

# **Modelagem multiobjetivo in silico de alvos de parede celular em Ceratobasidium theobromae**

## **Resumo**

A doença vassoura-de-bruxa da mandioca (CWBD), causada por *Ceratobasidium theobromae*, é uma ameaça emergente à segurança alimentar no Brasil e nas Américas. O presente estudo propõe uma metodologia in silico baseada em alvos exclusivos da parede celular do fungo (quitina-sintase e  $\beta$ -1,3-glucano-sintase) integrando modelagem 3D, biblioteca de ligantes teóricos, algoritmos genéticos, otimização Bayesiana e QSAR. Representações matemáticas analógicas (funções de Lyapunov, superfícies de energia potencial, teoria de Eyring) foram utilizadas como fundamentos de estabilidade. Resultados incluem checklist de alvos, mini-biblioteca inicial de ligantes e critérios Go/No-Go para triagem. Concluímos que a abordagem parede-first é promissora e pode orientar futuros estudos sob restrições regulatórias de contenção e quarentena.

## **1. Introdução**

A mandioca (*Manihot esculenta*) é um cultivo estratégico para segurança alimentar. Em 2023-2024 foi identificado nas Américas o fungo *Ceratobasidium theobromae*, agente causal da doença conhecida como vassoura-de-bruxa da mandioca (CWBD). O patógeno, previamente restrito à Ásia, coloniza o xilema da mandioca, levando a sintomas de encurtamento foliar, necrose vascular e morte de plantas. Até o momento, não há fungicidas ou métodos de controle comprovados. Neste contexto, propomos uma estratégia de modelagem computacional multiobjetivo focada em alvos exclusivos da parede celular.

## **2. Materiais e Métodos**

2.1 Seleção de alvos: A partir dos genomas CT2 (cacau) e LAO1 (mandioca), foram selecionados os alvos quitina-sintase (CHS),  $\beta$ -1,3-glucano-sintase (FKS),  $\alpha$ -1,3-glucano-sintase (AGS), além de enzimas auxiliares GEL/GAS e quitina-desacetilases (CDA).

2.2 Biblioteca teórica de ligantes: Inclui análogos de UDP-GlcNAc (nikkomicina, polioxina), echinocandinas/triterpenoides (ibrexafungerp) e biopolímeros catiônicos (quitosana/nanoquitosana).

2.3 Modelagem estrutural: Modelagem 3D dos alvos multipasse com refinamento em membrana, seguida de docking molecular e dinâmica molecular curta.

2.4 Otimização multiobjetivo: Algoritmos genéticos e otimização Bayesiana foram aplicados considerando afinidade, seletividade, propensão xilemática e propriedades fisicoquímicas.

2.5 Analogias matemáticas: Função de Lyapunov (teoria de redes de reação), superfícies de energia potencial (Born–Oppenheimer) e equação de Eyring (teoria do estado de transição) foram empregadas como referenciais de estabilidade.

## **3. Resultados e Discussão**

Foram compilados os alvos de parede celular de *C. theobromae* e estabelecida uma mini-biblioteca teórica de ligantes. Os algoritmos genéticos permitiram propor variantes moleculares com potencial maior de afinidade e seletividade. A analogia entre funções de Lyapunov e superfícies de energia mostrou-se útil para interpretar estabilidade dinâmica e molecular de forma unificada. O pipeline Go/No-Go proposto integra afinidade ( $\Delta G$ ), seletividade ( $\Delta \Delta G$ ), mobilidade xilemática (XyMove) e diversidade química (Tanimoto).

## **4. Conclusão**

A metodologia proposta, totalmente *in silico*, permite explorar racionalmente alvos de parede celular em *Ceratobasidium theobromae*. A integração de algoritmos de otimização, analogias matemáticas e modelagem molecular resulta em um quadro estratégico sólido. Entretanto, devido às restrições fitossanitárias e à ausência de validação experimental em campo, a recomendação prática imediata continua sendo o uso de material de plantio limpo e medidas de contenção/quarentena. Futuras pesquisas poderão validar os candidatos priorizados em ambiente controlado.

## Referências

- [1] Pardo et al. (2024). First report of cassava witches' broom disease and *Ceratobasidium theobromae* in the Americas.
- [2] Embrapa (2025). Programa Nacional de Prevenção e Controle da Vassoura-de-bruxa da Mandioca (PVBM).
- [3] Born, M. & Oppenheimer, R. (1927). Zur Quantentheorie der Moleküle.
- [4] Eyring, H. (1935). The activated complex in chemical reactions.
- [5] Feinberg, M. (2019). Foundations of Chemical Reaction Network Theory.