecular, predição de atividade biológica e avaliação de propriedades físico-químicas, visando identificar candidatos promissores para futuras etapas de validação experimental.



Material e Métodos

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Modelagem e Química Computacional (LMQC) da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), empregando uma abordagem *in silico* para a identificação de candidatos com potencial atividade antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*. A triagem virtual foi realizada utilizando a molécula pivô quinazolinona (QNZ) para a seleção de compostos estruturalmente semelhantes na base de dados MolPort. Os candidatos obtidos foram submetidos à avaliação das propriedades farmacocinéticas (ADME) pelo software Discovery Studio e à triagem toxicológica utilizando Discovery Studio, Derek Nexus e ProTox-3.0. Os compostos aprovados foram avaliados por simulações de redocking e docking molecular no PyRx/AutoDock Vina frente aos alvos PBP2a (PDB: 4CJN), timidilato quinase (TMK, PDB: 4GSY) e diidrofolato redutase (DHFR, PDB: 3M08). Posteriormente, foi realizada a predição da atividade biológica por meio do servidor PASS Online, seguida da análise das propriedades físico-químicas e de biodisponibilidade oral utilizando o SwissADME. O fluxo metodológico empregado está apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma metodológico aplicado.



Fonte: Própria Autora

Resultados e Discussão

Os compostos LMQC_29, LMQC_45 e LMQC_52 se mostraram promissores, visto que não apresentaram sinais de toxicidade, e suas características farmacocinéticas e biológicas indicaram potencial para atividade antibacteriana. Adicionalmente, essas moléculas demonstraram afinidade de ligação promissora com o alvo PBP2a.



Tabela 1. Análise farmacocinética e toxicológica dos compostos experimentais e da molécula pivô.

Ligante	AIH	BHE	R5	MW (g/mol)	DL50 (mg/kg)	CLASSE TÓXICA
QNZ	0	4	0	393.39	450	4
LMQC_29	0	1	0	395.5	883	4
LMQC_45	0	1	0	423.5	677	4
LMQC_52	0	1	0	437.5	677	4

[AIH] Absorção Intestinal Humana [BHE] Penetração da Barreira Hematoencefálica [R5] Violações da Regra de Lipinski [MW] Massa Molecular [DL50] Dose Letal Mediana

Figura 2. Energia de Afinidade dos compostos experimentais

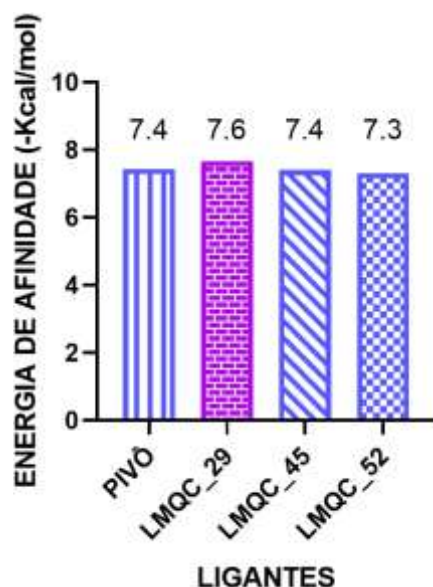


Figura 2. Interação com aminoácidos da proteína da LMQC_29 (melhor afinidade). (Esquerda) **Figura 3.** Interação com aminoácidos da pivô QNZ. (Direita)

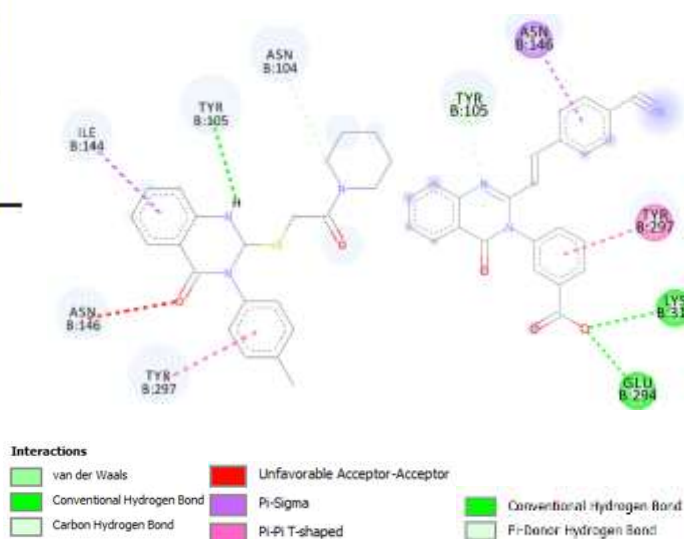


Tabela 2. Predição de Atividade Biológica dos compostos promissores e da pivô via Webservidor PASS online.

Ligante	Predição de Atividade (PASS)	Probabilidade Pa > 0.5	Atividade
QNZ (pivô)	Atividade antibac.	0.57	Inibição de enzimas específicas
LMQC_29	Atividade antibac.	0.59	Atividade antibac. direta e inibição de enzimas
LMQC_45	Atividade antibac.	0.59	Inibição de enzimas e síntese de DNA/RNA
LMQC_52	Atividade antibac.	0.65	Síntese de DNA/RNA



Conclusões

A abordagem de bioquimioinformática empregada mostrou-se eficiente na prospecção de candidatos com potencial atividade antimicrobiana frente a cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*. A estratégia de triagem virtual hierárquica, associada às análises farmacocinéticas, toxicológicas e de docking molecular, permitiu a identificação de três compostos promissores (LMQC29, LMQC45 e LMQC52), os quais apresentaram afinidade favorável pelos alvos PBP2a, TMK e DHFR, além de propriedades compatíveis com o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. Dessa forma, os resultados obtidos fornecem uma base consistente para a realização de estudos experimentais futuros, visando validar a atividade antimicrobiana e o potencial terapêutico dos compostos selecionados.

Referências

BOULEY, R. et al. Structure-function studies of the *Staphylococcus aureus* transpeptidase PBP2a reveal new mechanistic insights into β -lactam resistance. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 5, p. 1738–1741, 2015.

SILVA, A. V. et al. Identification of Potential Candidates with Antimicrobial Activity Against Antibiotic-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains: A Hierarchical Bioinformatics Approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, n. 6, art. 2736, 2026. DOI: 10.3390/ijms27062736.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. **Geneva: WHO**, 2020.