



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXIX SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS **SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2025**

Estudos de relação estrutura-atividade para derivados de benzamidas inibidores de FtsZ de *S. aureus*

Pedro Henrique Pereira da Silva Cordeiro¹; Humberto Fonseca de Freitas²

1. Pedro Henrique Pereira da Silva Cordeiro, PIBIC/CNPq, Farmácia, e-mail: pedrohpscordeiro11@gmail.com

2. Humberto Fonseca de Freitas, Departamento de Saúde e-mail: hffreitas@uefs.br

PALAVRAS-CHAVE: QSAR, Benzamidas; *Staphylococcus aureus*.

INTRODUÇÃO

A crescente utilização de fármacos, impulsionada pelas epidemias infecciosas recorrentes, bem como pelo uso amplo e indiscriminado na pecuária, demonstra como consequência uma disseminação alarmante da resistência global a esses agentes, sobretudo entre as bactérias Gram-negativas, como a *Staphylococcus aureus*.

Devido à alta demanda, novos alvos surgem como alternativas promissoras, como é o caso da proteína filamentosa termossensível (FtsZ), que desempenha um papel fundamental no processo de remodelamento e divisão da parede celular bacteriana, o que favorece a ação de diversas classes de antibióticos. Devido à importância da FtsZ na viabilidade celular bacteriana, esforços para descobrir novos inibidores sintéticos têm sido feitos, como é o caso das benzamidas. A partir disso, técnicas computacionais podem ser empregadas para identificar e otimizar esses derivados por estudos de relações quantitativas entre a estrutura e a atividade (QSAR).

METODOLOGIA

Foram coletados e catalogados 226 compostos derivados de benzamidas com atividade (1.87 - 8.00 pMIC) descrita na literatura (HAYDON et al., 2010; MA et al., 2013; STOKES et al., 2014; MA et al., 2017; MA et al., 2018; LUI et al., 2019; MA et al., 2019). Essas moléculas foram subdivididas em grupo treino (171 moléculas) e teste (55 moléculas), as quais tiveram suas estruturas desenhadas em formato 2D e convertidas em 3D com carga no servidor ChemDes. Para os ensaios de HQSAR, fragmentos moleculares com comprimento de 3 a 6 átomos foram gerados a partir das moléculas do grupo treino e empregados para criar modelos de regressão por mínimos quadrados parciais (Partial Least Square - PLS). O software utilizado durante esse processo foi o Sybyl-X 2.1.1 (Certara, 2012). Após essa etapa, essa configuração de fragmentos moleculares foi utilizada para predição da atividade biológica dos compostos do grupo teste. Nos ensaios de QSAR 2D, descritores bidimensionais foram calculados utilizando o software Dragon 5.5 (Talet e srt, 2007) a partir da estrutura 3D dos candidatos. Descritores com baixa

variância e baixa correlação com a atividade biológica foram eliminados. Os descritores restantes foram empregados para desenvolvimento de modelos de QSAR 2D por Regressão Linear Múltipla (RLM) no software QSARINS (Universidade de Insubria, 2013). Antecedente ao QSAR 3D, foi necessário realizar um acoplamento molecular a fim de obter as coordenadas dos compostos dentro do sítio ativo da enzima alvo. A escolha da proteína empregada no ensaio de acoplamento levou em consideração resolução e similaridade entre o ligante complexado e os compostos estudados. Assim, a estrutura macromolecular (5XDT) foi escolhida diretamente do Protein Data Bank. O processo de acoplamento ocorreu no módulo Surflex-dock do Sybyl-X, empregando o método de acoplamento *surflex-dock screen*. Selecionou-se a conformação ideal de cada ligante, considerando polaridade, volume e interações. Posteriormente, essas conformações foram processadas no software Dragon para o cálculo dos descritores 3D, os quais foram triados quanto a variância interna e correlação com a atividade biológica. Ao final, os dados foram submetidos ao QSARINS para a geração dos modelos de QSAR tridimensional, conforme realizado no QSAR bidimensional. 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/OU DISCUSSÃO

No HQSAR, foram gerados fragmentos com extensão de 3-6 átomos, seguindo o padrão, levando em consideração o tamanho do fragmento e suas distinções. A partir da combinação de cada fragmento, foi possível visualizar valores estatísticos de R^2 0.85 e Q^2 de 0.72, evidenciando um bom ajuste dos dados e uma boa consistência interna do modelo, conforme a literatura de QSAR e HQSAR, que indicam que valores acima de 0.7 são considerados ótimos (GRAMATICA, 2020). Após a validação e análise dos valores, as moléculas do grupo teste são aplicadas ao modelo construído para a predição de sua atividade biológica. Ao final desse processo, foi obtido o valor estatístico de R^2_{ext} de 0.60, um indicativo de moderada capacidade do modelo em prever a atividade de moléculas que não participaram de sua construção. Com o intuito de aumentar a complexidade e obter uma relação estrutura-atividade excelente, adicionando-se parâmetros bidimensionais, estudos de QSAR 2D baseado em descritores foram gerados. O melhor modelo apresentou $R^2 = 0.86$, $Q^2 = 0.84$ e $R^2_{ext} = 0.81$ (Figura 01). Esses parâmetros, conforme a literatura, classifica o modelo como promissor e excelente. A partir da avaliação aprofundada dos descritores físico-químicos e topológicos que compõem o modelo, se torna possível inferir que fatores farmacocinéticos (ALOGP e BEHm3) potencializam a atividade biológica desses derivados. Por outro lado, o impacto negativo dos descritores nDB e nBnz sugere que o aumento da flexibilidade, atrelada a menor presença de grupos aromáticos e volumosos podem ampliar a potência desses compostos. Adicionalmente, o descritor B05[O-O] revela que a substituição do oxigênio (éter entre o grupo difluor-benzamida e o restante da molécula) por outros grupos (por exemplo, carbono ou nitrogênio) pode aumentar a atividade desses derivados. (Figura

02). Para o QSAR 3D, antecedendo a geração dos modelos, foi necessária a realização de um acoplamento molecular com a finalidade de obter a conformação ativa de cada molécula frente a enzima alvo, e assim, sucedendo para etapa da geração dos descritores conformacionais. Feito isso, acontece a geração dos modelos de QSAR 3D por RLM. Ao partir para análise, os modelos apresentaram um R^2 de 0.78, Q^2 de 0.74 e R^2_{ext} de 0.52, que demonstram bom ajuste e boa robustez interna, porém, um baixo poder preditivo, característica que sugere que o modelo de interação adotado após o acoplamento não condiz com a conformação bioativa dos inibidores.

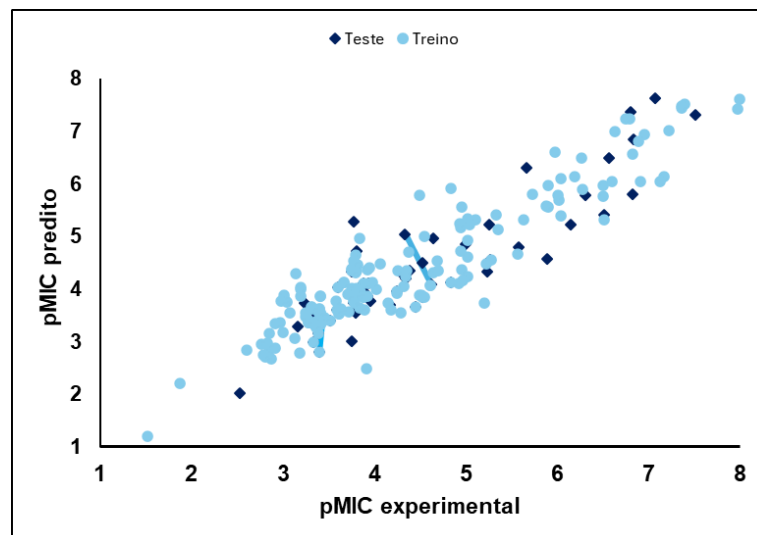


Figura 01. pMIC experimental x pMIC predito

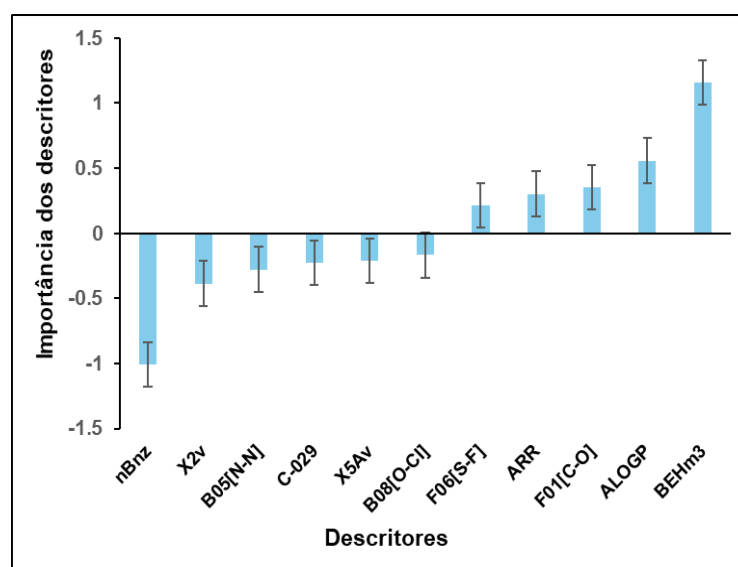


Figura 02. Importância dos descritores

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, os modelos de HQSAR e QSAR 3D se mostram imprecisos, confirmado pela baixa qualidade estatística, o que sugere a necessidade de maiores análises experimentais, a partir de novos métodos. O QSAR 2D, entretanto, se mostrou robusto e confiável para

interpretação do modelo, evidenciando a importância de fatores farmacocinéticos para o aumento da atividade biológica, bem como o impacto negativo da presença em excesso de grupos volumosos, que diminuem a flexibilidade dos compostos e contribuem para a redução do efeito biológico.

REFERÊNCIAS

DA SILVA, A. E. F.; RODRIGUES JUNIOR, O. M. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado dos carbapenêmicos meropenem e imipenem: uma revisão integrativa. *Res. Soc. Dev.*, v. 11, n. 7, 2022.

CHAN, F. Y. et al. Antimicrobial activity of a quinuclidine-based FtsZ inhibitor and its synergistic potential with β -lactam antibiotics. *J Antibiot*, v. 68, p. 253-258, 2015.

TRIPATHY, S.; SAHU, S. K. FtsZ inhibitors as a new generation of antibacterial agents. *Bioorganic Chemistry*, v. 91, p. 103169, 2019.

HAYDON, David J. et al. Creating an Antibacterial with in Vivo Efficacy: Synthesis and Characterization of Potent Inhibitors of the Bacterial Cell Division Protein FtsZ with Improved Pharmaceutical Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 53, p. 3927–3936, 2010.

LUI, Hok Kiu et al. Boosting the efficacy of anti-MRSA β -lactam antibiotics via an easily accessible, non-cytotoxic and orally bioavailable FtsZ inhibitor. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 163, p. 95–115, 2019.

MA, Siti et al. Synthesis and on-target antibacterial activity of novel 3-elongated arylalkoxybenzamide derivatives as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, p. 4076–4079, 2013.

MA, Shutao et al. Design, synthesis and biological activity evaluation of novel 2,6-difluorobenzamide derivatives through FtsZ inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 27, p. 958–962, 2017.

MA, Shutao et al. Design, synthesis and structure-based optimization of novel isoxazole-containing benzamide derivatives as FtsZ modulators. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 159, p. 90–103, 2018.

MA, Shutao et al. Discovery of 1,3,4-oxadiazol-2-one-containing benzamide derivatives targeting FtsZ as highly potent agents of killing a variety of MDR bacteria strains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 27, p. 3179–3193, 2019.

STOKES, Neil R. et al. Design, synthesis and structure-activity relationships of substituted oxazole-benzamide antibacterial inhibitors of FtsZ. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p. 353–359, 2014.