



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOFÍSICA E RADIOBIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - BACHARELADO

JULIANA ALVES MIRANDA

**Prospecção *in silico* de compostos com potencial farmacológico frente às
proteínas *FGFR2* e *FGFR3***

Recife
2025

JULIANA ALVES MIRANDA

**Prospecção *in silico* de compostos com potencial farmacológico frente às
proteínas *FGFR2* e *FGFR3***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Ciências
Biológicas – Bacharelado da Universidade
Federal de Pernambuco, como requisito
parcial para obtenção do título de
graduado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Dijanah Cota Machado

Coorientador: Prof. MSc. Wyndly Daniel Cardoso Gaião

Recife

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Miranda, Juliana Alves.

Prospecção in silico de compostos com potencial farmacológico frente às
proteínas FGFR2 e FGFR3 / Juliana Alves Miranda. - Recife, 2025.

51

Orientador(a): Dijanah Cota Machado

Coorientador(a): Wyndly Daniel Cardoso Gaião

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas - Bacharelado, 2025.

1. Ciências Biológicas. 2. Biofísica. I. Machado, Dijanah Cota . (Orientação).
II. Gaião, Wyndly Daniel Cardoso. (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

JULIANA ALVES MIRANDA

**Prospecção *in silico* de compostos com potencial farmacológico frente às
proteínas *FGFR2* e *FGFR3***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Ciências
Biológicas - Bacharelado da Universidade
Federal de Pernambuco, como requisito
parcial para obtenção do título de
graduado em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 11/03/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Dijanah Cota Machado (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Maria Teresa Jansem de Almeida Catanho
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Jaqueline de Azevedo Silva
Universidade Federal de Pernambuco

DEDICATÓRIA

Aos meus familiares, aos meus amigos, a todos os colegas do Laboratório de Biofísica das Membranas e Células-Tronco – Dr. Oleg Krasilnikov e a todos os professores que passaram pela minha vida. Dedico em especial à minha mãe Helena, às minhas avós Maria de Fátima (*In memoriam*), Alda (*In memoriam*) e a minha bisavó Helena (*In memoriam*), por nunca medirem esforços pela minha educação.

AGRADECIMENTOS

Por meio desse texto quero expressar minha gratidão à quem foi essencial na minha jornada acadêmica. Primeiramente agradeço a Deus por ter me sustentado, por ter aberto oportunidades, por sempre ser fiel comigo nesses anos. A minha Nossa Senhora por toda sua intercessão e amparo quando eu pedi.

Essa jornada não começou no ano em que iniciei minha jornada na Universidade, mas desde a minha preparação escolar. Agradeço aos meus pais Flávio e Helena, de forma fundamental a minha mãe Helena por sempre fazer vários esforços para garantir a minha boa educação. Agradeço a minha avó, Maria de Fátima (*In memoriam*), por sempre me incentivar a estudar de todas as formas que sempre pôde e ao meu avô José Amaro, pelo grande incentivo acadêmico para os meus estudos no Curso de Verão em Biofísica na Universidade Federal do Rio de Janeiro, e por sempre ser um exemplo de luta e perseverança na minha vida.

Agradeço de forma especial à minha bisavó Helena (*In memoriam*) por ser um exemplo de fé e luta para mim e meus familiares e a minha avó Alda, por ter sido minha grande incentivadora nos estudos de várias formas. Seus exemplos ficarão dentro de mim para sempre!

Também agradeço a todos os meus familiares, irmãos, tios, primos, que de uma forma ou de outra me incentivaram a estudar e a realizar meus sonhos.

Expresso também minha gratidão a todos os professores e mestres que passaram pela minha vida desde a época escolar, por escolherem a profissão do ensino e por deixarem uma marca. Agradeço de forma especial aos meus professores Rinaldo Alves e Suely Souza, de biologia e Luciana Lôbo de química da Escola de Referência em Ensino Médio - Professor Moacyr de Albuquerque, por me inspirarem a estudar Ciências Biológicas, e por acreditarem em mim nesse começo.

Agradeço também ao cursinho pré-Enem ESUDA, pela oportunidade da bolsa de estudos, onde pude crescer, estudar e me preparar melhor para o vestibular, conseguindo minha vaga.

Aos amigos e filhos do Movimento do Encontro de Jovens com Cristo (EJC), da Paróquia Nossa Senhora de Lourdes, por serem uma segunda família para mim, e por me entenderem quando era difícil conciliar a vida acadêmica e os serviços a mim atribuídos. Sempre será a minha casa!

Também externo minha gratidão aos vizinhos e amigos do meu bairro por sempre acreditarem, confiarem em mim e também de forma essencial, contribuírem com a minha formação.

A minha eterna amizade e gratidão também aos amigos especiais que estiveram comigo durante a graduação: Hemilly, Diogo, Allan, Marília, João Neto Hebert, Arthur, Nattan, Gabriel, Alef, Gerlayne, Kauê, Gabryela, Breno, João, Isabella e Victor Lucas, comigo desde o ensino fundamental a graduação, e tantos outros que estiveram juntos comigo nesses anos, que infelizmente não posso elencar todos, fazendo com que a universidade fosse um ambiente mais agradável.

Agradeço a todos do Espaço Ciência de Pernambuco pela oportunidade de monitoria, e a todos os colegas por, apesar de pouco tempo, serem essenciais na minha formação e por me incentivarem ainda mais a amar a ciência.

Para todos do projeto de extensão GAP - Prepara, por todo aprendizado durante o tempo que estive no projeto e ao Instituto de Biofísica IBCCF - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro pela oportunidade de fazer o Curso de Verão em Biofísica e poder aprender mais sobre a biofísica de forma geral. Foi oportunidade de vivenciar a biofísica para além do que aprendi nos livros, e poder conhecer um pouco da cidade do Rio de Janeiro. A todos, minha gratidão eterna.

A minha eterna gratidão a toda equipe do Laboratório de Biofísica das Membranas e Células-Tronco – Dr. Oleg Krasilnikov (LBMCT), ao Professor Cláudio Gabriel Rodrigues, por ter ministrado suas aulas de biofísica no meu primeiro período da faculdade de forma inspiradora e me fazer querer aprender mais o assunto. Agradeço por ter me aceito no laboratório desde o início. À Professora Márcia Bezerra da Silva, por ter me aceitado quando pedi para entrar no laboratório e por ter sido minha orientadora do estágio curricular e por toda ajuda durante a minha monitoria da cadeira de biofísica. Ao Professor Janilson José da Silva Júnior por toda ajuda para entender o assunto de atracamento molecular, principalmente para a execução dos experimentos para o Trabalho de conclusão de curso. Agradeço também a todos os colegas de laboratório nesses anos, como Túlio, Adja Maria, Arthur e Marcos por serem companheiros e sempre dividirem seu conhecimento comigo. Agradeço também ao colega Wyndly Daniel por toda ajuda durante esse tempo, por estar comigo durante o estágio curricular, por toda paciência e por ter aceitado ser meu coorientador do Trabalho de Conclusão de Curso. À Maria Isabel por me ensinar a

maior parte do assunto de atracamento molecular e por toda ajuda para poder descrever o assunto, sendo essencial para a minha formação.

Agradeço de forma especial à Professora Dijannah Cota Machado por desde o princípio ser inspiração quando ministrava as aulas práticas de biofísica, por todas as vezes que nos orientou nos treinamentos das aulas práticas, por ter aceitado ser minha orientadora para o Trabalho de Conclusão de Curso, além de todo ensino e paciência nesse período, minha gratidão eterna.

A todos os funcionários e professores do Departamento de Biofísica e Radiobiologia, em especial aos professores Isvânia Lopes, Thiago Salazar, Milton Marcelino, Helotonio Carvalho e Patrícia Farias por todo aprendizado no tempo o qual estive na monitoria da cadeira de biofísica.

Agradeço também às que compunham a minha Banca Avaliadora, Prof^a. Dr^a. Maria Teresa Janssem de Almeida Catanho e a Prof^a. Dr^a Jaqueline de Azevedo Silva pela honra de aceitar o convite.

A todos esses minha gratidão por terem feito parte da minha história, e a Universidade Federal de Pernambuco por ter me dado a honra de ser sua aluna. Sou fruto de cada um, amo todos.

“Apesar dos efeitos colaterais,
o amor ainda é o melhor remédio.”

(Miró da Muribeca)

RESUMO

A osteogênese é um processo regulado por Fatores de Crescimento de Fibroblastos (*FGFs*). Os receptores dos *FGFs* 2 e 3, *FGFR2* e *FGFR3*, respectivamente, são proteínas tirosina quinase envolvidas, principalmente, nas cascatas de sinalização RAS-RAF-MAPK e STAT1, regulando a proliferação e maturação celular. Mutações nos receptores *FGFR2* e *FGFR3* ocasionam o desenvolvimento de síndromes de cranioestenose como a de Crouzon, no caso da *FGFR2*, e acondroplasia no caso da *FGFR3*. Alguns trabalhos realizados mostraram ótima interação dos receptores *FGFR2* e *FGFR3* com os fármacos meclizina, erdafitinibe e infigratinibe, ainda sim, novos estudos, prospectando candidatos a fármacos, são fundamentais. Nesse contexto, moléculas de tiossemicarbazonas apresentam atividades antitumoral, antibacteriana, entre outras, além de atuar como inibidores da angiogênese. O atracamento molecular ou docking é uma ferramenta de estudo de simulação da interação ligante-proteína. O objetivo desse trabalho foi realizar análises *in silico* para avaliar a interação dos fármacos comerciais meclizina, erdafitinibe e infigratinibe, bem como de moléculas derivadas de tiossemicarbazonas (LT-75, LT-78 e LT-89), com os receptores *FGFR2* e *FGFR3*. As estruturas cristalográficas das proteínas foram obtidas no *Protein Data Bank*, sob os códigos 8stg para a *FGFR2* e 3grw para a *FGFR3*, e tratadas no programa Pymol para retirada de solvente e ligantes. As estruturas químicas da meclizina, erdafitinibe e infigratinibe foram obtidas no banco de dados *PubChem* e tratadas no Avogadro para geração da estrutura 3D e otimização energética no campo de força MMFF94s. As estruturas de LT-75, LT-78 e LT-89 foram desenhadas em 3D no programa MolView e otimizadas no Avogadro. O atracamento molecular foi realizado na plataforma DockThor e os resultados analisados no programa Discovery Studio Visualizer. Dos fármacos comerciais, erdafitinibe apresentou a melhor interação tanto com o receptor *FGFR2* quanto com o receptor *FGFR3*, apresentando valores de energia de afinidade de -10,137 kcal/mol (*FGFR2*) e -9,024 kcal/mol (*FGFR3*), bem como interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio e carga atrativa na formação do complexo erdafitinibe/receptor. Dos derivados de tiossemicarbazonas, o LT-78 obteve a melhor interação com ambos os receptores, apresentando valores de energia de afinidade de -8,805 kcal/mol (*FGFR2*) e -7,993 kcal/mol (*FGFR3*) e relevantes interações intermoleculares, exibindo quatro ligações de hidrogênio com o *FGFR2* e três ligações de hidrogênio e

duas ligações atrativas com o FGFR3, sugerindo a formação de um complexo LT-78/receptor forte. Desta forma, o derivado LT-78 pode ser um potencial candidato em estudos farmacológicos que envolvam doenças relacionadas a mutações nos receptores *FGFR2* e *FGFR3*.

Palavras-chave: Docking molecular; Fatores de Crescimento de Fibroblastos; Mutação; Prospecção farmacológica.

ABSTRACT

Osteogenesis is a process regulated by Fibroblast Growth Factors (*FGFs*). The receptors for *FGFs* 2 and 3, *FGFR2* and *FGFR3*, respectively, are tyrosine kinase proteins involved, mainly, in the RAS-RAF-MAPK and STAT1 signaling cascades, regulating cellular proliferation and maturation. Mutations in the *FGFR2* and *FGFR3* receptors lead to the development of craniosynostosis syndromes such as Crouzon syndrome in the case of *FGFR2*, and achondroplasia in the case of *FGFR3*. Some studies have shown a strong interaction of the *FGFR2* and *FGFR3* receptors with the drugs meclizine, erdafitinib, and infigratinib; however, further studies prospecting drug candidates are essential. In this context, thiosemicarbazone molecules exhibit antitumor, antibacterial, among other activities, in addition to acting as inhibitors of angiogenesis. Molecular docking is a simulation tool for studying ligand-protein interaction. The objective of this study was to perform *in silico* analyses to evaluate the interaction of the commercial drugs meclizine, erdafitinib and infigratinib, as well as thiosemicarbazone-derived molecules (LT-75, LT-78 and LT-89), with the *FGFR2* and *FGFR3* receptors. The crystallographic structures of the proteins were obtained in the *Protein* Data Bank, under the codes 8stg for *FGFR2* and 3grw for *FGFR3*, and treated in the Pymol program for solvent and ligand removal. The chemical structures of meclizine, erdafitinib and infigratinib were obtained from the PubChem database and treated at Avogadro for generation of the 3D structure and energy optimization in the MMFF94s force field. The structures of LT-75, LT-78 and LT-89 were designed in 3D in the MolView program and optimized in Avogadro. Molecular docking was performed on the DockThor platform and the results were analyzed in the Discovery Studio Visualizer program. Of the commercial drugs, erdafitinib showed the best interaction with both the *FGFR2* and *FGFR3* receptors, with affinity energy values of -10.137 kcal/mol (*FGFR2*) and -9.024 kcal/mol (*FGFR3*), as well as intermolecular interactions of the hydrogen bonding and attractive charge type in the formation of the erdafitinib/receptor complex. Of the thiosemicarbazone derivatives, LT-78 had the best interaction with both receptors, presenting affinity energy values of -8.805 kcal/mol (*FGFR2*) and -7.993 kcal/mol (*FGFR3*) and relevant intermolecular interactions, exhibiting four hydrogen bonds with *FGFR2* and three hydrogen bonds and two attractive bonds with *FGFR3*, suggesting the formation of a strong LT-78/receptor complex. Thus, the LT-78 derivative may be a potential candidate in

pharmacological studies involving diseases related to mutations in *FGFR2* and *FGFR3* receptors.

Keywords: Molecular docking; Fibroblast Growth Factors; Mutation; Pharmacological prospecting.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
2.1. Osteogênese.....	16
2.2. Proteínas da família <i>FGFR</i>	17
2.3. Sinalização <i>FGF/FGFR</i>	18
2.4. Mutações nos receptores <i>FGFR2</i> e <i>FGFR3</i>	19
2.4.1. <i>FGFR2</i>	20
2.4.2 <i>FGFR3</i>	21
2.5. Tratamento.....	21
2.6. Tiossemicarbazonas.....	22
2.6.1 <i>Atividade biológica das tiossemicarbazonas</i>	23
2.7. Atracamento Molecular.....	24
2.8. Interações Intermoleculares.....	25
3. OBJETIVOS.....	26
3.1. Objetivo Geral.....	26
3.2. Objetivos Específicos.....	26
4. METODOLOGIA.....	27
4.1. Proteínas.....	27
4.2. Moléculas ligantes.....	27
4.2.1. <i>Meclizina, erdafitinibe e infigratinibe</i>	27
4.2.2. <i>Derivados de tiossemicarbazonas</i>	28
4.3 Atracamento molecular.....	28
4.4 Análise dos resultados.....	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1. Atracamento molecular dos receptores com erdafitinibe, infigratinibe e meclizina.....	30
5.2 Atracamento molecular dos receptores com os derivados de tiossemicarbazonas.....	36
6. CONCLUSÃO.....	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

A osteogênese humana é o processo de formação dos ossos humanos a partir de um tecido cartilaginoso, que foi formado previamente, na condrogênese humana. Na condrogênese, o tecido cartilaginoso deriva de células-tronco mesenquimais chamadas condroblastos, que produzem fibras colágenas e formam uma matriz da cartilagem. Desenvolvendo a matriz no tecido, essas células circundam e nutrem a cartilagem, formando os condrócitos e osteócitos. Assim, a ossificação intramembranosa forma os ossos chatos e a ossificação endocondral forma os ossos curtos e longos. Com isso, a osteogênese é um processo fundamental para a estruturação óssea e vida humana (Gartner, 2020).

A família de receptores de fatores de crescimento de fibroblastos, do inglês *fibroblast growth factor receptors (FGFRs)*, é constituída pelas proteínas receptoras de condrócitos, como a *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* e *FGFR4*. Os receptores possuem uma região extracelular, formada por três domínios de imunoglobulinas, uma região de membrana hidrofóbica e uma região citoplasmática tirosina quinase (Dai et al., 2019).

A porção extracelular se liga, então, aos fatores de crescimento de fibroblastos, formando, assim, uma cascata de sinalização pela atividade tirosina quinase. As principais vias de sinalização envolvidas nesse processo são a do PI3K/AKT, STAT e RAS/MAPK 2. A integridade dessas vias de sinalização requer uma regulação extremamente rigorosa da atividade dos fatores de crescimento de fibroblastos (*FGF*) e da especificidade do receptor (Ornitz e Itoh, 2015).

Nesse processo, mutações ativadoras do *FGFR2*, ou seja, alterações no material genético que causam hiperexpressão, resultam em várias síndromes de cranioestenose como Crouzon, Apert e Pfeiffer (Azoury et al., 2017). Do ponto de vista fenotípico, tais síndromes representam a forma mais branda das doenças associadas ao receptor *FGFR2*. Por exemplo, alterações nucleotídicas gerando substituições de aminoácidos (c.1030G > C (Ala344Pro)) no gene *FGFR2* no cromossomo 10q25–q26 levam ao fenótipo de Crouzon (Al-Namnam et al., 2019).

Já a Acondroplasia é a forma mais comum do nanismo esquelético, na qual os indivíduos afetados apresentam encurtamento dos membros. É causada por uma mutação de ganho de função do receptor *FGFR3*, na posição 1138, com glicina substituído por arginina, ocorrendo de forma autossômica dominante (Legare, 2022).

A mutação ocasiona a ossificação endocondral dificultada, necessitando de tratamento e acompanhamento constantes (Savarirayan et al., 2021). Sua incidência estimada é de 1:25.000 nascidos vivos e sua prevalência é de 1-9:100.000, sendo, assim, rara (Maia Filho et al., 2022).

O diagnóstico é de acordo com suas características clínicas e radiológicas, podendo ter estudo molecular, que evidencia a mutação do gene *FGFR3*. Se houver suspeita diagnóstica ou um dos pais seja portador, pode ser realizado o teste de DNA fetal para a mutação do *FGFR3* (Maia Filho et al., 2022).

Portanto, síndromes de cranioestenose e acondroplasia são doenças com origem genética semelhante, porém mais estudos sobre seu surgimento e características ainda são necessários. Alguns estudos já realizados apresentaram ótima interação dos receptores *FGFR2* e *FGFR3* com os fármacos Meclizina, Erdafitinibe e Infigratinibe (Matsushita et al., 2023).

A busca de novas moléculas candidatas a fármacos é essencial, neste contexto, moléculas de tiossemicarbazonas apresentam estrutura versátil (Cunha et al., 2011) e possuem comprovadas atividades antitumoral (Feun et al., 2002), antibacteriana (Kasuga et al., 2003), antiviral (Teitz et al., 1994), antiprotozoária (Bharti, 2002), sendo assim de importância inibitória eficaz.

Diante disso, conclui-se que técnicas computacionais, como o atracamento molecular, são importantes ferramentas de estudo da interação ligante/receptor, visto que pode estimar as interações intermoleculares, os modos de ligação e as energias envolvidas, diminuindo custos operacionais, dando robustez e suporte aos dados analisados (Batista et al., 2021).

Assim, o intuito desse trabalho é realizar análises *in silico* para avaliar a interação dos fármacos meclizina, erdafitinibe e infigratinibe, bem como de moléculas com potencial farmacológico, derivadas de tiossemicarbazonas (LT-75, LT-78 e LT-89), com os receptores *FGFR2* e *FGFR3*.

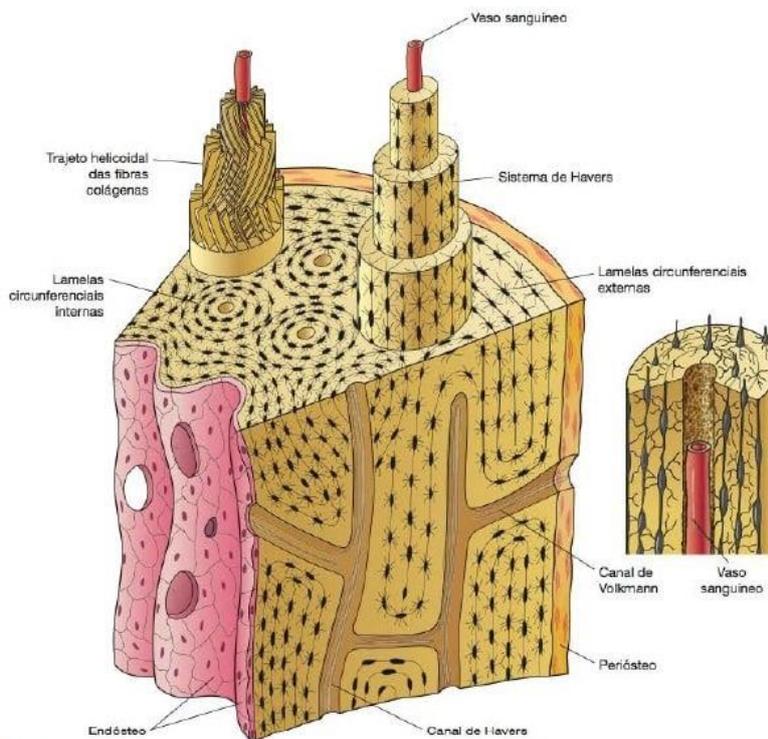
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Osteogênese

A osteogênese é um processo complexo que envolve a formação de tecido ósseo, regulado por uma variedade de fatores de crescimento e hormônios (Gartner, 2020). Estudos têm demonstrado que a osteogênese é influenciada pela interação entre as células ósseas e o microambiente ósseo, incluindo a matriz extracelular e as células imunes (Pacifici, 2016).

Além disso, a osteogênese também é afetada por fatores genéticos e mutações, como as que ocorrem nos genes que codificam os receptores de fatores de crescimento, como o *FGFR2* e o *FGFR3*, podem desregular a mesma (Turner, 2018). A compreensão desses mecanismos é de suma importância para o desenvolvimento de novas terapias para doenças ósseas, como a osteoporose e a osteogênese imperfeita, e no caso desse trabalho, síndromes de cranioestenose e acondroplasia. Como pode ser observado a seguir (figura 1), o tecido ósseo é formado por diversas camadas, cada uma com características e funções específicas.

Figura 1. Representação do tecido ósseo.



Fonte: Junqueira e Carneiro (2017).

2.2. Proteínas da família *FGFR*

Existem diversos tipos de fatores de crescimento, que são denominados de acordo com o tipo de tecido em que seus receptores são expressos. A família de fatores de crescimento do fibroblasto (*FGF*) é formada por 22 proteínas estruturalmente relacionadas. As respostas biológicas de *FGF* são mediadas por quatro receptores tirosina quinase (*FGFR1-4*) (Silva et al., 2009).

Os receptores dos fatores de crescimento de fibroblastos (Quadro 1) possuem uma região extracelular formada por três domínios de imunoglobulinas (D1, D2 e D3): uma região de membrana hidrofóbica e uma região tirosina quinase. (Liu et al., 2023). Em particular, D1 e D2 estão ligados por uma sequência de sete a oito aminoácidos ricos em glutamato, aspartato e serina, que é conhecida como caixa de ácido (AB). D1 e AB desempenham um papel fundamental na auto-inibição do *FGFR* (Kalinina et al., 2012).

Quadro 1. Localizações cromossômicas dos genes *FGFRs* em humanos.

Gene	Localização	Proteína
<i>FGFR1</i>	8p12	FGFR1b
		FGFR1c
<i>FGFR2</i>	10q26.12	FGFR2b
		FGFR2c
<i>FGFR3</i>	4p16.3	FGFR3b
		FGFR3c
<i>FGFR4</i>	5q35.2	FGFR4

Legenda: quatro genes *FGFR* são identificados em vertebrados, incluindo humanos, camundongos e peixes-zebra. Eles são distribuídos por todo o genoma, o que indica que foram derivados de um gene ancestral comum por duas ondas sucessivas de duplicação de genoma dentro da linhagem cordada.

Fonte: adaptado de Itoh e Ornitz (2004).

A região extracelular desses receptores interage com os fatores de crescimento de fibroblastos (*FGFs*), formando uma cascata de sinalização pela atividade tirosina quinase. Nesse processo, as principais vias de sinalização ativadas

são as PI3K/AKT, STAT e RAS/MAPK 2. Os fatores de crescimento de fibroblastos sinalizam direcionalmente e reciprocamente através dos limites epitélio-mesenquimais com especificidade do receptor (Ornitz e Itoh, 2001).

Vale enfatizar que os receptores tirosina quinase (RTKs) são receptores transmembrana com domínios citoplasmáticos de tirosina quinase que transduzem sinais extracelulares para várias cascatas de sinalização, como RAS-ERK, PI3K-AKT, IP3-Ca²⁺ e DAG-PKC (Kato, 2016).

2.3. Sinalização *FGF/FGFR*

Os *FGFs* estão envolvidos em várias funções biológicas, especificamente na migração celular, diferenciação, angiogênese e cicatrização de feridas (Turner e Grose, 2010). A sinalização acontece pela ligação com os *FGFRs*, regulando os processos de crescimento celular, controlando, assim, a modelagem do mesoderma no embrião inicial ao longo do desenvolvimento de múltiplos sistemas orgânicos (Yun et al., 2010).

A sinalização *FGF/FGFR* atua no desenvolvimento ósseo e na homeostase, regulando a diferenciação de células mesenquimais. Mutações em três membros da família *FGFR* (*FGFR1*, *FGFR2* e *FGFR3*) resultam em sinalização desregulada do *FGF* e fechamento prematuro da sutura (Azoury et al., 2017).

A ligação de ligantes *FGFs* com a heparina ao domínio extracelular do *FGFR3* induz a dimerização e justaposição desses receptores para iniciar a transfosforilação sequencial (Ornitz et al., 2015). Após a formação dos dímeros, o domínio tirosina cinase I fosforila o domínio de tirosina cinase II do outro receptor, promovendo a ativação de uma cascata de sinalização (Park et al., 2022).

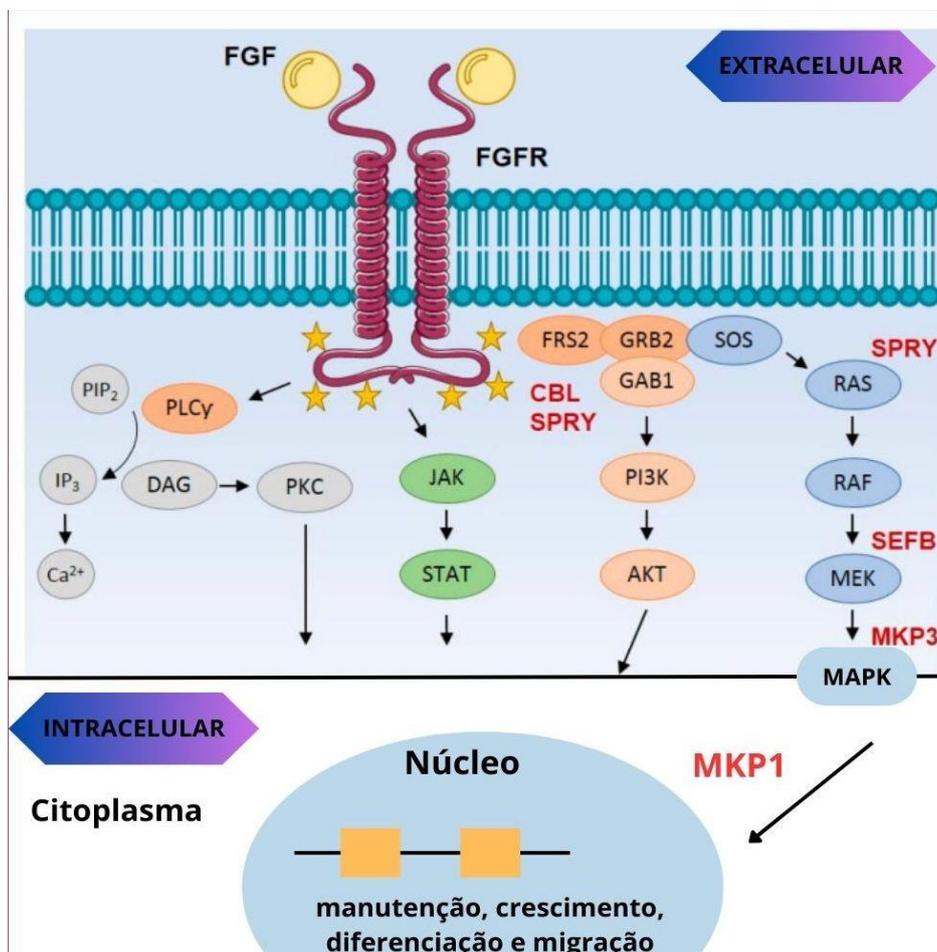
A sinalização *FGF/FGFR* é rigidamente regulada pelas expressões de *FGFs*, *FGFRs* e cofator de sulfato heparina (Belov e Mohammadi, 2013). A distribuição tecidual diversa e vários níveis de expressão de componentes de sinalização, o que influencia a função da sinalização *FGF/FGFR*, afeta o desenvolvimento tecidual, a manutenção e a patogênese da doença (Ornitz e Itoh, 2015).

Assim, os ligantes *FGFs* extracelulares ativam a sinalização de *FGFR* através da formação de dímeros de *FGFR* (Figura 2), que é auxiliada por proteoglicanos de sulfato de heparina e mediada pela interação ligante/receptor.

Apesar de nem todos os mecanismos serem bem conhecidos, sabe-se que a mutação G380R leva à estabilização dos dímeros de *FGFR3* independente de ligante

via ligações de hidrogênio formadas entre as cadeias laterais dos dois resíduos de arginina (Hurley, Marie e Florkiewicz, 2002).

Figura 2. Esquema da via de sinalização *FGF/FGFR*.



Legenda: a ativação do *FGFR* leva à formação de dois complexos que ativam vias de sinalização importantes onde a *FRS2-GRB2-SOS* ativa a via *MAPK*, que controla crescimento, diferenciação e metabolismo e a *FRS2-GRB2-GAB1* ativa a via *PI3K/AKT*, que controla sobrevivência celular, crescimento e migração. Essas vias são reguladas por outras proteínas e desempenham papéis importantes em processos celulares.

Fonte: adaptado de Pacini et al. (2021).

2.4. Mutações nos receptores *FGFR2* e *FGFR3*

Nos condrócitos, a ativação de *FGFR3* provoca uma ativação *ERK* prolongada com duração de até 24 horas. Acredita-se que o único resultado inibitório de crescimento da ativação de *FGFR3* observado em condrócitos reside na capacidade de manter a ativação prolongada de *ERK*, deixando o receptor hiperativo. O

mecanismo molecular subjacente a esse recurso é desconhecido (Dardenne et al., 2023).

Mutações ativadoras heterozigotas do *FGFR2* resultam em várias síndromes de cranioestenose, como Crouzon, Apert, Pfeiffer, entre outras. Enquanto a maioria das mutações no *FGFR2* localiza-se em dois éxons que codificam o domínio IgIII extracelular (IIIa/éxon 8 e IIIc/éxon 10), mutações foram identificadas em éxons que codificam a região tirosina quinase (éxons 3, 5, 14, 15, 16 e 17) e no éxon 11, que codifica o domínio transmembrana, bem como os domínios Igl e IgII (Azoury et al., 2017).

Do ponto de vista fenotípico, síndromes de cranioestenose representam a forma mais branda das doenças associadas ao receptor *FGFR2*. Alterações nucleotídicas causando substituições de aminoácidos (c.1030G > C (Ala344Pro)) no gene *FGFR2* no cromossomo 10q25–q26 levam ao fenótipo de crouzon. Aproximadamente 95% de 50 mutações diferentes de casos de síndromes de cranioestenose apresentaram mutações em apenas dois exons do gene imunoglobulin-like III (IgIII) [IgIIIa (8) e domínios IgIIIc (10)] que codificam o domínio IgIII extracelular da proteína (Al-Namnam et al., 2019).

2.4.1. *FGFR2*

O *FGFR2* (Receptor de Fator de Crescimento de Fibroblastos 2) é um gene que codifica uma proteína importante para o desenvolvimento e crescimento de tecidos. Mutações no *FGFR2* podem levar a várias síndromes genéticas, incluindo a Síndrome de Crouzon, Síndrome de Apert, Síndrome de Pfeiffer e Síndrome de Jackson-Weiss (Ornitz e Marie, 2015). Essas síndromes são caracterizadas por anomalias craniofaciais, incluindo cranioestenose, hipertelorismo e deformidades nasais e auriculares. Além disso, algumas dessas síndromes também podem apresentar anomalias esqueléticas e problemas de crescimento (Mao et al., 2020).

2.4.2 *FGFR3*

A mutação no gene *FGFR3* pode levar a uma variedade de consequências, incluindo a acondroplasia, a forma mais comum de nanismo, que é caracterizada por uma redução significativa da estatura e anomalias craniofaciais (Hecht et al., 2015). Além disso, a mutação no *FGFR3* também pode levar a displasia espondilo epifisária

congenita, uma doença óssea que afeta a formação das vértebras e das epífises (Chae et al., 2016). Outras consequências da mutação no *FGFR3* incluem problemas respiratórios, como apneia do sono e insuficiência respiratória (Yassuda et al., 2024), bem como um aumento do risco de desenvolver câncer urotelial (Ascione et al., 2023). Além disso, a mutação no *FGFR3* também pode levar a anomalias craniofaciais (Guimarães et al., 2023).

2.5. Tratamento

A busca por inibidores da interação entre os receptores dos fatores de crescimento de fibroblastos é de grande importância haja vista a variedade de consequências que essa ligação pode ocasionar, em casos de mutação (Eswarakumar et al., 2005).

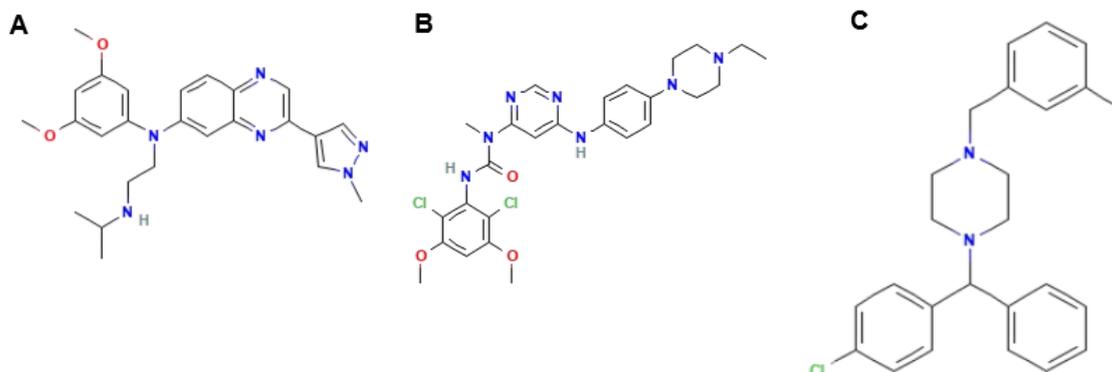
Atualmente, os fármacos erdafitinibe, infigratinibe e meclizina (Figura 3) são utilizados no tratamento de doenças relacionadas a mutações no *FGFR2* e *FGFR3*. O erdafitinibe é um eficaz inibidor da tirosina quinase dos receptores *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* e *FGFR4*. Ele apresentou atividade antitumoral em modelos pré-clínicos de diferentes tumores sólidos (Subbiah e Verstovsek, 2023). A ligação do erdafitinibe com os receptores *FGFR2* e *FGFR3* inibe a atividade dos FGFs e vale destacar que o erdafitinibe é o primeiro inibidor de *FGFR* aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso na terapia de pacientes com carcinoma urotelial metastático e câncer de bexiga metastático, com alterações genéticas suscetíveis de *FGFR3* ou *FGFR2* (Li et al., 2023).

A infigratinibe também é um inibidor tirosina quinase que possui como alvo os receptores do fator de crescimento de fibroblastos *FGFR1*, *FGFR2* e *FGFR3*. Infigratinibe é um medicamento reversível, não inibidor competitivo de todos os quatro subtipos de *FGFRs*, bloqueando a sinalização e inibindo a proliferação celular em casos de mutação (Kang., 2021). Estudos sugerem também que o infigratinibe apresenta potencial terapêutico no tratamento de crianças com acondroplasia (Komla-Ebri et al., 2016), sendo, dessa forma, de grande interesse para novos estudos.

Já a meclizina é um fármaco que possui ação ao diminuir os efeitos da sinalização do receptor *FGFR3*, melhorando assim o crescimento ósseo (Matsushita et al., 2013). Estudos demonstraram que a meclizina reduziu a atividade da cascata enzimática mais relevante associada à sinalização do *FGFR3* em condrócitos, a da

proteína-quinase ativada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) (Matsushita et al., 2013).

Figura 3. Estrutura química do (A) Erdafitinibe, (B) Infigratinibe e (C) Meclizina.



Fonte: PubChem.

2.6. Tiossemicarbazonas

Várias moléculas com atividade biológica possuem compostos heterocíclicos, a presença de heteroátomos na sua estrutura pode propiciar uma especificidade preferencial em sistemas biológicos. As tiossemicarbazonas, conhecidas por possuírem a fórmula geral $R_1R_2C=N-NH-C=S-NR_3R_4$ (Gaber et al., 2021), são compostos de considerável interesse científico, devido às suas importantes propriedades químicas e biológicas, tais como antitumoral (Feun et al., 2002), antibacteriana (Kasuga et al., 2003), antiviral (Teitz et al., 1994), antiprotozoária (Bharti et al., 2002), entre outras.

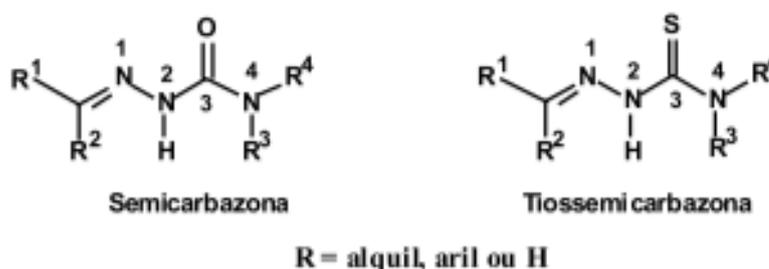
Além disso, são muito empregadas como intermediárias na síntese orgânica de importantes heterocíclicos, como por exemplo os tiazóis, tendo, do ponto de vista sintético, como característica principal sua versatilidade de obtenção, e sua aplicação como intermediários de muitos núcleos importantes (Tenório et al., 2005).

De forma simples, sua característica principal é a versatilidade de obtenção, além da ampla aplicação como intermediários de muitos núcleos importantes. Em geral, elas apresentam baixo custo de síntese, além de grande economia de átomos, pois, com exceção da água que é liberada na sua síntese, todos os outros átomos dos compostos reagentes estarão presentes na molécula final. Sendo, assim,

substâncias de fácil estocagem, não necessitando de armazenagem especial (Tenório et al., 2005).

São substâncias com estruturas análogas às semicarbazonas, diferenciando-se apenas pela substituição do oxigênio por um enxofre (Figura 4). A classe de compostos desperta grande interesse em função de recentes descobertas farmacológicas, inclusive com potencial aplicação no combate a doenças negligenciadas como a tuberculose. A principal justificativa da sua atividade biológica está diretamente ligada a sua estrutura, pois a presença de átomos de N e S do tipo sp² confere-lhes deslocalização eletrônica direcionada para estes átomos, permitindo a coordenação com metais de transição (Cunha et al., 2011).

Figura 4. Estrutura química geral das Semicarbazonas e Tiossemicarbazonas.



Fonte: retirado de Beraldo (2004).

Vale ressaltar também que as tiossemicarbazonas e as semicarbazonas também demonstram atividade como inibidores de enzimas por meio da complexação de metais endógenos ou por reações redox com interações com o DNA e da inibição da síntese de DNA. Alterações na enzima ribonucleosídeo difosfato redutase, podem alterar a velocidade de mutação das células (Beraldo, 2004 e Finch et al., 2000). Assim, dada sua devida importância, os derivados de tiossemicarbazonas LT-75, LT-78 e LT-89, foram objeto de estudo deste trabalho, com o intuito de avaliar, computacionalmente, suas interações com os receptores *FGFR2* e *FGFR3*.

2.6.1 Atividade biológica das tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas são uma classe de compostos orgânicos que têm demonstrado atividade inibitória contra uma variedade de alvos biológicos. Estudos têm mostrado que as tiossemicarbazonas podem inibir a proliferação de células

cancerosas (Silva, 2017), como também apresentam atividade antibacteriana e antifúngica (Silva, 2016). Além disso, outro exemplo é que atividade inibitória das tiossemicarbazonas também está relacionada à inibição do crescimento e reprodução da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que causa a tuberculose (Neres, 2021).

2.7. Atracamento molecular

O atracamento molecular, também conhecido como docking molecular, é uma técnica computacional utilizada na simulação do complexo proteína/ligante. A mesma serve para prever como se dará as interações do ligante no alvo e no cálculo da energia potencial do complexo proteína/ligante (Verli, 2014). Esta técnica se baseia no modelo chave/fechadura, sendo a abordagem focada em simular o encaixe entre duas moléculas (Santos, 2021).

Para a simulação de atracamento, inicialmente, avalia-se o espaço conformacional disponível para o ligante e então obter valores referentes à afinidade de ligação. É importante destacar que os algoritmos diferem no peso dado a interações não covalentes específicas e/ou parâmetros entrópicos, produzindo vários resultados para o mesmo banco de dados de ligantes no mesmo alvo. Assim, também vale enfatizar que esse processo também apresenta dificuldades, podendo destacar três principais limitações da técnica que são: 1) a incapacidade de modelar com precisão o solvente; 2) a entropia; e 3) a flexibilidade do alvo (Lohning et al., 2017).

Sobre a questão da entropia, a formação do complexo ligante/receptor depende da entropia e entalpia. O efeito hidrofóbico afeta a entropia do solvente, desse modo a região sofre dessolvatação e mais moléculas de água são liberadas, aumentando a entropia. Do mesmo modo, na formação do complexo alguns graus de liberdade são perdidos para ter maior estabilização do mesmo, e há diminuição na entropia conformacional (Magalhães, 2006).

Já em relação à flexibilidade do alvo, vários programas de atracamento disponíveis podem ser utilizados para ajustar o ligante em uma região definida do alvo, sendo um sítio ativo ou uma cavidade de interesse. Eles combinam e otimizam variáveis como complementaridade estérica, hidrofóbica e eletrostática, e estimam a afinidade de ligação através de uma função da pontuação (Sethi, 2019).

O atracamento molecular, dessa forma, é uma ferramenta fundamental para estudos farmacológicos, pois permite a previsão da interação entre moléculas de

fármacos e alvos biológicos. Pode-se identificar moléculas com potencial terapêutico e a otimização da sua estrutura química para melhorar a sua eficácia e reduzir efeitos colaterais (Leão, 2022).

Além disso, o atracamento molecular também pode ser utilizado para prever a resistência a fármacos e desenvolver estratégias para superá-la. Portanto, o atracamento molecular é uma ferramenta essencial para o desenvolvimento de novos fármacos e para a melhoria da eficácia dos fármacos existentes (Oliveira, 2016).

2.8. Interações Intermoleculares

As interações intermoleculares desempenham um papel fundamental na avaliação da interação ligante/receptor, pois permitem entender como as moléculas se reconhecem e se ligam umas às outras (Junqueira e Maximiano, 2020). A análise das interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, é essencial para prever a afinidade e a especificidade da ligação entre o ligante e o receptor (Silva, 2024). Portanto, a compreensão de tais interações é crucial para o desenvolvimento de novos fármacos e alternativas terapêuticas.

Um exemplo simples são as ligações de hidrogênio que podem ser do tipo ligação de hidrogênio convencional (considerada a interação intermolecular mais forte dentre todas), ligação de hidrogênio carbono-hidrogênio (mais fraca que a convencional), ligação de hidrogênio do tipo π -doador e ponte salina. Ligação de hidrogênio convencional ocorre entre um átomo doador de ligação de hidrogênio e um átomo receptor. Átomos de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre são considerados átomos doadores de ligação de hidrogênio convencional e os átomos de hidrogênio são considerados doadores se estiverem ligados a esses átomos (Arunan et al., 2011; Gómez-Jeria et al., 2020).

Outro fator importante são as interações eletrostáticas, de suma importância para a visualização das interações intermoleculares no geral. Como exemplo há interação por carga atrativa, ponte salina sem ligação de hidrogênio, interações π -cátion e π -ânion. Interação por carga atrativa ocorre entre átomos que possuem cargas formais opostas, inteiras ou fracionárias, e que estão dentro da distância máxima de carga-carga de 5,6 Å (Biovia, 2016).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

Avaliar as interações intermoleculares entre as proteínas receptoras *FGFR2* e *FGFR3* com fármacos comerciais e derivados de tiossemicarbazonas.

3.2. Objetivos Específicos

- Realizar o atracamento molecular dos fármacos comerciais Erdafitinibe, Infigratinibe e Meclizina com os receptores FGFR2 e FGFR3.
- Realizar o atracamento molecular dos derivados de tiossemicarbazonas LT-75, LT-78 e LT-89 com os receptores FGFR2 e FGFR3.
- Analisar as energias de interação e os modos de ligação do complexo proteína-ligantes.
- Analisar as interações intermoleculares envolvidas no complexo proteína-ligantes.

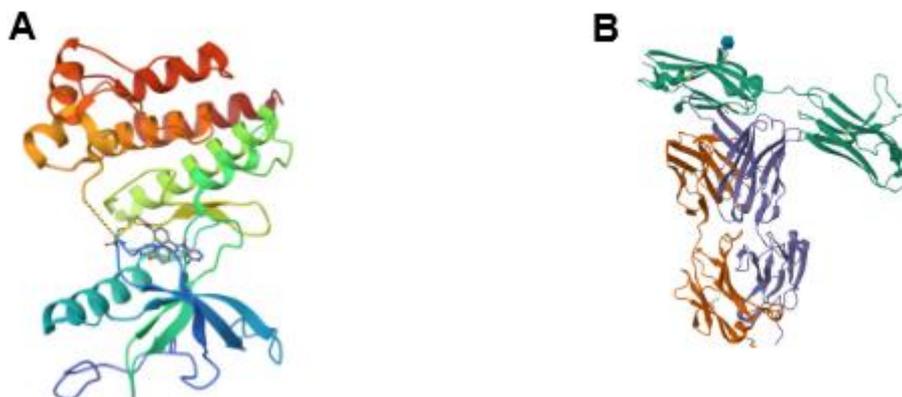
4. METODOLOGIA

A metodologia empregada neste trabalho envolveu o uso da técnica de atracamento molecular, a qual é uma metodologia *in silico* que fornece o prognóstico dos modos de ligação moléculas ao interagirem com um sítio receptor (Barreiro e Fraga, 2014).

4.1. Proteínas

As estruturas cristalográficas das proteínas *FGFR2* e *FGFR3* foram obtidas no *Protein Data Bank* (PDB), sob os códigos 8stg para a *FGFR2* (Figura 5A) e 3grw para a *FGFR3* (Figura 5B). As mesmas foram tratadas no programa Pymol, removendo estruturas de outras proteínas que estavam acopladas, ligantes e solventes, deixando-as em melhor estado para a simulação do atracamento.

Figura 5. Estrutura cristalográfica do (A) *FGFR2* e do (B) *FGFR3*.



Fonte: PDB.

4.2. Moléculas ligantes

4.2.1. Meclizina, erdafitinibe e infigratinibe

As estruturas químicas dos fármacos comerciais meclizina, erdafitinibe e infigratinibe foram obtidas no banco de dados *PubChem* no formato 2D. Após a obtenção, elas foram submetidas ao programa Avogadro e posteriormente convertidas em formato 3D. Nessa fase, as estruturas passaram por um processo de

otimização energética da estrutura, ou seja, uma minimização de energia, aplicando o campo de força MMFF94s, para melhor simulação do atracamento.

4.2.2. Derivados de tiossemicarbazonas

As estruturas químicas dos derivados de tiossemicarbazonas LQIT/LT-75, LQIT/LT-78 e LQIT/LT-89 foram gentilmente cedidas pela Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Alves de Lima do Laboratório de Química e Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco.

A partir das estruturas químicas, foram desenhadas as estruturas tridimensionais (3D) dos derivados utilizando o programa MolView. Em seguida, as estruturas 3D foram otimizadas no programa Avogadro, aplicando o campo de força MMFF94s.

4.3. Atracamento Molecular

O atracamento molecular foi realizado na plataforma DockThor, a qual é uma plataforma nacional, desenvolvida pelo Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), que gera simulações de interação entre proteínas e ligantes gerando valores de energia de interação, bem como os tipos de interações intermoleculares envolvidos na formação do complexo proteína-ligante (Leão, 2022). Esta plataforma utiliza um algoritmo genético não-geracional, denominado “de estado estacionário”, ou seja, somente as conformações com aptidão irão sofrer mutação e reprodução cruzada para gerar a próxima população (Biazus, 2015).

As coordenadas do centro da caixa de simulação (*grid center*) são números indicadores da região de melhor atracamento, ou seja, a posição a ser realizada a simulação no Dockthor. A caixa tem as coordenadas de orientação X, Y e Z. As coordenadas de origem (X, Y e Z) servem para determinar a localização central de uma área de análise, geralmente do sítio de ação de uma proteína (Batista et al., 2022).

Se define a localização da caixa como a região de maior afinidade (sítio de ligação). As coordenadas das proteínas foram estabelecidas por meio do programa *Visual Molecular Dynamics* (VMD), as quais são:

- *FGFR2*: X= -27,648; Y= 27,175; Z= 28,796.
- *FGFR3*: X= 49,839; Y= 14,911; Z= -33,061.

As simulações de atracamento das proteínas *FGFR2* e *FGFR3* com as moléculas-ligantes de erdafitinibe, infigratinibe, meclizina e os derivados de tiossemicarbazonas (LT-75, LT-78 e LT-89) foram realizadas seguindo os seguintes parâmetros: adição de hidrogênio, sem adição de cofatores, tamanho da caixa 24x24x24, discretização 0,25, e aplicando os valores de coordenadas para posicionamento da caixa de simulação, mencionadas acima.

4.4 Análise dos resultados

Para a análise dos resultados, foi utilizado o programa *Discovery Studio Visualizer* para obtenção das representações gráficas 3D do atracamento molecular do complexo receptor-ligante, bem com os diagramas 2D das interações intermoleculares envolvidas na formação do complexo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Atracamento molecular dos receptores com erdafitinibe, infigratinibe e meclizina

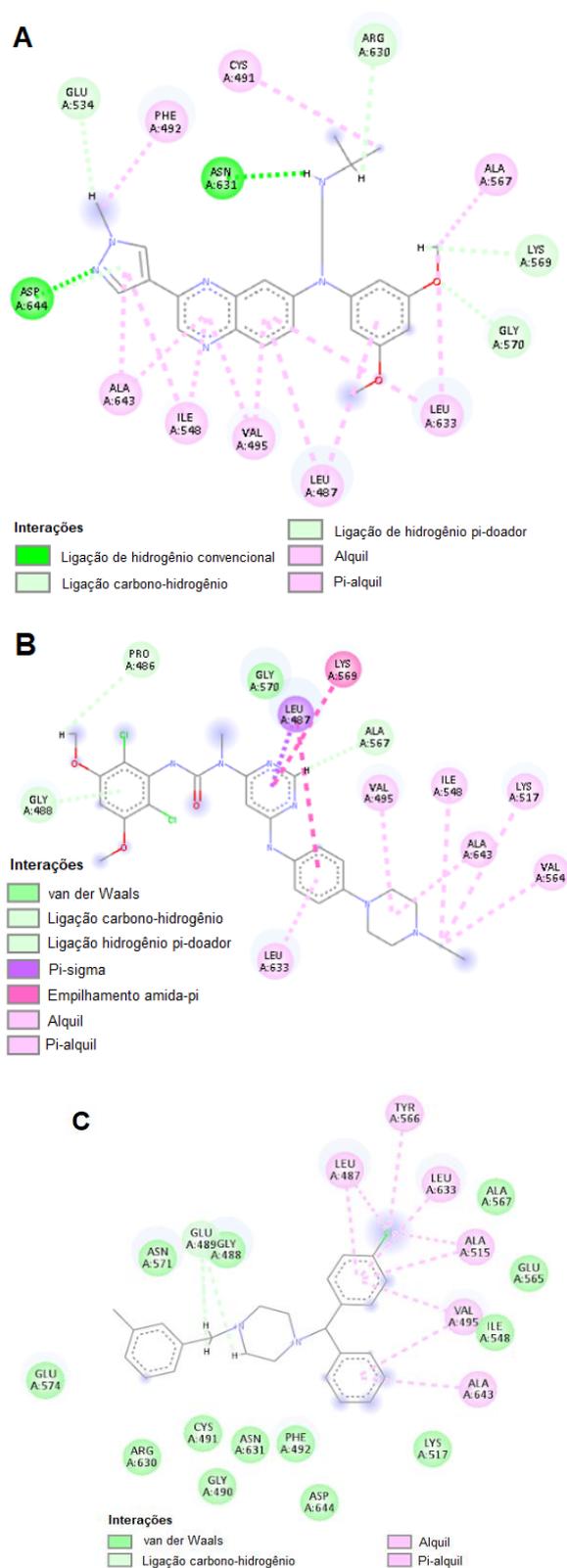
Os valores das energias de interação e energia total, apresentados na simulação de atracamento molecular entre o receptor *FGFR2* e os fármacos comerciais erdafitinibe, infigratinibe, meclizina. (Tabela 1), bem como das interações intermoleculares (Figura 6), podem ser observadas a seguir:

Tabela 1. Valores de Energia de afinidade e Energia total do complexo receptor *FGFR2* e fármacos comerciais.

Molécula	Energia de afinidade (kcal/mol)	Energia total (kcal/mol)
<i>Erdafitinibe</i>	-10,137	60,835
<i>Infigratinibe</i>	-9,391	65,503
<i>Meclizina</i>	-9,240	125,429

Fonte: autoria própria (2025).

Figura 6. Interações intermoleculares entre o receptor *FGFR2* e os fármacos comerciais (A) Erdafitinibe, (B) Infigratinibe e (C) Meclizina.



Fonte: autoria própria (2025).

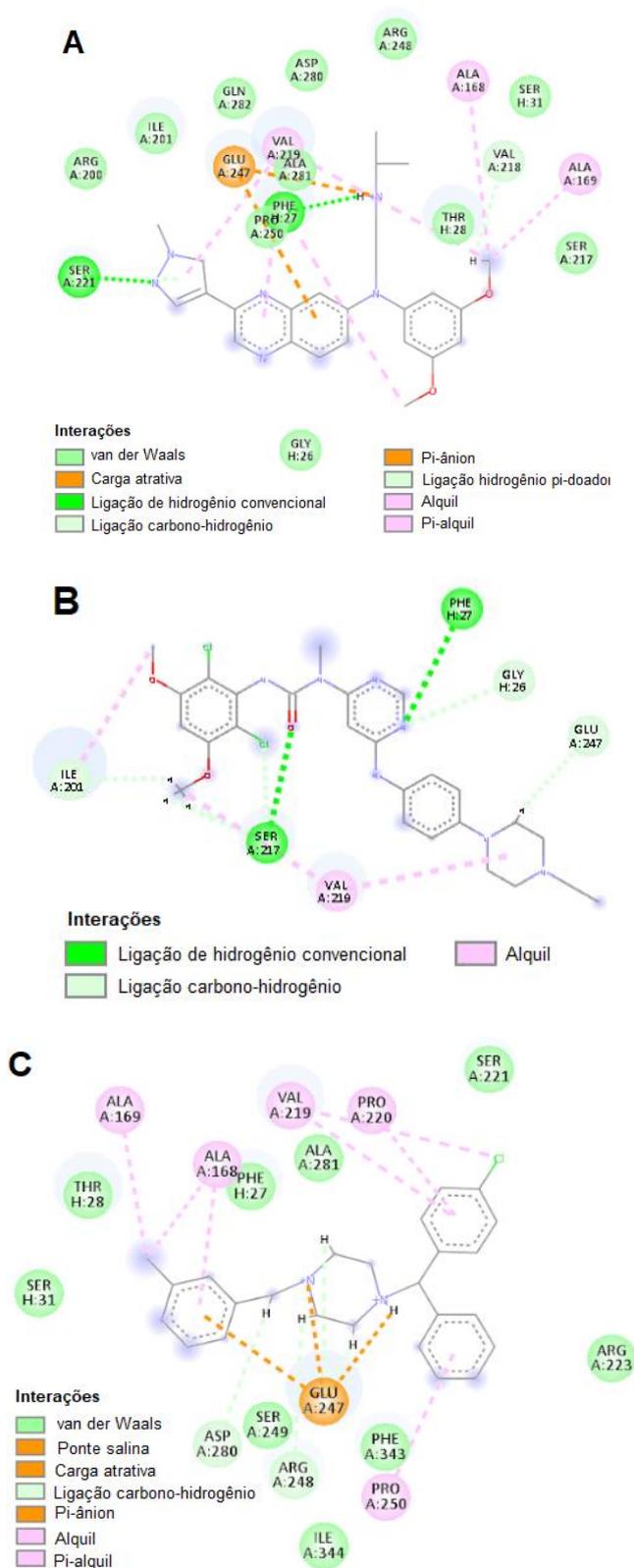
Na tabela 2 podem ser observados os valores de energia apresentados pelo complexo receptor *FGFR3* e os fármacos comerciais. As interações intermoleculares apresentadas na simulação estão na Figura 7.

Tabela 2. Valores de Energia de afinidade e Energia total do complexo receptor *FGFR3* e fármacos comerciais.

Molécula	Energia de afinidade (kcal/mol)	Energia total (kcal/mol)
<i>Erdafitinibe</i>	-9,024	69,648
<i>Infigratinibe</i>	-7,814	67,943
<i>Meclizina</i>	-8,717	125,991

Fonte: autoria própria (2025).

Figura 7. Interações intermoleculares entre o receptor *FGFR3* e os fármacos comerciais (A) Erdafitinibe, (B) Infigratinibe e (C) Meclizina.



Fonte: autoria própria (2025).

O atracamento molecular é uma ferramenta que busca por meio de modelos matemáticos prever aproximadamente o modo de interação e a afinidade dos ligantes com um alvo terapêutico. A simulação de reconhecimento ligante/receptor objetiva obter a posição de menor energia baseada na complementaridade química do complexo ligante/receptor que varia de acordo com as características estruturais e físico-químicas das estruturas envolvidas (Abreu et al., 2015; Ferreira, 2015).

A plataforma de atracamento utilizada neste trabalho, DockThor, ranqueia as melhores conformações (posição) de um mesmo ligante de acordo com a sua energia total, que corresponde à soma de todas as energias do sistema, ou seja, a energia de Coulomb, van der Waals e energia interna. Quanto menor a energia total e da energia de afinidade, melhor a posição do ligante na proteína (Freitas, 2022).

Ao comparar as energias de afinidade e total apresentadas pelos fármacos comerciais, o atracamento da molécula de erdafitinibe com o receptor *FGFR2* apresentou a melhor energia de afinidade (-10,137 Kcal/mol) e energia total (60,835 Kcal/mol) conforme demonstrado na Tabela 1. Ao analisar as interações intermoleculares também se observou um melhor resultado para o erdafitinibe, com a presença de duas ligações de hidrogênio convencionais, sugerindo que a interação do erdafitinibe com o receptor *FGFR2* é mais forte do que com o infigratinibe e meclizina.

Igualmente, para o receptor *FGFR3* o fármaco erdafitinibe apresentou o melhor valor de energia de afinidade (-9,024 Kcal/mol) e um ótimo valor de energia total (69,648 Kcal/mol) e interações intermoleculares relevantes em comparação aos outros dois fármacos comerciais. Estão presentes interações intermoleculares do tipo van der Waals, carga atrativa, ligação de hidrogênio convencional, ligação carbono-hidrogênio, pi-ânion, ligação de hidrogênio pi-doador, alquil e pi-alquil.

As forças de van der Waals são um tipo de força intermolecular que ocorre entre moléculas não polares, sendo responsáveis pela atração entre elas (Batista, 2019). Essas forças são resultados da interação entre os dipolos temporários que se formam nas moléculas devido à movimentação dos elétrons (Dill e Bromberg, 2010). As forças de van der Waals são importantes para a estabilidade de sistemas biológicos, como a estrutura das proteínas e a adesão entre células (Kawai et al., 2016), sendo apresentadas em todas as figuras anteriores, exceto a 7B e a 6A.

A carga atrativa é uma força elétrica que atua entre cargas elétricas de sinais opostos, crescendo com o aumento das cargas opostas e diminuindo de acordo com

a distância apresentada (Guse, 2025). Este tipo de interação intermolecular foi observado entre o receptor *FGFR3* e o erdafitinibe (Figura 7A) e meclizina, (Figura 7C), indicando formação do complexo ligante/receptor mais estável.

A ligação de hidrogênio é um tipo de interação intermolecular que ocorre entre um átomo de hidrogênio de uma molécula com um átomo muito eletronegativo (oxigênio, nitrogênio ou flúor) de outra molécula (Aruana et al., 2011). Este tipo de ligação permite manter juntas as cadeias complementares de DNA e determinam a estrutura tridimensional de proteínas, sendo considerada a mais forte das interações intermoleculares (Santos, 2023). Nos resultados obtidos, para o receptor *FGFR2*, observou-se a presença de duas ligações de hidrogênio para o fármaco Erdafitinibe (Figura 6A). Já nos resultados do receptor *FGFR3*, foram observadas ligações de hidrogênio com o Erdafitinibe (Figura 7A) e o Infigratinibe (Figura 7B), com duas ligações cada.

Ligações pi-ânion são interações de perfil eletrostático e pela polarizabilidade induzida por íons (Giese, Albrecht e Rissanen, 2016). Ocorrem entre sistemas aromáticos deficientes em elétrons e ânions, em que o sistema aromático pode estar carregado positivamente ou ser um sistema neutro relativamente pobre em elétrons, ou seja, como um tipo especial das interações iônicas ou interações íon-dipolo (Fokoue et al., 2020). Elas foram observadas na interação do receptor *FGFR3* com Erdafitinibe (Figura 7A) e Meclizina (Figura 7C), são consideradas interações fracas.

A ligação aquil é uma interação fraca, mas pode ter um papel significativo na conformação e na estabilidade de estruturas de complexos, como na formação de complexos ligante/proteína e proteína/proteína (Fokoue et al., 2020). Elas foram observadas em todas as simulações de atracamento realizadas entre os receptores *FGFR2* e *FGFR3* com os três fármacos comerciais avaliados neste trabalho.

Ademais, as interações pi-alquil são as que ocorrem entre grupos alquil e sistemas π , como em compostos aromáticos ou em complexos de coordenação ou também interações entre uma carga negativa e orbitais π , sendo geralmente fracas. Os ânions alquil são conhecidos por serem menos estáveis devido à carga negativa associada a átomos de carbono, sem alta eletronegatividade (Xiao e Pignatello, 2015). Elas foram observadas nas interações entre o *FGFR2* e os três fármacos comerciais (Figura 6) e o *FGFR3* e o Erdafitinibe (Figura 7A) e Meclizina (Figura 7C).

Dessa forma, os resultados apresentados indicam que o fármaco erdafitinibe pode representar uma boa alternativa terapêutica no tratamento de doenças relacionadas aos receptores *FGFR2* e *FGFR3*.

5.2. Atracamento molecular dos receptores com os derivados de tiossemicarbazonas

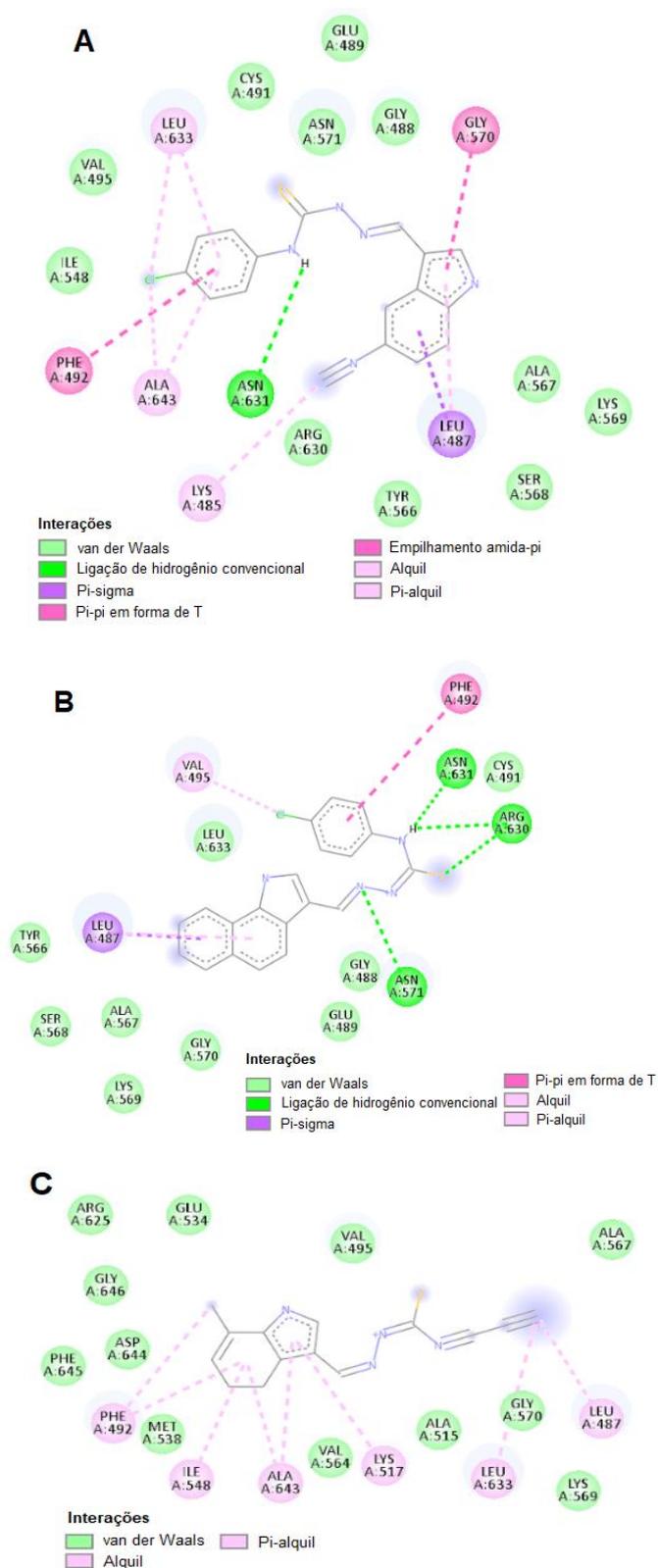
Na tabela 3 podem ser observados os valores das energias de interação e energia total, apresentados na simulação de atracamento molecular entre o receptor *FGFR2* e derivados de tiossemicarbazonas LT-75, LT-78 e LT-89. As interações intermoleculares envolvidas na formação do complexo derivado-*FGFR2* podem ser visualizadas na Figura 8.

Tabela 3. Valores de Energia de afinidade e Energia total do complexo receptor *FGFR2* e os derivados de tiossemicarbazonas.

Molécula	Energia de afinidade (kcal/mol)	Energia total (kcal/mol)
LT-75	-8,794	7,151
LT-78	-8,805	15,564
LT-89	-8,932	4,186

Fonte: autoria própria (2025).

Figura 8. Interações intermoleculares entre o receptor *FGFR2* e os derivados de tiossemicarbonas (A) LT-75, (B) LT-78 e (C) LT-89.



Fonte: autoria própria (2025).

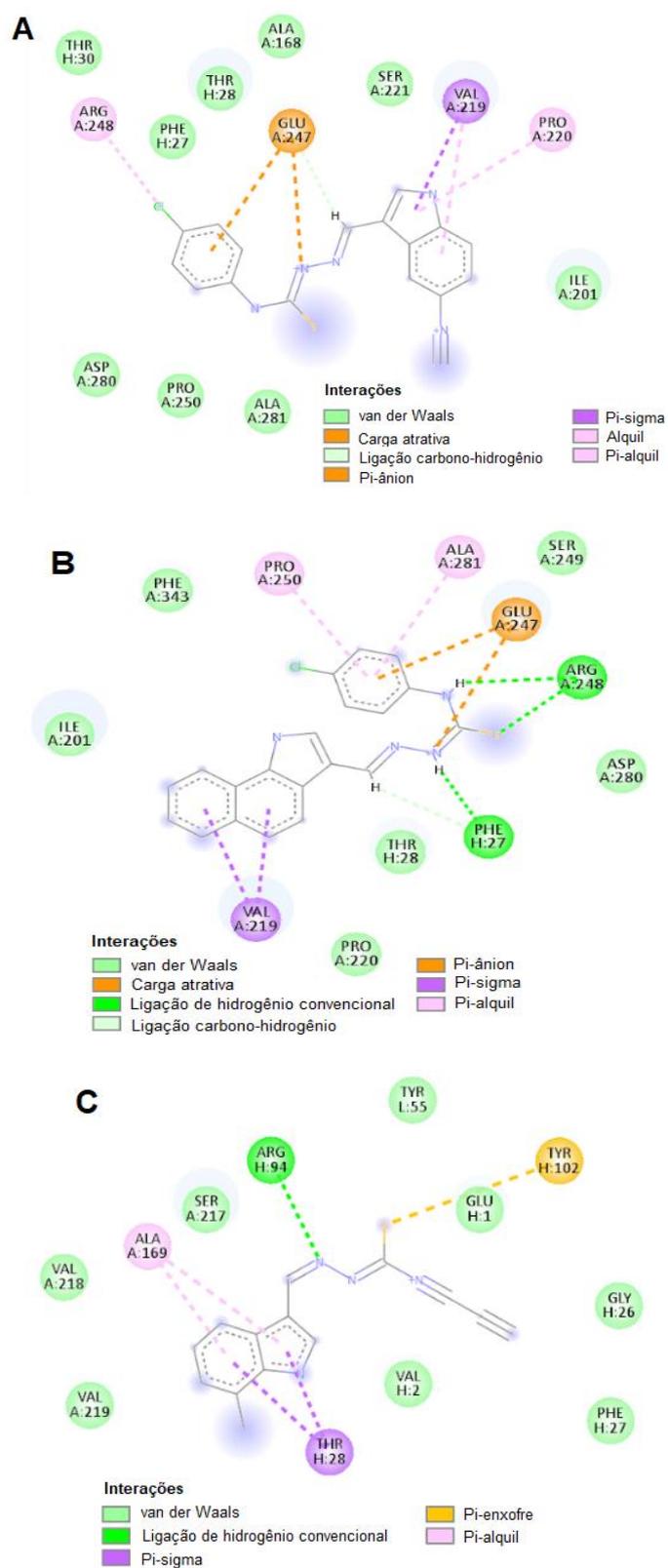
Os resultados do atracamento molecular que avaliou a interação dos derivados tiossemicarbazonas com o receptor *FGFR3* estão apresentados na Tabela 4 e Figura 9.

Tabela 4. Valores de Energia de afinidade e Energia total do complexo receptor *FGFR3* e os derivados de tiossemicarbazonas.

Molécula	Energia de afinidade (kcal/mol)	Energia total (kcal/mol)
<i>LT-75</i>	-7,990	13,999
<i>LT-78</i>	-7,993	24,970
<i>LT-89</i>	-7,343	9,778

Fonte: autoria própria (2025).

Figura 9. Interações intermoleculares entre o receptor *FGFR3* e os derivados de tiossemicarbonas (A) LT-75, (B) LT-78 e (C) LT-89.



Fonte: autoria própria (2025).

Segundo os dados apresentados na tabela 3, a interação do derivado LT-89 com o receptor *FGFR2* apresentou os melhores valores de energia de afinidade (-8,932 kcal/mol) e energia total (4,186 kcal/mol), sendo assim, do ponto de vista energético, a melhor interação em comparação aos outros derivados de tiossemicarbazonas avaliadas neste trabalho. Contudo ao avaliar as interações intermoleculares envolvidas, o complexo *FGFR2*/LT-78 (Figura 8B) exibiu quatro ligações de hidrogênio, sugerindo a formação de um complexo forte.

Outrossim, conforme dados apresentados na Tabela 4, os valores de energia de afinidade apresentados na formação do complexo derivado tiossemicarbazona/receptor *FGFR3* ficaram muito próximos entre os três derivados estudados neste trabalho: LT-75 (-7,990 kcal/mol), LT-78 (-7,993 kcal/mol) e LT-89 (-7,343 kcal/mol). Contudo, o perfil de interações intermoleculares foi distinto para cada derivado (Figura 9), deste modo foi possível estimar que o derivado LT-78 possui a melhor interação com receptor *FGFR3* por exibir três ligações de hidrogênio e duas ligações atrativas, sugerindo uma interação mais forte do LT-78 com o *FGFR3* do que com os demais derivados.

6. CONCLUSÃO

Do grupo dos fármacos comerciais, o erdafitinibe apresentou a melhor interação tanto com o receptor *FGFR2* quanto com o receptor *FGFR3*.

Além disso, do grupo dos derivados de tiossemicarbazonas, o derivado LT-78 foi o que obteve melhor atracamento com ambos os receptores (*FGFR2* e *FGFR3*), apresentando relevantes interações intermoleculares no complexo receptor/LT-78. Desta forma, o derivado LT-78 pode ser um potencial candidato em estudos farmacológicos que envolvam doenças relacionadas aos receptores *FGFR2* e *FGFR3*.

Devido às limitações da técnica de atracamento molecular, são necessários estudos experimentais para complementar a discussão a respeito da interação dos receptores *FGFRs* e os derivados de tiossemicarbazonas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, Rayane Alexandre. **Caracterização funcional e estrutural comparativa *in silico* de uma proteína PR-5 do tipo Taumatina de *Poncirus Trifoliata***. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal de Campina Grande, Sumé. 2015.

ASCIONE, Claudia Maria et al. Papel do FGFR3 no câncer de bexiga: cenário de tratamento e desafios futuros. **Revisões do tratamento do câncer**, v. 115, p. 102530, 2023.

AL-NAMNAM, N. M. et al. Crouzon syndrome: Genetic and intervention review. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 9, n. 1, p. 37-39, 2019.

ARUNAN, Elangannan et al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). **Pure and Applied Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1637-1641, 2011.

AZOURY, Saïd C. et al. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mutation related syndromic craniosynostosis. **International Journal of Biological Sciences**, v. 13, n. 12, p. 1479, 2017.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed Editora, 2014.

BATISTA, Joana Domingues Leal. **Produção de proteínas recombinantes inspiradas no adesivo do ouriço do mar e sua adesão a diferentes substratos**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Lisboa, 2019.

BATISTA, Victor S. et al. Construção, otimização e ancoragem molecular de substâncias bioativas em biomacromoléculas: um tutorial prático. **Química Nova**, v. 45, n. 02, p. 223-234, 2022.

BELOV, Artur A.; MOHAMMADI, Moosa. Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 5, n. 6, p. a015958, 2013.

BERALDO, Heloisa. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, p. 461-471, 2004.

BHARTI, Neelam et al. Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 23, p. 3475-3478, 2002.

BIAZUS, Miller. **Modelagem e análise de conformidade do processo presente em estratégias computacionais de atracamento molecular**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.

BIOVIA, Dassault Systemes. **Discovery Studio Visualizer**, v17. 2.0. 16349. San Diego: Dassault Systèmes, 2016.

CHAE, Young Kwang et al. Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application. **Oncotarget**, v. 8, n. 9, p. 16052, 2016.

CUNHA, Silvio; SANTOS, Airam O.; SILVA, Tiago L. Tiosemicarbazonas: Aspectos Estruturais, Farmacológicos e Sintéticos. **Revista Processos Químicos**, v. 5, n. 9, p. 50-55, 2011.

DAI, Shuyan et al. Fibroblast growth factor receptors (FGFRs): structures and small molecule inhibitors. **Cells**, v. 8, n. 6, p. 614, 2019.

DARDENNE, Etienne et al. Current and emerging therapies for Achondroplasia: The dawn of precision medicine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 87, p. 117275, 2023.

DILL, Ken; BROMBERG, Sarina. Molecular driving forces: statistical thermodynamics in biology, chemistry, physics, and nanoscience. **Garland Science**, 2010.

ESWARAKUMAR, V. P.; LAX, I.; SCHLESSINGER, J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 16, n. 2, p. 139-149, 2005.

FERREIRA, Thais de Araujo Marques. **Síntese e avaliação farmacológica de novos ligantes PPAR planejados a partir do cardanol**. Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, 2015.

FEUN, Lynn et al. Phase I and pharmacokinetic study of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP) using a single intravenous dose schedule. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 50, p. 223-229, 2002.

FINCH, Rick A. et al. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. **Biochemical pharmacology**, v. 59, n. 8, p. 983-991, 2000.

FOKOUÉ, Harold H. et al. Há algo novo no reconhecimento molecular aplicado à química medicinal?. **Química Nova**, v. 43, p. 78-89, 2020.

FREITAS, Débora Brígida Moura de. **Docking molecular de derivados de rodanina e tiazolidina frente à alfa-hemolisina de *Staphylococcus aureus***. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

GABER, Ahmed et al. Novos complexos mononucleares e binucleares de tiosemicarbazona de (II), Co (II), Ni (II) e Zn (II) com potencial atividade biológica: estudo de docking antimicrobiano e molecular. **Moléculas**, v. 26, n. 8, p. 2288, 2021.

GARTNER, Leslie P. **Textbook of histology e-book: Textbook of histology e-book**. Elsevier Health Sciences, 2020.

GIESE, Michael; ALBRECHT, Markus; RISSANEN, Kari. Experimental investigation of anion- π interactions—applications and biochemical relevance. **Chemical Communications**, v. 52, n. 9, p. 1778-1795, 2016.

GIESE, Michael; ALBRECHT, Markus. Interações alquil-alquil na periferia de entidades supramoleculares: da avaliação de forças fracas às aplicações. **ChemPlusChem**, v. 85, n. 4, p. 715-724, 2020.

GÓMEZ-JERIA, Juan S. et al. Some remarks about the relationships between the common skeleton concept within the Klopman-Peradejordi-Gómez QSAR method and the weak molecule-site interactions. **Chemistry Research Journal**, v. 5, n. 2, p. 32-52, 2020.

GUSE, R. Eletrostática e campo elétrico: o que é e como calcular - **MakerHero**. 2025. Disponível em: <<https://www.makehero.com/guia/electricidade/eletrostatica-e-campo-eletrico/>>.

GUIMARÃES, Maria Clara Pereira et al. Acondroplasia: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 3, p. e12334-e12334, 2023.

HECHT, J. Randolph et al. Análise estendida de RAS para terapia anti-fator de crescimento epidérmico em pacientes com câncer colorretal metastático. **Revisões do Tratamento do Câncer**, v. 41, n. 8, p. 653-659, 2015.

HURLEY, Marja M.; MARIE, Pierre J.; FLORKIEWICZ, Robert Z. Fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e famílias de receptores de FGF no osso. In: **Princípios da Biologia Óssea**. Imprensa Acadêmica, 2002. pág. 825-XXXII.

ITOH, Nobuyuki; ORNITZ, David M. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. **TRENDS in Genetics**, v. 20, n. 11, p. 563-569, 2004.

KALININA, Juliya et al. The alternatively spliced acid box region plays a key role in FGF receptor autoinhibition. **Structure**, v. 20, n. 1, p. 77-88, 2012.

KANG, Connie. Infigratinib: first approval. **Drugs**, v. 81, p. 1355-1360, 2021.

KATOH, Masaru. Therapeutics targeting FGF signaling network in human diseases. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 37, n. 12, p. 1081-1096, 2016.

KASUGA, Noriko Chikaraishi et al. Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of 12 zinc (II) complexes with four thiosemicarbazone and two semicarbazone ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 96, n. 2-3, p. 298-310, 2003.

KAWAI, Shigeki et al. Interações de Van der Waals e os limites de modelos de átomos isolados em interfaces. **Comunicações da Natureza**, v. 7, n. 1, p. 11559, 2016.

KOMLA-EBRI, Davide et al. Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 5, p. 1871-1884, 2016.

LEÃO, A. B. **Estratégias de otimização e paralelização massiva do programa de atracamento molecular DockThor**. Tese de Doutorado. Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, 2022.

LEGARE, Janet M. **Achondroplasia**. 2022.

LI, Chunpu et al. Structural optimization of fibroblast growth factor receptor inhibitors for treating solid tumors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 5, p. 3226-3249, 2023.

LIU, Qing et al. FGFR families: biological functions and therapeutic interventions in tumors. **MedComm**, v. 4, n. 5, p. e367, 2023.

LOHNING, Anna et al. Um guia prático para docking molecular e modelagem de homologia para químicos medicinais. **Tópicos Atuais em Química Medicinal**, v. 17, n. 18, p. 2023-2040, 2017.

MAGALHÃES, Camila Silva de. **Algoritmos genéticos para o problema de docking proteína-ligante**. Tese de Doutorado. Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, 2006.

MAIA FILHO, Josevaldo Monteiro et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da Acondroplasia: uma série de casos do Nordeste brasileiro. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e12811628727-e12811628727, 2022.

MATSUSHITA, Masaki et al. Meclozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia. **PloS One**, v. 8, n. 12, p. e81569, 2013.

MATSUSHITA, Masaki et al. Phase 1b study on the repurposing of meclizine hydrochloride for children with achondroplasia. **Plos One**, v. 18, n. 7, p. e0283425, 2023.

MAO, Pingping et al. Acquired FGFR and FGF alterations confer resistance to estrogen receptor (ER) targeted therapy in ER+ metastatic breast cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 22, p. 5974-5989, 2020.

NERES, Rafael Vitor Pereira dos Santos. **Semicarbazonas e tiosemicarbazonas análogas à tioacetazona: síntese, estudos *in silico* e avaliação de atividade antituberculose**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2021

OLIVEIRA, Eduardo Spieler de. **Um algoritmo genético de chaves aleatórias viciadas para o problema de atracamento molecular**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

ORNITZ, David M.; ITOH, Nobuyuki. Fibroblast growth factors. **Genome Biology**, v. 2, p. 1-12, 2001.

ORNITZ, David M.; ITOH, Nobuyuki. The fibroblast growth factor signaling pathway. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology**, v. 4, n. 3, p. 215-266, 2015.

ORNITZ, David M.; MARIE, Pierre J. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. **Genes & development**, v. 29, n. 14, p. 1463-1486, 2015.

PACIFICI, Roberto. T cells, osteoblasts, and osteocytes: interacting lineages key for the bone anabolic and catabolic activities of parathyroid hormone. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1364, n. 1, p. 11-24, 2016.

PACINI, Laura et al. Targeting the fibroblast growth factor receptor (FGFR) family in lung cancer. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1154, 2021.

PARK, Joon Sung et al. Isoform-specific inhibition of FGFR signaling achieved by a de-novo-designed mini-protein. **Cell Reports**, v. 41, n. 4, 2022.

SANTOS, Lucianna. Docagem molecular: em busca do encaixe perfeito e acessível. **BIOINFO–Revista Brasileira de Bioinformática. Edição**, v. 1, 2021.

SANTOS, Rodolfo André dos. **Estudo das propriedades de recobrimento em ligações de hidrogênio envolvendo dímeros e heterodímeros formados com água**. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual da Paraíba, 2023.

SETHI, Aaftaab et al. Molecular docking in modern drug discovery: Principles and recent applications. **Drug discovery and development-new advances**, v. 2, p. 1-21, 2019.

SILVA, Aldo César Passilongo da. **Tiossemicarbazonas: síntese, caracterização estrutural e avaliação da atividade biológica**. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

SILVA, Bárbara V. et al. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Química nova**, v. 32, p. 453-462, 2009.

SILVA, Francisco Ronaldo Alves da. **Biologia computacional e bioquímica quântica dos opioides: descrição comparativa das interações intermoleculares do Fentanil e da Morfina ligados ao receptor μ -opioide**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2024.

SILVA, Thiago David dos Santos. **Determinação da atividade antitumoral e citotóxica de derivados híbridos da piridina, tiossemicarbazona e tiazóis**. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

SUBBIAH, Vivek; VERSTOVSEK, Srdan. Clinical development and management of adverse events associated with FGFR inhibitors. **Cell Reports Medicine**, v. 4, n. 10, 2023.

TEITZ, Yet al et al. Inhibition of human immunodeficiency virus by N-methylisatin- β 4': 4'-diethylthiosemicarbazone and N-allylisatin- β -4': 4'-diallythiosemicarbazone. **Antiviral Research**, v. 24, n. 4, p. 305-314, 1994.

TENÓRIO, Rômulo P. et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, p. 1030-1037, 2005.

TURNER, Nicholas; GROSE, Richard. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 2, p. 116-129, 2010.

TURNER, Nicholas C. et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 20, p. 1926-1936, 2018.

VERLI, Hugo. **Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular**. 2014.

XIAO, Feng; PIGNATELLO, Joseph J. π +– π Interações entre cátions aminas (hetero) aromáticas e as superfícies gráficas de materiais carbonáceos pirogênicos. **Ciência e Tecnologia Ambiental**, v. 49, n. 2, p. 906-914, 2015.

YASSUDA, Bruno Kazuo et al. Alterações cardíacas e vasculares na acondroplasia: revisão da literatura. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 1, n. 2, 2024.

YUN, Ye-Rang et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. **Journal of Tissue Engineering**, v. 1, n. 1, p. 218142, 2010.