VARREDURA VIRTUAL DO DOMÍNIO BC PARA DESCOBERTA DE POTENCIAIS INIBIDORES DE ACC

Eduardo Guatelli Cunha (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Osvaldo Ferrarese-Filho (Orientador). E-mail: oferrarese@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Bioquímica / Biologia Molecular

Palavras-chave: Obesidade; *Docking;* Dinâmica.

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica associada a diversos distúrbios metabólicos e cardiovasculares. Este estudo teve como objetivo identificar potenciais inibidores da acetil-CoA carboxilase (ACC) humana, enzima-chave na biossíntese de ácidos graxos. Foram aplicadas metodologias de varredura virtual e dinâmica molecular sobre o domínio biotina carboxilase (BC) da ACC humana, utilizando como inibidores de referência o Soraphen A e o composto 6U3. Após a triagem de 43.541 compostos, o ligante SML1084 (MR1) apresentou escores de afinidade elevados e interações estáveis com a região investigada. As simulações de dinâmica molecular, realizadas durante 10 ns, indicaram estabilidade conformacional dos complexos e manutenção do enovelamento proteico. Esses resultados sugerem que o MR1 apresenta potencial como inibidor do domínio BC da ACC, embora sejam necessárias análises complementares e validações experimentais para confirmar sua atividade e seletividade. Assim, o composto pode contribuir para futuras estratégias de investigação de novos candidatos terapêuticos relacionados à obesidade e aos distúrbios metabólicos.

INTRODUÇÃO

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde como o acúmulo excessivo de gordura corporal que representa risco à saúde. Em adultos, é classificada por meio do índice de massa corporal (IMC), com valores iguais ou superiores a 25 kg/m² para sobrepeso e a 30 kg/m² para obesidade. No Brasil, projeções do *World Obesity Atlas* indicam que aproximadamente 119 milhões de adultos terão IMC elevado em 2030, evidenciando a urgência do desenvolvimento de novas estratégias de enfrentamento (World Obesity Federation, 2022).

Diante desse cenário, a busca por novos alvos terapêuticos torna-se essencial. A acetil-CoA carboxilase (ACC) destaca-se por seu papel central na homeostase lipídica, catalisando a conversão de acetil-CoA, precursor da biossíntese de ácidos graxos. Nesse contexto, ferramentas de bioinformática estrutural têm acelerado a

prospecção de moléculas bioativas. O *docking* molecular e a dinâmica molecular permitem a triagem eficiente de compostos, possibilitando a identificação de potenciais inibidores com afinidade por proteínas-alvo. Assim, este trabalho teve como objetivo prospectar candidatos terapêuticos para o tratamento da síndrome metabólica, com foco no domínio biotina carboxilase (BC) da ACC

MATERIAIS E MÉTODOS

Obtenção da estrutura enzimática

A estrutura tridimensional do domínio biotina carboxilase da acetil-CoA carboxilase humana foi obtida no *Protein Data Bank* (PDB), sob o código de acesso 3GID.

Validação dos protocolos de docking

A validação foi realizada por *redocking* (Bueno et al., 2019). Os ligantes foram reposicionados no sítio ativo para avaliar os parâmetros. Utilizaram-se os programas *AutoDock Vina e AutoDock 4*, integrados na interface *PyRx* 0.8. Cada protocolo foi executado em quatro repetições, adotando-se como critério de validação RMSD médio inferior a 2,0 Å (Tuccinardi et al., 2014).

Varredura virtual e triagem dos compostos

A varredura virtual foi conduzida em etapas, visando reduzir falsos positivos. Inicialmente, as moléculas foram avaliadas com *AutoDock Vina* e *AutoDock 4*, selecionando-se aquelas com *binding scores* superiores aos inibidores de referência. Os compostos selecionados foram submetidos a novas simulações, totalizando quatro execuções por molécula.

Simulações de dinâmica molecular

As simulações de dinâmica molecular foram realizadas no *GROMACS* (versão 2023), utilizando o campo de força CHARMM36m em sistema solvatado com água TIP3P. O sistema foi neutralizado com íons Na^+ e Cl^-, seguido de minimização de energia e etapas de equilíbrio nos ensembles NVT, no qual o número de partículas, o volume e a temperatura permanecem constantes, e NPT, no qual o número de partículas, a pressão e a temperatura permanecem constantes. Posteriormente, foi realizada uma simulação de produção de 10 ns.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Validação dos protocolos de docking molecular

Após a inserção dos átomos de hidrogênio, a validação foi realizada por *redocking* do inibidor Soraphen A no domínio Biotina Carboxilase (BC) da ACC humana. Os resultados apresentaram RMSD de 0,24 ± 0,00 Å (*AutoDock Vina*) e 0,42 ± 0,01 Å (*AutoDock 4*), indicando alta precisão na reprodução da pose cristalográfica.

Os escores de afinidade foram de –13,40 ± 0,00 kcal/mol (*Vina*) e –11,45 ± 0,07 kcal/mol (*AutoDock 4*). A caixa de busca foi centrada em –26, –18 e 41, com dimensões de 25 × 25 × 25 Å. Esses resultados confirmam a confiabilidade dos parâmetros, que foram aplicados nas etapas seguintes, utilizando Soraphen A e 6U3 como referência.

Varredura virtual em larga escala

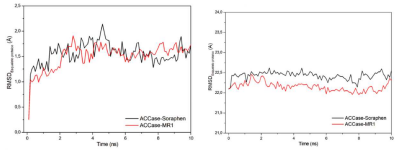
Após a triagem de 43.541 moléculas, a maioria apresentou baixa afinidade, porém o composto SML1084 (MR1) destacou-se em ambos os programas. Os resultados de MRS (Tabela 1) apresentam valores comparáveis ao Soraphen A e superiores ao 6U3. O *Mean Relative Score* (MRS) de 0,94 reforça seu potencial como inibidor do domínio BC.

Ligantes	*Autodock Vina* (Kcal/mol)	*Autodock 4* (Kcal/mol)	*MRS*
SML1084 (MR1)	-11,8 ± 0,05	-12,3 ± 0,40	0,94
Soraphen A	-13,4 ± 0,00	-11,4 ± 0,07	0,96
6U3	-9,7± 0,08	-13,7 ± 0,56	0,92

Tabela 1: Resultados da varredura virtual em larga escala.

Simulações de Dinâmica Molecular

As simulações (10 ns) dos complexos ACC-MR1 e ACC-Soraphen foram avaliadas por RMSD e raio de giro (Rg). O gráfico de RMSD (Figura 1) mostrou estabilização após 2 ns, com variação em torno de 1,5 Å, indicando ausência de alterações estruturais significativas.



Figuras 1 e 2 - Variação do RMSD e Raio de giro (Rg) (OriginLab)

O gráfico de Rg (Figura 2) apresentou pequenas flutuações entre 22,0 e 22,5 Å. Esses resultados indicam estabilidade conformacional e boa complementaridade. A

integração das metodologias de *docking* e dinâmica molecular permitiu identificar o composto SML1084 (MR1) como um potencial inibidor da ACC. Estudos estruturais demonstraram que esse mecanismo envolve uma região distinta do sítio catalítico, aproximadamente 25 Å distante, o que evidencia a relevância do domínio BC como alvo para o desenvolvimento de inibidores (Shen et al., 2004). Nesse contexto, os escores obtidos para o MR1, sugerem que esse composto pode interagir com a região investigada.

CONCLUSÕES

O projeto identificou como um candidato promissor à inibição da Acetil-CoA Carboxilase humana. A validação dos protocolos de *docking* garantiu a confiabilidade das simulações, e a varredura virtual permitiu a identificação do ligante MR1.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação Araucária pelo apoio financeiro por meio da concessão de bolsa de pesquisa com duração de 12 meses para a execução e deste estudo.

REFERÊNCIAS

BUENO, P. S. et al. New inhibitors of chorismate synthase present antifungal activity against Paracoccidioides brasiliensis. Future Microbiology, v. 14, p. 969–980, 2019. DOI: https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0037. Acesso em: 28 ago. 2026.

SHEN, Y. et al. A mechanism for the potent inhibition of eukaryotic acetyl-coenzyme A carboxylase by Soraphen A, a macrocyclic polyketide natural product. Molecular Cell, v. 16, n. 6, p. 881–891, 2004. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.11.021. Acesso em: 28 ago. 2026.

TUCCINARDI, T. et al. Extensive consensus docking evaluation for ligand pose prediction and virtual screening studies. Journal of Chemical Information and Modeling, v. 54, p. 2980–2986, 2014. DOI: https://doi.org/10.1021/ci500484w. Acesso em: 28 ago. 2026.

WORLD OBESITY FEDERATION. World Obesity Atlas 2022. London: World Obesity Federation, 2022. Disponível em: https://data.worldobesity.org/publications/. Acesso em: 28 ago. 2026.