



**XXVIII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS
SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2024**

**Estudos de QSAR 2D e QSAR 3D de inibidores da enzima
Decaprenilfosforilo-ribose-2'-epimerase 1 (DprE1)
de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)**

Pedro Henrique Pereira da Silva Cordeiro¹; Humberto Fonseca de Freitas²

1. Bolsista – PIBIC/CNPQ, Graduando em Farmácia, Universidade Estadual de Feira de Santana,
e-mail: pedrohpscordeiro11@gmail.com
2. Orientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana,
e-mail: hffreitas@uefs.br

PALAVRAS-CHAVE: QSAR 2D/3D; *Mycobacterium tuberculosis*; DprE1

INTRODUÇÃO

Atualmente, diversas doenças estão em estado de alerta, destacando-se a tuberculose (TB), uma infecção causada pela *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), que, apesar de curável, continua a ser uma das principais causas de morte no mundo. Todo esse alarde, provoca uma busca crescente por novos fármacos, mais eficazes, com menor custo e menos efeitos colaterais. E por isso, a enzima decaprenilfosforilo-ribose-2'-epimerase 1 (DprE1) surge como uma boa oportunidade, sendo um dos alvos da *Mtb* mais estudados no contexto atual, principalmente, com a crescente utilização de ferramentas computacionais para síntese de novos bioativos. Nessa perspectiva, este projeto propõe aplicar abordagens de relação estrutura-atividade por Holograma QSAR (HQSAR), QSAR 2D e QSAR 3D para identificar e otimizar potenciais inibidores da DprE1, e assim contribuir para o desenvolvimento de tratamentos mais eficientes contra a tuberculose.

METODOLOGIA

Inicialmente, foram coletados e catalogados 95 inibidores de DprE1 com atividade (0,04 - 100 uM) descrita na literatura (Imram, 2022). Os compostos foram subdivididos em grupo treino (72 compostos) e teste (23 compostos). As estruturas 2D dos inibidores foram desenhadas em formato 2D e convertidas em formato 3D com carga no servidor ChemDes. Para os ensaios de HQSAR, fragmentos moleculares (4 a 7 átomos) foram criados a partir das moléculas do grupo treino e empregados para criar modelos de regressão por mínimos quadrados parciais (Partial Least Square - *PLS*). O software responsável pela geração e combinação desses fragmentos foi o Sybyl-X 2.1.1 (Certara, 2012). Nos ensaios de QSAR 2D, descritores bidimensionais foram calculados utilizando software Dragon 5.5 (Talete srt, 2007) a partir da estrutura 3D dos inibidores. Descritores com baixa variância e alta correlação entre si foram eliminados, e os descritores restantes foram empregados para desenvolvimento de modelos de QSAR 2D por Regressão Linear Múltipla (RLM). Para os ensaios de QSAR 3D, primeiramente foi necessário realizar o

acoplamento molecular a fim de obter a conformação dos inibidores dentro do sítio. A escolha da proteína empregada no ensaio de acoplamento levou em consideração a similaridade média entre os inibidores com o ligante complexado com o alvo macromolecular. Assim, a estrutura cristalográfica da DprE1 (4P8K) depositada no servidor Protein Data Bank foi escolhida. Este processo foi conduzido no módulo surflex-sim do software Sybyl-X 2.1.1. A partir disso, simulações de acoplamento molecular foram realizadas no software Gold (CCDC, 2024), empregando o método de pontuação “ASP ASP”. As conformações de cada ligante foram então selecionadas por análise visual e cargas parciais foram adicionadas. Ao final, descritores conformacionais foram calculados no programa Dragon, triados quanto a variância interna e correlação com a atividade, e submetidos a geração de modelos de QSAR por RLM conforme descrito para os modelos de QSAR 2D. Todos os modelos de QSAR foram avaliados pelos seus respectivos valores de qualidade estatística como ajustes (r^2) e consistência interna (q^2) do grupo treino, e poder preditivo (r^2_{Ext}) para o grupo teste. Os modelos mais qualificados tiveram seus domínios de aplicabilidade analisados e variáveis mais influentes investigadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No HQSAR, foram gerados fragmentos com extensão de 4-7 átomos, seguindo o padrão, levando em consideração o tamanho do fragmento, o seu tamanho e distinções. A partir da combinação de cada singularidade do fragmento, foi possível visualizar valores de R^2 e Q^2 muito baixos (Tabela 1), apresentando um grau de erro na predição elevado. Isso indica que a metodologia baseada em fragmentos é insuficiente para descrever o fenômeno da relação estrutura-atividade destes compostos.

COMBINAÇÕES	Q2	R2	ERRO Q2	ERRO R2
ABH	0.06	0.19	1.125	1.048
ABCH	0.14	0.59	1.104	0.762
AB	0.15	0.59	1.096	0.764
AC	0.19	0.56	1.07	0.79
ABC	0.19	0.63	1.069	0.718
ACDH	0.19	0.53	1.059	0.806
ACH	0.2	0.73	1.07	0.619
ABCHD	0.25	0.54	1.02	0.765
ACD	0.26	0.4	1.005	0.907
ABHD	0.28	0.54	0.997	0.768
ABD	0.32	0.45	0.961	0.867

Tabela 01. Combinações de singularidades do fragmento de HQSAR

Baseado na premissa que a inclusão de parâmetros físico-químicos poderia contribuir para melhora dos modelos, estudos de QSAR 2D baseado em descritores foram gerados. O modelo escolhido com os melhores resultados estatísticos (figura 01) mostra qualidade estatísticas muito boa ($R^2 = 0.83$, $Q^2 = 0.77$) e poder preditivo ($R^2_{ext}: 0.81$). Estes fatores são fundamentais para a confiabilidade dos dados fornecidos por esses modelos segundo (Gramática, 2020). A partir da avaliação estatística, foi possível interpretar os descritores que compõem esse modelo e avaliar sua relevância para atividade biológica (Figura 2). A análise dos descritores indica que uma adequada ocupação do sítio ativo (DECC e

ATS8m), o espaçamento com uma cetona entre o grupo hidantoína e os anéis aromáticos (F05[O-O] e B06[F-N]) contribuem para o aumento da atividade inibitória contra a enzima DprE1.

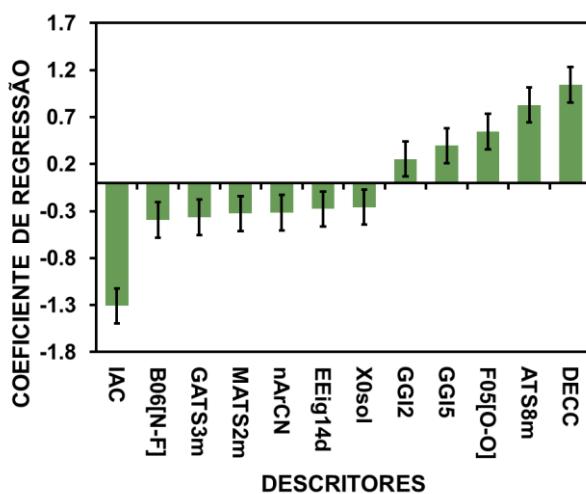
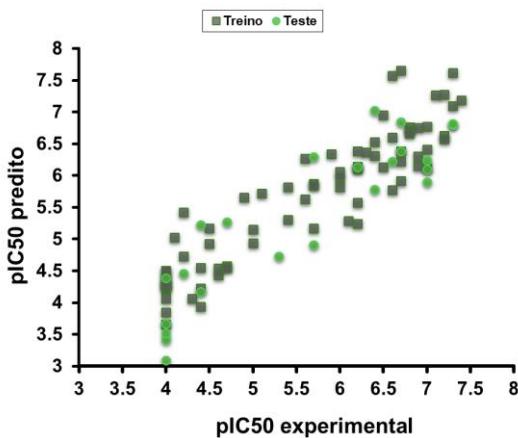


Figura 01. Atividade experimental X Atividade predita pelo modelo

Figura 02. Vetor de regressão dos descritores

Para o QSAR 3D, primeiramente foi realizado um acoplamento molecular, utilizando o método de pontuação previamente definido, o programa foi configurado para gerar múltiplas soluções de acoplamento para cada molécula, por meio de algoritmos genéticos. Essas soluções representam as conformações mais estáveis e relevantes no contexto bioquímico simulado, garantindo uma análise robusta dos dados. Após a análise das 5 melhores poses de cada molécula, a conformação mais adequada foi escolhida.

Após isso, descritores conformacionais foram calculados, e submetidos a geração de modelos de QSAR 3D por RLM. No entanto, todos os modelos gerados apresentaram boa qualidade estatística mas poder preditivo insuficientes ($r^2 < 0.75$; $q^2 < 0.7$ e $r^2_{ext} < 0.41$). Isto sugere que o modelo de interação adotado após o acoplamento não condiz com a conformação bioativa dos inibidores, necessitando assim de mais estudos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os modelos de HQSAR e QSAR 3D não foram precisos e robustos, apresentando incapacidade para previsão da atividade biológica para este conjunto de dados. Modelos de HQSAR, baseados em fragmentos, não captaram a complexidade do fenômeno biomolecular. Os descritores 3D, por sua vez, são sensíveis à conformação dos inibidores adotada dentro do sítio, logo conformações que não refletem a realidade podem impactar negativamente no modelo. Por outro lado, o QSAR 2D que captura apenas informações bidimensionais apresentou melhores resultados, o que possibilitou, a partir da interpretação dos descritores, compreender que fatores estéricos presentes na molécula, como a extensão da molécula, massa molecular e a presença de grupos volumosos (DECC, ATS8m e F05[O-O]), influenciaram positivamente na potência desses inibidores.

Além disso, descritores eletrostáticos, como GGI5 e GGI2, que descrevem a influência positiva da formação de dipolos para a atividade.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico de Tuberculose: Número Especial – Março de 2023*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023>. Acesso em: 05/09/2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Ministério da Saúde lança campanha de combate à tuberculose e reforça ações para eliminação da doença no Brasil*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, março de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/marco/ministerio-da-saude-lanca-campanha-de-combate-a-tuberculose-e-reforca-acoes-para-eliminacao-da-doenca-no-brasil>. Acesso em: 05/09/2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/tuberculose/publicacoes/manual-de-recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil.pdf/view>. Acesso em: 05/09/2024.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Com criação de Comitê Interministerial, Brasil reforça ações para eliminação da tuberculose*. Washington, D.C.: OPAS, 27 abr. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/27-4-2023-com-criacao-comite-interministerial-brasil-reforca-acoes-para-eliminacao-da>. Acesso em: 05/09/2024.
- IMRAN, Mohd. et al. An insight into the discovery, clinical studies, compositions, and patents of macozinone: A drug targeting the DprE1 enzyme of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Infection and Public Health*, v. 15, n. 10, p. 1097–1107, 2022
- Sousa, M.V.N., & Vasconcelos, A.T. (2005). Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 26(4), 431-438.
- MARTINS, João Paulo A. et al. QSAR modeling: um novo pacote computacional open source para gerar e validar modelos QSAR. Química Nova, 2013.
- IMRAN, Mohd. et al. An insight into the discovery, clinical studies, compositions, and patents of macozinone: A drug targeting the DprE1 enzyme of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Infection and Public Health*, v. 15, n. 10, p. 1097–1107, 2022
- SPIEGEL, J.; SENDEROWITZ, H. Evaluation of QSAR Equations for Virtual Screening. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 21, p. 7828, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21217828>. Acesso em: 5 set. 2024
- SYBYL-X 2.1.1. Certara, USA.
- Marvin Sketch. ChemAxon, Hungary.
- QSARINS. Universidade de Insubria, Itália.
- Dragon 5.5. Talete, Itália.
- CHEMdes. Instituto de Tecnologia Química, Espanha.
- Google Colab. Google, USA.
- Gold, CCDC.