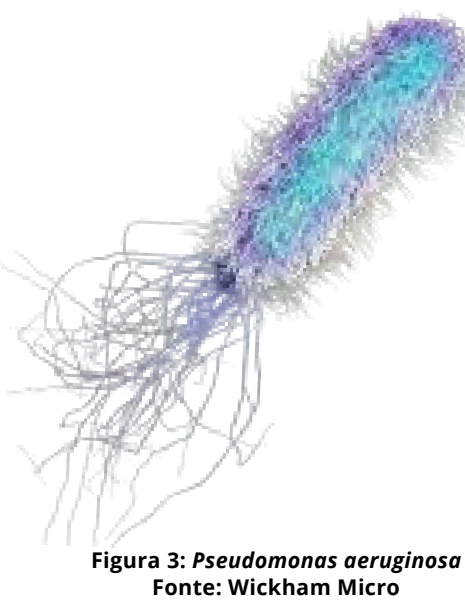


## INTRODUÇÃO

Qual é a relevância da exotoxina A?

A **exotoxina A** é uma arma letal liberada por um patógeno com resistência antimicrobiana, a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*.



Esse patógeno causa **infecções nosocomiais (hospitalares)**, que colocam em risco a saúde de pacientes e aumentam o custo do tratamento em instituições de saúde em aproximadamente **800%**.

Para resolver essa problemática, tomou-se como base um **inibidor** conhecido da exotoxina A, o **PJ34**, testado em 2005 (YATES *et al.*).

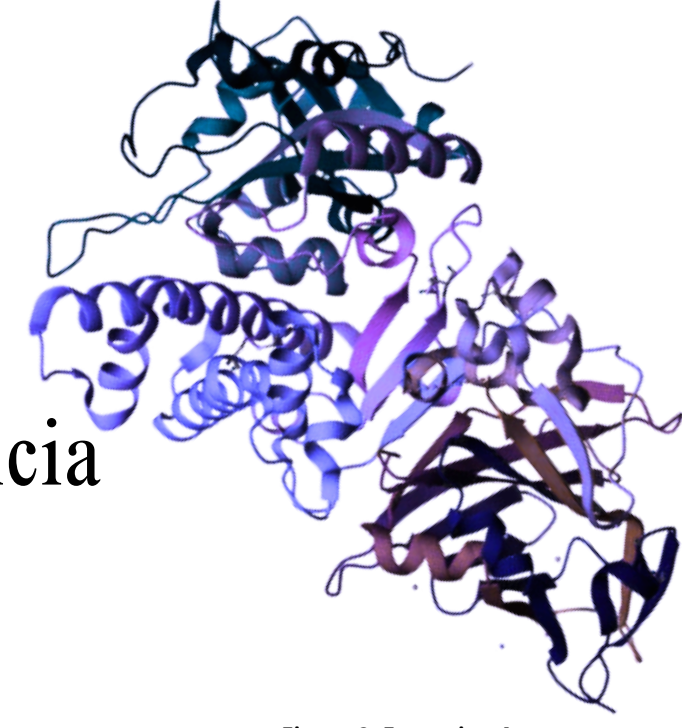


Figura 2: Exotoxina A  
Fonte: UCSF ChimeraX (2017)

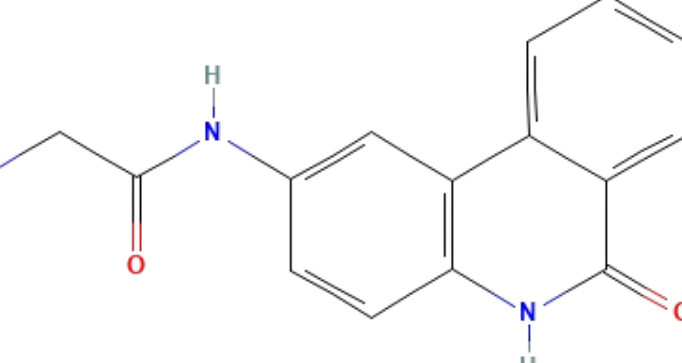


Figura 4: PJ34  
Fonte: PubChem (2005)

Problema de pesquisa:

É possível sintetizar **inibidores mais potentes** e com perfis **ADMET** mais favoráveis do que o **PJ34**, para inibir a **exotoxina A** no contexto da farmacologia e, assim, combater as **infecções nosocomiais** da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*?

Hipótese:

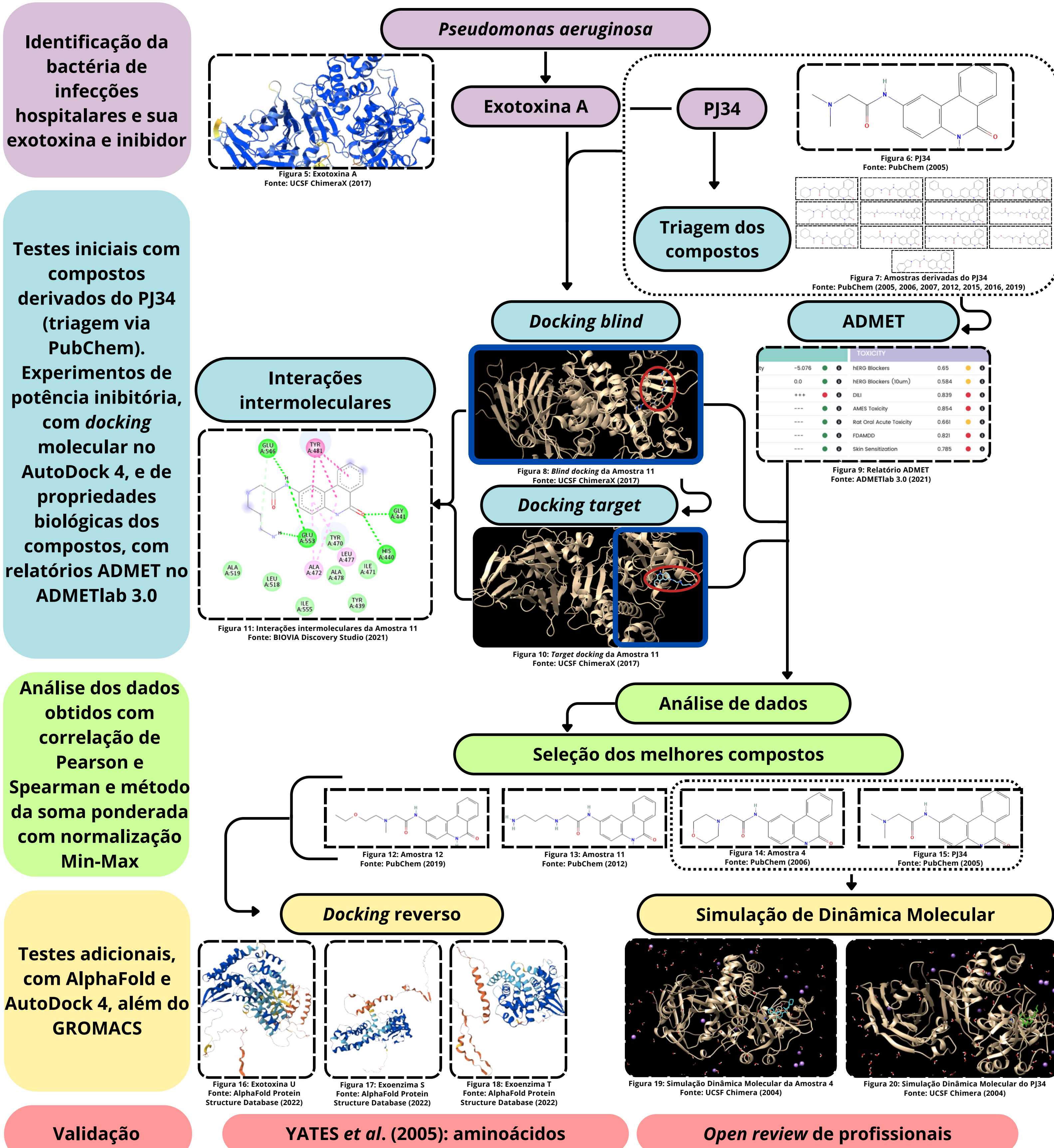
Ao estender o **radical (R)** do PJ34 (destacado acima), é possível sintetizar **inibidores mais potentes** da exotoxina A que sejam aplicáveis à farmacologia via **ADMET** (Absorção, Distribuição, Excreção, Metabolismo e Toxicidade).

Objetivos:

- Averiguar, por meio da **bioinformática**, se compostos químicos **derivados** do PJ34 com um grupo R mais extenso são **inibidores mais potentes** do que o próprio PJ34
- Triagem** de compostos para testes *in vitro* de forma **mais econômica, rápida e sustentável**.

## MÉTODOS E TÉCNICAS

Na presente pesquisa, foi utilizado como abordagem o **método hipotético-dedutivo**, além da técnica de **observação direta extensiva** (LAKATOS; MARCONI, 2003). Pesquisa Bioinformática Nível II (LIU, 2021): integração de dados.

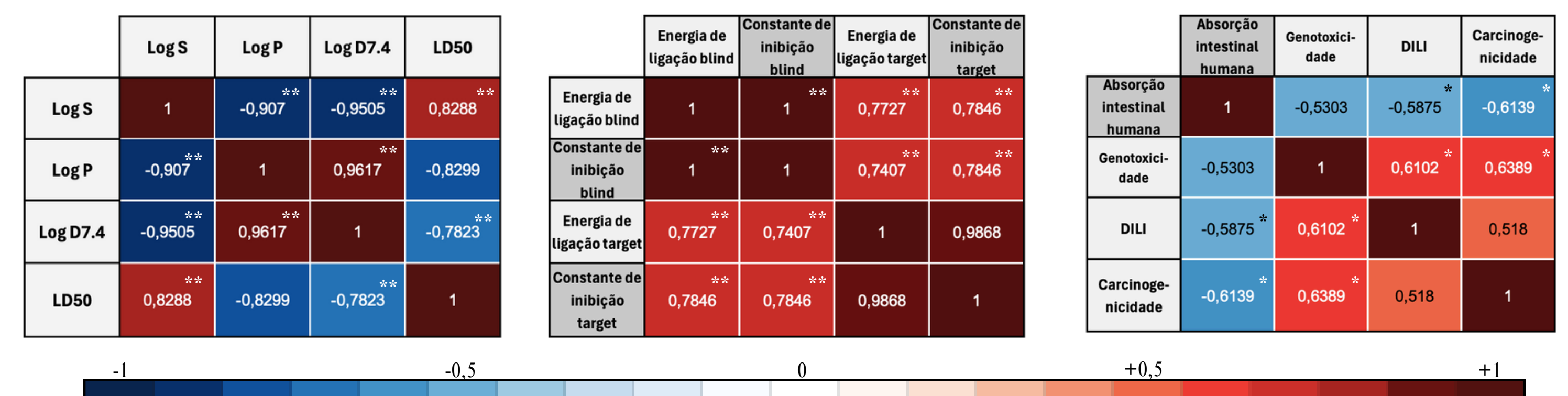


## RESULTADOS

1. Identificação de aminoácidos essenciais para as interações intermoleculares entre a exotoxina A e os inibidores



2. Correlação de Pearson e Spearman entre indicadores analisados



\* p < 0,05 / \*\* p < 0,01 / □ Distribuição normal / □ Distribuição anormal

3. Tabela com dados do ADMET e do *docking blind* e *target* após normalização Min-Max e método da soma ponderada

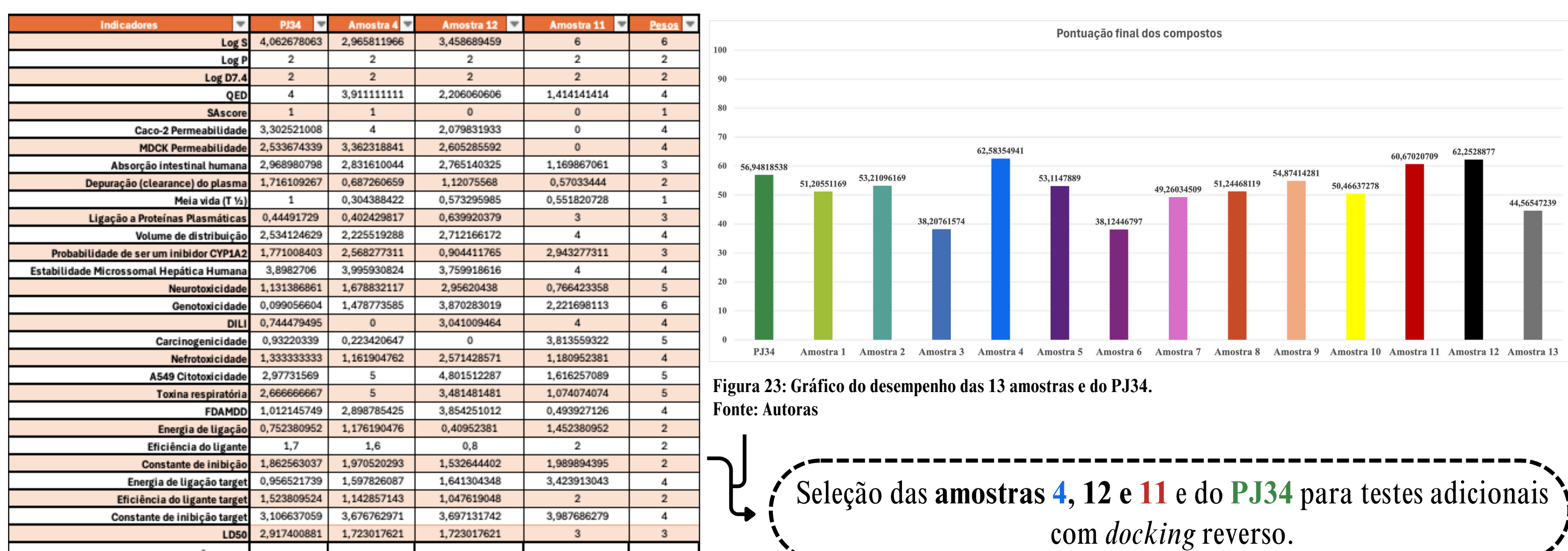
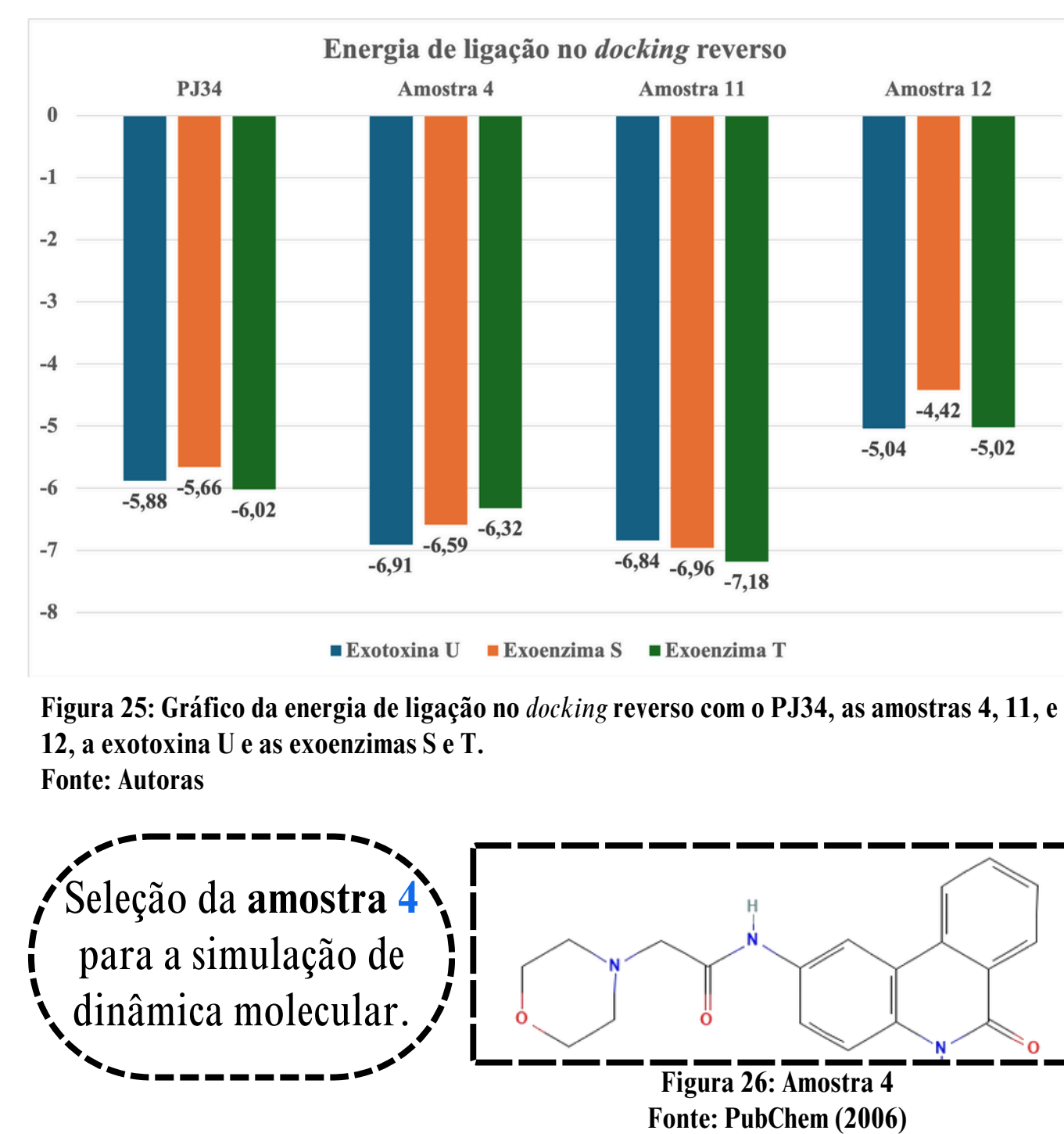


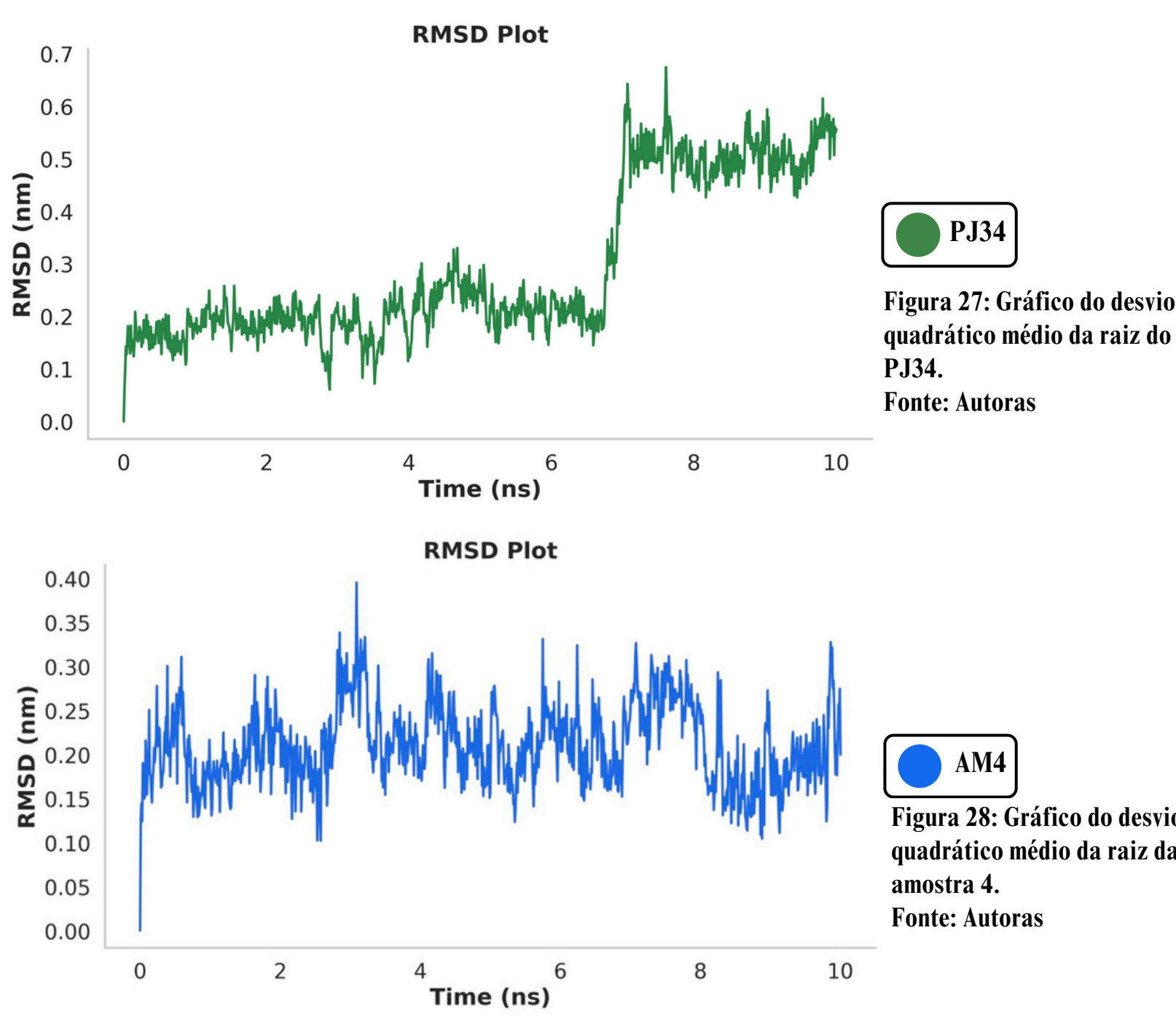
Figura 23: Gráfico do desempenho das 13 amostras e do PJ34.  
Fonte: Autoras

Seleção das amostras 4, 12 e 11 e do PJ34 para testes adicionais com *docking* reverso.

4. Amostras 11 e 4 se destacam no *docking* reverso



5. Amostra 4 é mais estável que o PJ34 no RMSD da simulação de dinâmica molecular



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A investigação **corroborou a hipótese** inicial mediante avaliação holística:
- Energia de ligação:** Doze amostras superaram o PJ34 no *docking target* em até **~ 28%**;
  - ADMET:** Doze amostras tiveram uma redução de genotoxicidade (máximo de **~ 85%**) em relação ao PJ34;
  - Triagem:** As amostras 4, 12 e 11 possuem um potencial terapêutico maior do que o PJ34 em até **~ 10%**;
  - Multifármaco:** As amostras 11 e 4 superaram o PJ34 em energia de ligação na exotoxina U (cerca de **17,5%**), na exoenzima S (cerca de **~ 23%**) e na exoenzima T (cerca de **~ 19%**);
  - Estabilidade:** A amostra 4 é **mais estável** que o PJ34 em ambiente aquoso ionizado, favorecendo aplicações terapêuticas;
  - Validação:** Pareceres técnicos (*open review*) e os mesmos **aminoácidos** da exotoxina A descritos em Yates *et al.* (2005) interagiram com o PJ34 no *docking*.

Próximos passos:

- Aumentar consideravelmente a quantidade de amostras.
- Repetir os procedimentos de *docking* molecular em outros *softwares*.
- Aumentar a duração da simulação de dinâmica molecular para 100ns.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Computational Chemistry*, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2766638/>. Acesso em: 11 ago. 2024.

XIONG, G. *et al.* ADMETLab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic acids research*, v. 49, n. W1, p. WS-W14, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/49/W1/WS-W14/6249611?log=false>. Acesso em: 18 set. 2024.

YATES, S. P. *et al.* Structure-function analysis of water-soluble inhibitors of the catalytic domain of exotoxin A from *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochemical Journal*, v. 385, n. 3, p. 667-675, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1134741/>. Acesso em: 6 ago. 2024.