

## ANÁLISE *IN SILICO* DE INIBIÇÃO DE BIOFILMES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* POR COMPOSTOS NATURAIS: PERSPECTIVAS PARA O MANEJO DA MASTITE BOVINA

OLIVEIRA, L.F.<sup>1</sup>; TAVARES, A.M.F.<sup>1</sup>; FONSECA, S.A.<sup>1</sup>; SANTOS, F.G.<sup>2</sup>; MATOS, A.F.<sup>3</sup>;  
ALMEIDA, A.C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mestrando(a) do Programa de Pós Graduação em Produção Animal da UFMG – *Campus* Montes Claros; <sup>2</sup>Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Produção Vegetal da UFMG – *Campus* Montes Claros; <sup>3</sup>Zootecnista graduado pela UFMG – *Campus* Montes Claros; <sup>4</sup>Docente da UFMG – *Campus* Montes Claros.

### Introdução

A mastite bovina continua sendo um desafio relevante para a pecuária leiteira, tanto do ponto de vista econômico quanto sanitário. Entre os principais agentes etiológicos, destaca-se o *Staphylococcus aureus*, conhecido por causar infecções persistentes e de difícil tratamento. Um dos principais fatores que conferem essa resistência ao patógeno é sua capacidade de formar biofilmes - estruturas microbianas complexas que se aderem ao tecido mamário e a superfícies de ordenha, protegendo as bactérias contra antibióticos e contra o sistema imune do hospedeiro (Pedersen *et al.*, 2021).

A formação de biofilmes por *S. aureus* impacta diretamente a produção leiteira, reduzindo o volume e a qualidade do leite, além de aumentar a incidência de infecções crônicas. Esses efeitos refletem-se em perdas econômicas expressivas, associadas a tratamentos prolongados, descarte de leite e diminuição da produtividade. Por isso, compreender os mecanismos moleculares envolvidos na formação dos biofilmes é fundamental para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de controle da mastite (Tavares *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a análise *in silico* surge como uma ferramenta promissora na busca por moléculas naturais com potencial antimicrobiano e antibiofilme. Por meio de abordagens computacionais, é possível identificar compostos capazes de interagir com proteínas-chave envolvidas na formação de biofilmes. A integração entre bioinformática e modelagem molecular tem contribuído para o avanço no desenvolvimento de terapias mais sustentáveis, oferecendo novas perspectivas para o enfrentamento das infecções por *S. aureus* no rebanho leiteiro (Oliveira *et al.*, 2025). Este estudo tem como objetivo identificar, por meio de análise *in silico*, moléculas naturais com potencial de interação com proteínas envolvidas na formação de biofilme por *S. aureus*.

### Material e Métodos

#### *Seleção e Preparo das Proteínas-Alvo*

Foram escolhidas duas proteínas de *Staphylococcus aureus* relacionadas à adesão celular e formação de biofilme: Bap (7C7R) e SasG (7SMH), cujas estruturas tridimensionais foram obtidas do *Protein Data Bank* (PDB). Usando o PyMOL 2.6, removeram-se moléculas de água e ligantes nativos para preparar as proteínas para o *docking* molecular.

### *Seleção e Preparo dos Ligantes (Compostos Naturais)*

Foram selecionados os compostos curcumina, houttuynina e geraniol. Suas estruturas foram baixadas do PubChem em formato SDF e convertidas para MOL2 no PyMOL 2.6, adequando-as ao *docking*.

### *Predição dos Sítios de Ligação nas Proteínas*

Os sítios prováveis de ligação foram preditos com o servidor PrankWeb, que utilizou o algoritmo P2Rank para identificar coordenadas baseadas na estrutura 3D. Essas coordenadas foram usadas para configurar o grid de *docking*

### *Docking Molecular*

As simulações de *docking* foram realizadas no servidor DockThor, onde as proteínas e os ligantes foram carregados junto às coordenadas dos sítios de ligação. O sistema gerou escores de afinidade (kcal/mol) e arquivos dos complexos proteína-ligante..

## Resultados e Discussão

Em *S. aureus*, as proteínas Bap (*Biofilm-Associated Protein*) e SasG (*Staphylococcal Surface Protein G*) são fundamentais para a formação e estabilidade de biofilmes. A Bap favorece a adesão intercelular, especialmente em cepas que não produzem o polissacarídeo PIA, enquanto a SasG atua na adesão e maturação do biofilme por meio de interações homofílicas dependentes de zinco. Ambas fortalecem a integridade do biofilme e sua resistência à dispersão, configurando-se como alvos promissores para terapias antibiofilme (Carrera-Salinas *et al.*, 2022; Khanum *et al.*, 2023).

A Tabela 1 apresenta os resultados da predição de pockets, ou seja, regiões nas proteínas com potencial para interagir com ligantes. Os dados incluem a identificação das proteínas, suas respectivas probabilidades e escores. A Tabela 2 apresenta os resultados do *docking* entre as proteínas Bap (7C7R) e SasG (7SMH) e três compostos naturais. Considerando que energias mais negativas indicam maior potencial de inibição do biofilme, a houttuynina foi o composto mais eficaz para ambas as proteínas, com energia total de -25,447 e afinidade de -6,717 para a Bap, e energia total de -24,638 e afinidade de -7,266 para a SasG. Em ambos os casos, os valores de energia de Van der Waals e energia eletrostática também foram bastante negativos.

O geraniol apresentou desempenho intermediário, com afinidade de -6,811 e energia total de -9,055 para a Bap, e -7,031 e -7,288, respectivamente, para a SasG. Já a curcumina, apesar das maiores afinidades (-7,889 para Bap e -9,025 para SasG), mostrou energias totais positivas (27,459 e 33,352), sugerindo instabilidade nos complexos formados. Esses dados indicam que, entre os compostos testados, a houttuynina tem o maior potencial antibiofilme, enquanto a curcumina foi a menos efetiva.

Substâncias de origem natural têm despertado crescente interesse devido ao seu potencial antimicrobiano e à capacidade de inibir a formação e manutenção de biofilmes bacterianos. A curcumina, extraída do açafrão-da-terra, atua desestabilizando as membranas bacterianas e inibindo a formação de biofilmes (Dai *et al.*, 2022). A houttuynina, derivada da planta *Houttuynia cordata*, apresenta efeito antibacteriano de amplo espectro, além de promover a dispersão de biofilmes estabelecidos (Sekita *et al.*, 2017). Por fim, o geraniol, um monoterprenoide, interfere na comunicação bacteriana (*quorum sensing*) e compromete a estabilidade estrutural dos biofilmes (Sidrim *et al.*, 2024). Esses compostos naturais se configuram como alternativas promissoras aos antibióticos convencionais, especialmente frente a microrganismos resistentes.

## Considerações finais

Os resultados obtidos destacam o uso de compostos naturais como uma estratégia promissora contra biofilmes bacterianos. A *houltuynia*, em especial, apresentou interações mais estáveis com as proteínas-alvo, reforçando seu potencial como agente antibiofilme e apontando para alternativas mais seguras e sustentáveis no controle de infecções persistentes.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Programa de Pós-Graduação em Produção Animal da - Universidade Federal de Minas Gerais pelo apoio e incentivo à realização deste trabalho.

## Referências

- CARRERA-SALINAS, A.; et al. *Staphylococcus aureus* surface protein G (SasG) allelic variants: correlation between biofilm formation and their prevalence in methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) clones. **Research in Microbiology**, v. 173, n. 3, abr. 2022.
- DAI, C.; et al. The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems. **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 3, fev. 2022.
- KHANUM, R.; et al. Lactoferrin modulates the biofilm formation and *bap* gene expression of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 69, n. 2, fev. 2023.
- OLIVEIRA, L. F.; et al. C. *In Silico* Method For Screening Major Compounds Of Essential Oil From *Syzygium Aromaticum* Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. **Journal of Pharmacy and Biological Sciences**, v. 20, abr. 2025.
- PEDERSEN, R. R.; et al. Biofilm Research in Bovine Mastitis. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, mai. 2021.
- SEKITA, Y.; et al. Antibiofilm and Anti-Inflammatory Activities of *Houttuynia cordata* Decoction for Oral Care. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, out. 2017.
- SIDRIM, J. J. C.; et al. Geraniol inhibits both planktonic cells and biofilms of the *Candida parapsilosis* species complex: Highlight for the improved efficacy of amphotericin B, caspofungin and fluconazole plus Geraniol. **Medical Mycology**, v. 62, n. 11, nov. 2024.
- TAVARES, A. M. F.; et al. Multidrug Resistance And Phenotypic Characterization Of Biofilm Formation By *Staphylococcus Aureus*: Contributions To Public Health. **Journal Of Humanities And Social Science**, v. 29, n. 11, nov. 2024.

**Tabela 1.** Predição de Pockets: Scores, Probabilidades e Coordenadas

PDB ID	Proteína	Probabilidade	Score	X	Y	Z
7C7R	Bap	0.102	3.04	154.5985	73.6275	25.2012
7SMH	SasG	0.671	12.42	-13.5473	-14.7461	29.9860

Fonte: Autores (2025).

**Tabela 2.** Docking entre proteínas de biofilme e compostos naturais

Proteína	Composto	Afinidade	Energia Total	Energia vdW	Energia Elec.
7C7R Bap	Curcumina	-7.889	27.459	-22.542	-22.492
	Geraniol	-6.811	-9.055	-11.885	-14.608
	Houttuynia	-6.717	-25.447	-9.237	-16.540
7SMH SasG	Curcumina	-9.025	33.352	-20.627	-18.944
	Geraniol	-7.031	-7.288	-9.528	-14.910
	Houttuynia	-7.266	-24.638	-14.373	-10.662

Fonte: Autores (2025).