



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

**PEDRO FIGUEIREDO
SEPULVEDA**

**INIBIDORES DE SÍNTESE DE PAREDE BACTERIANA: EXISTEM DROGAS
NOVAS OU EM DESENVOLVIMENTO?**

BRASÍLIA, 2021

PEDRO FIGUEIREDO
SEPULVEDA

**INIBIDORES DE SÍNTESE DE PAREDE BACTERIANA: EXISTEM DROGAS
NOVAS OU EM DESENVOLVIMENTO?**

Monografia de Conclusão de
Curso apresentada como requisito
parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia,
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Alex Leite Pereira

BRASÍLIA, 2021

PEDRO FIGUEIREDO SEPULVEDA

**INIBIDORES DE SÍNTESE DE PAREDE BACTERIANA: EXISTEM DROGAS
NOVAS OU EM DESENVOLVIMENTO?**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dra. Alex Leite Pereira
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia –
UnB/FCE)

Prof. Dr .Anderson de Jesus Gomes (Universidade de Brasília
– Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Prof(a). Dra. Larissa Fernande Matos (Universidade de
Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Sumário

1.Introdução:	1
2. Revisão Bibliográfica.....	2
2.1 Bactérias resistentes.....	2
2.2 Parede Celular Bacteriana	4
2.3 Antibióticos inibidores de parede celular	6
3. Objetivos	8
3.1 Objetivo principal:.....	8
3.2 Objetivos específicos:.....	8
4. Justificativa:.....	8
6. Resultados	9
6.1 Seleção dos artigos	9
6.2 Características e moléculas selecionadas pelos artigos	9
7. Discussão.....	20
7.1 Inibidores da enzima Mur	20
7.2 Inibidores da Glucosamina-6-Fosfato-Sintase.....	21
7.3 Inibidores da Undecaprenil pirofosfato sintase	22
7.4 Inibidores de transglicosilase	23
7.5 Inibidores de Sortase.....	23
7.6 Inibidores da proteína de ligação a penicilina.....	24
7.7 Inibidores da Heptosiltransferase I	24
7.9 Inibidores da D-ala-D-ala-Ligase	25
7.10 Inibidores de Peptidoglicano N- acetilglucosamina desacetilase ...	25
7.11 Inibidores da Autolisina	26
8. Conclusão	27
9. Referencias Bibliograficas:	27

Resumo

A resistência bacteriana tem crescido e vem aumentando seu risco com o passar dos anos. Organizações de saúde já mostram que não teremos antibióticos no mercado para tratar das infecções em um futuro não tão distante. A necessidade de novas moléculas e novos candidatos a antibióticos tem mobilizado pessoas em todo mundo a desenvolver novas estratégias para solucionar esse problema. A parede celular bacteriana é um alvo recorrente e bem reconhecido dos antibióticos, porém por causa da resistência bacteriana a maioria dos inibidores de parede celular não apresentam o efeito esperado. O presente trabalho busca avaliar se novos candidatos a inibidores da parede celular estão sendo desenvolvidos. O instrumento de pesquisa foi o banco de dados Pubmed e os descritores usados foram: “((Antimicrobial) AND (Inhibitors of cell wall)). Os resultados mostraram que estão sendo desenvolvidos novas moléculas inibidoras de parede celular e todos apresentaram atividade antimicrobiana. Além disso, enzimas para as quais não haviam sido testados como alvo moleculares e não haviam inibidores foram avaliadas quando a possibilidade de serem usados como alvos de fármacos.

Palavras-chaves: Antimicrobianos, bactéria, parede celular

Abstract

Bacterial resistance has grown and has increased its risk over the years. Health organizations already show that we will not have antibiotics on the market to treat infections in the not-too-distant future. The need for new molecules and new antibiotic candidates has mobilized people around the world to develop new molecules to solve this problem. The bacterial cell wall is a recurring and well-recognized target for antibiotics, but because of bacterial resistance most cell wall inhibitors are no longer active. The present work seeks to evaluate whether new candidates for cell wall inhibitors are being developed. The search instrument for the Pubmed database and the descriptors used were: “((Antimicrobial) AND (Inhibithors of cell wall)). The results induced that new cell wall inhibitory molecules are being developed and all antimicrobial activity. In addition, enzymes for which they have not been tested as molecular targets and non-inhibitors have been evaluated when they are likely to be used as drug targets.

Keywords: Antimicrobials, bacteria, cell wall

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Parede celular de bactérias gram-positivas e gram-negativas

Figura 2: Biossíntese do peptídeoglicano

Figura 3: Identificação, seleção e elegibilidade dos artigos

Figura 4: Gráfico sobre o uso das bactérias nos testes in vitros dos artigos

Figura 5: Gráfico com os alvos moleculares usados nos artigos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ficha padrão de extração de dados

LISTA DE ABREVIATURAS:

PubMed – Serviço de Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline (United States National Library of Medicine service for free access to Medline)

PG – Peptidoglicano

G-6-P – Glucosamina-6-fosfato-sintase

DdlA – D-ala-D-ala ligase

PBP – Proteína de ligação a penicilina

AtlE – Autolisina E

Tgase – Transglicosilase

Upps – Undecaprenil pirofosfato sintase

GlcNAc – Poli-N-acetilglucosamina

MurNAc – N-ácido acetilmurâmico

AGRADECIMENTOS

Ao meu senhor Jesus, minha grande inspiração e força para seguir em frente, por me dar coragem para seguir em frente, por me fazer companhia quando eu me sentia sozinho, por enxugar minhas lágrimas todas as vezes que pensei em desistir.

A minha família, minha mãe Suzana, meu pai Luciano, minha irmã Ana Carolina por todo esforço e dedicação para me manter em uma cidade longe e cara, por serem minha inspiração para o futuro, por sempre me incentivarem a continuar com os estudos e principalmente por acreditarem em mim. Agradeço muito por todos os conselhos, lições dadas e pelo amor e carinho que vocês sempre me deram.

A minha namorada Ketley Paiva, que ao longo desse semestre sempre esteve perto de mim nessa luta, que sempre me apoiou e me aconselhou, que vinha cuidar de mim quando eu estava na pior e por acreditar em mim quando nem mesmo eu acreditava.

Aos meus grandes amigos que tive a felicidade de conhecer na Universidade de Brasília: Gabriela Oliveira, Lais Manuela, Elaine Viegas, Tales Mateus, João Victor Rodrigues, Beatriz Alencar, Amanda Monici, Yasmin Yoshida, que sem vocês eu teria desistido, obrigado por sempre me fazerem rir, me ensinar nas matérias que eu ficava em dúvidas e por compartilhar o peso de concluir essa graduação. Aos meus amigos que conheci em Brasília: Thiago Vidal, Luis Henrique Oliveira, Iago Moura, Guilherme Marques, Jonatas Coutinho, Daniel Prado por agirem como irmãos para mim e por todo apoio e diversão que vocês me deram ao longo desses cinco anos. Aos meus amigos que deixei na Bahia: Caique Correia, Bernardo Guimaraes e Danton Santos, que mesmo longe sempre torceram por mim.

Ao meu orientador Prof. Dr. Alex Leite Pereira que me ajudou nesse projeto, me instruiu e principalmente por ter paciência comigo quando eu estava passando por dificuldade.

E por fim agradecer a Universidade de Brasília e se corpo de professores que me ajudaram no meu desenvolvimento pessoal e profissional.

1.Introdução:

Com o aumento da resistência aos antibióticos pelas bactérias, o problema de super bactérias se tornou um caso de saúde pública mundial, os centros de prevenção e controle de doenças, assim como o resto dos médicos e pacientes tem necessitado de inovações no desenvolvimento de novos antibióticos. Um dos principais alvos para esses novos antibióticos a serem pesquisados é a parede de celular, cujo constituinte principal é o peptidoglicano (PG) das bactérias, pois ela não está presente nas células humanas. Porém, a síntese do PG ainda possui muitos mistérios que ainda precisam ser elucidados, o que dificulta o desenvolvimento de novos antibióticos. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013)

O peptidoglicano é um polímero feito de uma cadeia alternada de N-acetilglicosamina e ácido N-acetilmuramico presente na parede celular das bactérias encontrada circundando a membrana celular da bactéria. Sua principal função é manter a integridade celular. O PG serve também para anexar proteínas e polímeros, e por ser poroso permite que nutrientes e sinais químicos importantes cheguem à bactéria. Além disso, o PG está intimamente ligado ao crescimento e divisão celular (PAZOS; PETERS, 2019).

A síntese do PG começa na síntese do seu precursor, o UDP-MurNAc, que é sintetizado no citoplasma. Após essa etapa o lipídio I e lipídio II associados à membrana, são produzidos. Finalmente, após a translocação de lipídeo II através da membrana plasmática, ocorre polimerização do PG. A enzima transpeptidase catalisa a etapa final da polimerização adicionando grupamentos acil, formando a malha rede característica do PG (PAZOS; PETERS, 2019).

Os β -lactâmicos são a principal classe de medicamento inibidores da síntese da parede celular bacteriana. Antibacterianos que inibem irreversivelmente a enzima transpeptidase. Essa enzima forma as ligações cruzadas entre as cadeias peptídicas da estrutura PG, que conferem à parede celular uma rigidez importante para a proteção da célula bacteriana contra as variações osmóticas do meio. Essa classe de medicamento possui em sua estrutura um anel β -lactâmico que é composto por três átomos de carbono e um de nitrogênio. O anel β -lactâmico é o grupo farmacofórico, responsável por interagir com o sítio catalítico da enzima da enzima transpeptidase. (ARRUDA; FARO, 2019)

Além dos β -lactâmicos, outra classe de medicamentos inibidores de parede celular são os glicopeptídeos. Os glicopeptídeos se ligam ao terminal carbono da molécula DAla-D-Ala do precursor mureína, cuja ação resulta em inibição da transpeptidação durante a etapa de biossíntese da parede celular bacteriana. Desse modo, o peptidoglicano fica enfraquecido e faz com que as bactérias se tornem mais susceptíveis à lise devido às mudanças de pressão osmótica (KANG; PARK, 2015).

2. Revisão Bibliográfica.

2.1 Bactérias resistentes.

As bactérias são organismos unicelulares descobertas por volta de 1670, pelo pesquisador van Leeuwenhoek, com a invenção do microscópio. Porém somente com Pasteur, no século XIX, foi descoberto que as bactérias poderiam ser patogênicas. Essa confirmação se veio com Robert Koch, que isolou os microrganismos causadores da febre-tifoide, tuberculose e cólera. Para combater as infecções causadas por bactérias, Paul Ehrlich, pesquisador conhecido como pai da quimioterapia, trabalhou nas primeiras substâncias químicas capazes de inibir a proliferação destas bactérias, com toxicidade tolerável ao hospedeiro, desenvolvendo em 1910, o primeiro antibiótico de origem sintética, chamado salvarsan, utilizado contra sífilis (GUIMARÃES; DA SILVA MOMESSO; PUPO, 2010).

O ápice do desenvolvimento de antibióticos no séc. XX, veio com a descoberta da penicilina, pelo pesquisador Alexander Fleming. Em 1929, a penicilina G, de origem natural, foi utilizada como antibiótico, porém introduzida no mercado como agente terapêutico somente em 1940 (GUIMARÃES; DA SILVA MOMESSO; PUPO, 2010).

A descoberta da penicilina e de outros antimicrobianos, revolucionou a vida das pessoas, pois foi a primeira molécula capaz de ser usada de maneira segura para tratar infecções, sendo altamente usada na Segunda Guerra Mundial. Porém sem critério de uso definido, o uso a penicilina foi passada para ser utilizada em febres e dores no geral. Com o decorrer do tempo, a pressão seletiva sobre as bactérias as tornaram resistentes a penicilina. A frequência de cepas resistentes a penicilina aumentou cada vez mais e as bactérias que anteriormente eram tratadas com penicilina, se tornaram resistentes ao

produzirem beta-lactamases, tornando o tratamento ineficiente (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

Em decorrência do avanço da medicina e da ciência, novos antibióticos foram desenvolvidos. Entretanto como o uso ainda era sem controle e sem grandes critérios, em 1996, microrganismos como a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) mostraram-se resistentes a este fármaco (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos pela Medicina, porém, é possível afirmar que até 50% de todos os antibióticos prescritos são considerados desnecessários. Neste sentido, seu mau uso e/ou uso excessivo são fatores que têm levado ao crescimento da resistência bacteriana (HOLMES *et al.*, 2016).

Existem alguns fatores que contribuem para o alto índice de uso de antimicrobianos. No Brasil, existe um número grande de farmácias e drogarias, o que dificulta o controle pelos órgãos fiscalizadores, onde pode ocorrer venda de antibiótico sem receita. Além disso, dúvidas no diagnóstico entre infecções bacterianas ou virais e falta de programas de saúde que orientam sobre o uso racional desses medicamentos contribuem para o alto uso de antibiótico no Brasil (FRANCO *et al.*, 2015).

A resistência bacteriana pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é quando a bactéria desenvolve características enzimáticas ou estruturais que proporcionam resistência ao antibiótico administrado. A resistência adquirida ocorre quando um novo aspecto é expresso, na maioria das vezes, por mutação ou transmissão de material genético, por causa da apresentação a novos antibióticos.(CULYBA; MO; KOHLI, 2015)

As bactérias, desenvolveram diferentes mecanismos de resistência pelo fato de os antibióticos possuírem vários mecanismos de ação. As resistências bacterianas mais comuns e proeminentes são: 1) alterações na permeabilidade da membrana celular que, impede a entrada do antibiótico na célula; 2) capacidade de degradar ou inativar o antibiótico; 3) alteração do alvo de um antibiótico de modo que o novo alvo não seja afetado; ou 4) desenvolvimento de bombas de efluxo que faz com que o antibiótico seja bombeado para fora da célula.(CULYBA; MO; KOHLI, 2015)

2.2 Parede Celular Bacteriana

A parede celular bacteriana é uma estrutura complexa em forma de malha que, na maioria das bactérias, é essencial para manutenção da forma celular e integridade estrutural. **(Figura 1)** (PAZOS; PETERS, 2019)

O peptidoglicano consiste em uma malha de poli-N-acetilglucosamina (GlcNAc) e N-ácido acetilmurâmico (MurNAc) reticulada por meio de pontes de peptídeo curtas. (EGAN; ERRINGTON; VOLLMER, 2020)

A síntese do precursor do peptidoglicano começa com a formação do precursor UDP-GlcNAc (Difosfato de uridina-poli-N-acetilglucosamina) e do UDP-MurNAc (Difosfato de uridina-N-ácido acetilmurâmico) no citoplasma. UDP-GlcNAc é sintetizado a partir de frutose 6-fosfato pelas enzimas GlmS, GlmM e GlmU. Já o UDP-MurNAc é sintetizado pela adição de enolpiruvato a UDP-GlcNAc e em seguida é feita uma redução, essas reações são feitas respectivamente pelas enzimas MurA e MurB **(Figura 2)** (EGAN; ERRINGTON; VOLLMER, 2020).

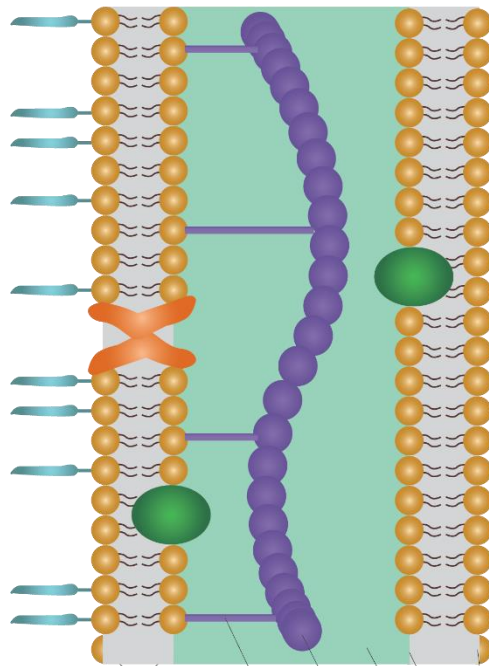
Os peptídeos então são acoplados por reações dependentes de ATP pelas enzimas MurC, MurD, MurE e MurF, formando o PhosphoMurNAc-pentapeptídeo que é transferido para o portador de lipídeo undecaprenil fosfato por MraY, formando o lipídio I **(Figura 2)**. O lipídio I recebe uma molécula de GlcNAc pela enzima MurG, que resulta na formação do lipídio II. (EGAN; ERRINGTON; VOLLMER, 2020)

Em uma etapa final o lipídio 2 é translocado através da membrana, onde será usado para compor o peptidoglicano (PAZOS; PETERS, 2019).

A síntese de uma nova molécula de peptidoglicano ocorre em reações polimerização de cadeias de glicano por glicosiltransferases (GTases) **(Figura 2)** e sua incorporação a novas cadeias pré-existentes por meio de ligações cruzadas dos peptídeos-tronco por transpeptidases (TPases) **(Figura 2)** (EGAN; ERRINGTON; VOLLMER, 2020).

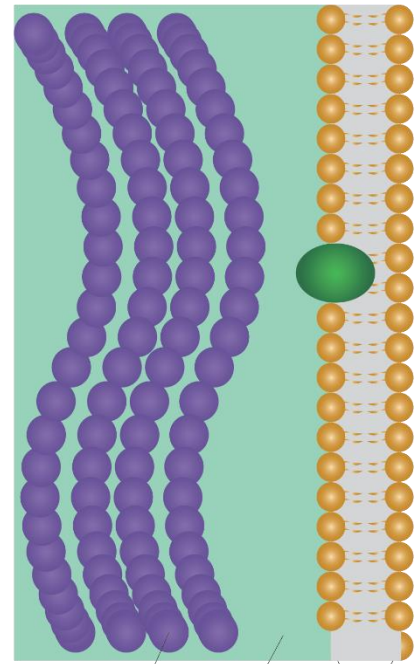
As bactérias coordenam a síntese de novas moléculas de peptidoglicano com a reciclagem do peptidoglicano pré-existente. Essa reciclagem é importante, pois gera materiais que podem ser acoplados a novas moléculas de peptidoglicano (PARK; UEHARA, 2008).

GRAM-NEGATIVE



Outer Membrane
Lipoproteins
Peptidoglycan
Periplasmic space
Cytoplasmic membrane

GRAM-POSITIVE



Cytoplasmic membrane
Periplasmic space
Peptidoglycan

Figura 1 – Estrutura da parede celular bacteriana. Fonte: Adaptado de <https://quizlet.com/br/510637532/imunologia-bacterias-flash-cards/>

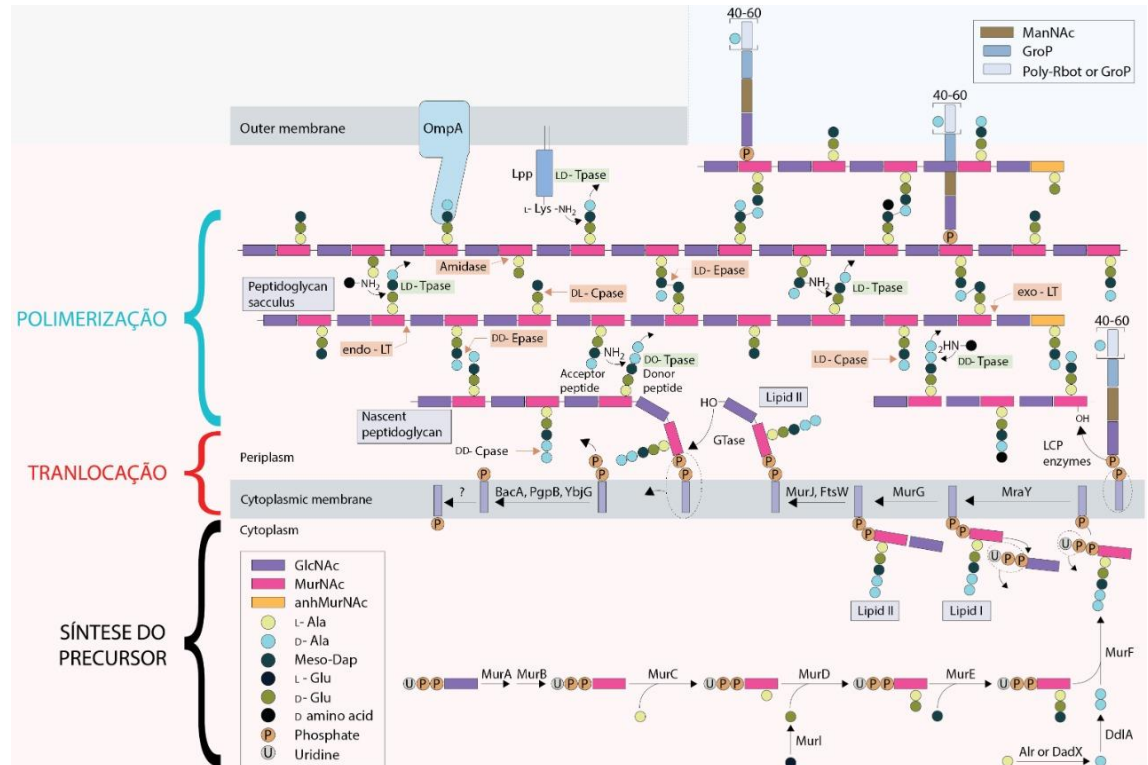


Figura 2: A biossíntese do peptidoglicano pode ser dividida em três etapas: sendo elas a síntese do precursor, no qual o pentapeptídeo é formado; a translocação, no qual o pentapeptídeo é translocado por carreadores para o espaço periplasmático no qual vai ser adicionado a malha pré-existente de peptidoglicano; e por fim a polimerização no qual ocorre as reações de transpeptidação e formação das ligações glicosídicas. Fonte: Adaptado de Egan et al., 2020

2.3 Antibióticos inibidores de parede celular

Os fármacos inibidores da síntese da parede celular têm sido amplamente utilizados, uma vez que se mostraram bastante eficazes no combate de infecções bacterianas importantes. Dentre os principais inibidores, estão os betalactâmicos e os glicopeptídeos (SANKAR, et al., 2017).

Os antibióticos inibidores de parede celular foram amplamente usados no tratamento de infecções bacteriana ao longo do tempo, uma vez que mostraram-se bastante eficazes e seguros. Dentre os principais destacam-se os betalactâmicos e os glicopeptídeos.

Os glicopeptídeos são uma classe de antibióticos inibidores de parede celular, que têm como alvo as bactérias gram-positivas ligando-se ao terminal acil-D-Ala-D-Ala do peptidoglicano em crescimento e assim interrompendo a síntese do peptidoglicano (KANG; PARK, 2015).

No combate às bactérias super-resistentes, dos antibióticos inibidores da biossíntese da parede celular, os glicopeptídeos, foram um dos mais explorados. Com o passar dos anos, algumas espécies de bactérias desenvolveram

resistência aos glicopeptídeos, os levando o comprometimento do seu efeito terapêutico (SHANKAR, 2016).

Com o desenvolvimento da resistência aos glicopeptídeos uma nova classe de medicamentos (glicopeptídeos de segunda geração) foram desenvolvidos. A telavacina é um semissintético da vancomicina aprovado para o uso clínico em 2009. Assim como a vancomicina, a telavacina se liga à porção terminal acil-D-Ala-D-Ala do peptidoglicano em crescimento interrompendo sua síntese. Além disso, a telavacina tem outro mecanismo de ação que é o de causar a despolarização da membrana celular bacteriana, causando uma perturbação na membrana, tendo assim um duplo mecanismo de ação contra as bactérias (DAS, 2017).

Os betalactâmicos são os antibióticos mais utilizados nos tratamentos de infecções bacterianas, visto que inibem a biossíntese da parede celular por ligação as peptideoglicano transpeptidase presentes tanto em bactérias Gram-positivas como Gram-negativas. Além disso, esta classe de antibióticos exibe melhor atividade antibacteriana, propriedades farmacocinéticas e um amplo espectro (BUSH; BRADFORD, 2016).

Além dos glicopeptídeos e os betalactâmicos outros antibióticos inibidores de parede de celular bacteriana foram desenvolvidos, porém não se mostraram tão eficazes quanto aos antibióticos já disponíveis no mercado.

D-dicloserina é um antibiótico atualmente usado para o tratamento de tuberculose. Este por sua vez mimetiza a cíclico D-alanina inibindo a enzima D-Ala-D-Ala-ligase (BATSON *et al.*, 2017).

A fosfomicina foi descoberta em 1969 e teve seu uso clínico aprovado em 1996. A fosfomicina atua como um análogo do fosfoenolpiruvato que se liga a MurA a inibindo e conseqüentemente, inviabiliza o processo de biossíntese, uma vez que causa enfraquecimento da parede celular e da atividade bacteriana (DIJKMANS *et al.*, 2017).

Outros compostos como tunicamicina, liposidomicinas e mureidomicina foram relatados como princípios ativos inibidores da MraY, a qual tem influência direta no estágio da biossíntese da parede celular. No entanto, esses medicamentos (principalmente a tunicamicina) apresenta baixa seletividade e também atua contra a biossíntese de glicoproteínas em humanos (HERING *et al.*, 2018).

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal:

Produzir uma revisão bibliográfica sobre novos antibióticos inibidores de parede celular bacteriana.

3.2 Objetivos específicos:

Descrever as moléculas utilizados como antibióticos que atuam contra a biossíntese da parede celular bacteriana

Apresentar novos candidatos a antimicrobianos inibidores da biossíntese de parede celular bacteriana.

4. Justificativa:

Os antibióticos diminuíram mundialmente as taxas de morbidade e mortalidade associadas a infecções bacterianas. Entretanto, o mau uso desses fármacos acelera o processo natural de resistência das bactérias contra os antibióticos. A resistência bacteriana representa um risco à qualidade de vida conquistada ao longo dos anos com o avanço da farmácia e da medicina. Além disso compromete o orçamento dos sistemas de saúde, sejam eles públicos ou privado e intensifica outro problema de saúde pública de grande relevância: as infecções hospitalares.

Portanto, se faz necessário uma revisão e apresentar os possíveis candidatos a fármacos antimicrobianos, que estão sendo pesquisados ao redor do mundo.

5. Metodologia:

A seleção de artigos abordando a temática “antibióticos e inibidores de parede celular bacteriana” foi realizada na base de dados *PubMed* com o os termos de buscas “((Antimicrobial) AND (Inhibithors of cell wall))”. Os critérios de inclusão usados para a seleção dos artigos foram publicações que tinham um nome de classe ou nome de molécula no título ou no resumo e ter como alvo a parede celular das bactérias. Os critérios de exclusão foram publicações anterior ao ano de 2016, estudos de revisão, uso de mais de uma classe de antibiótico e uso em micobactérias.

6. Resultados

6.1 Seleção dos artigos

O termo de busca usado para pesquisa no Pubmed no dia vinte de abril de 2021 e apresentou como resultado 2347 artigos. Após critérios de elegibilidade 25 artigos passaram para a fase de leitura.

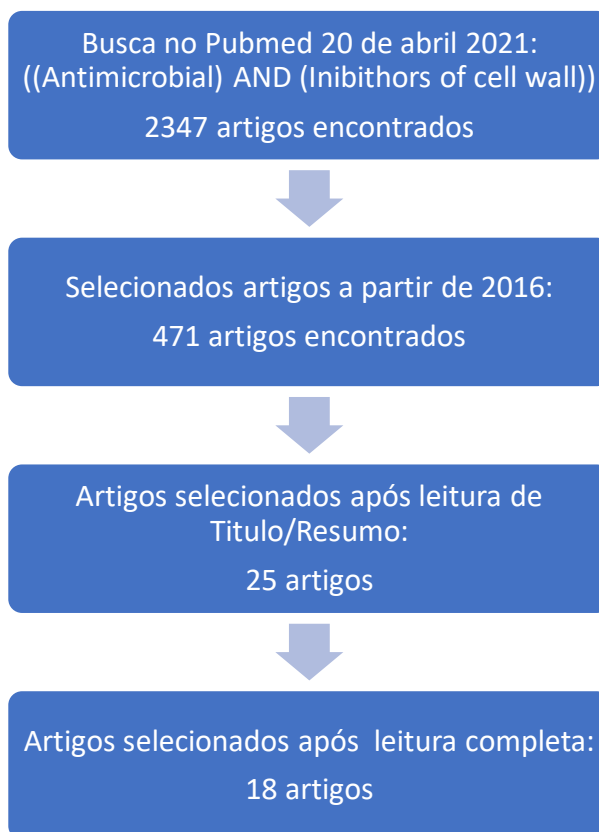


Figura 3: Identificação, seleção e elegibilidade dos artigos do fármaco

6.2 Características e moléculas selecionadas pelos artigos

Os artigos selecionados apresentam grande variedade de alvos moleculares, metodologias e bactérias. Dez artigos testaram o efeito antimicrobiano in vitro em ambas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, 4 testaram apenas em Gram-positivas, somente um testou em apenas Gram-negativas e 3 não fizeram testes in vitro. Essas informações estão descritas na **(Figura 4)**.

Os 18 artigos selecionados, tiveram como alvo algum componente da parede celular bacteriana ou alguma enzima presente em sua biossíntese. Dessas 18 publicações, 4 tinham como alvo as enzimas Mur, 4 a enzima G-6-P, 2 as enzimas UppS, todas as demais enzimas tiveram apenas 1 artigo cada. Essas informações estão apresentadas no **(Figura 5)**.

Todas as informações estão sintetizadas na tabela.

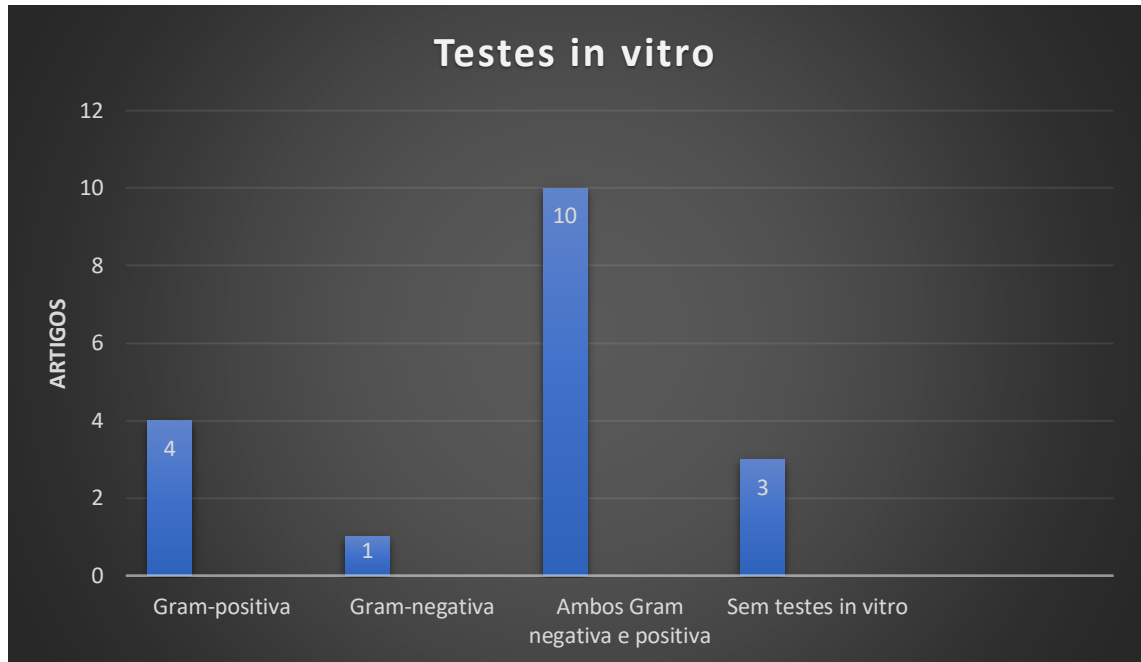


Figura 4:Gráfico sobre o uso das bactérias nos testes in vitro dos artigos. Fonte: Próprio autor

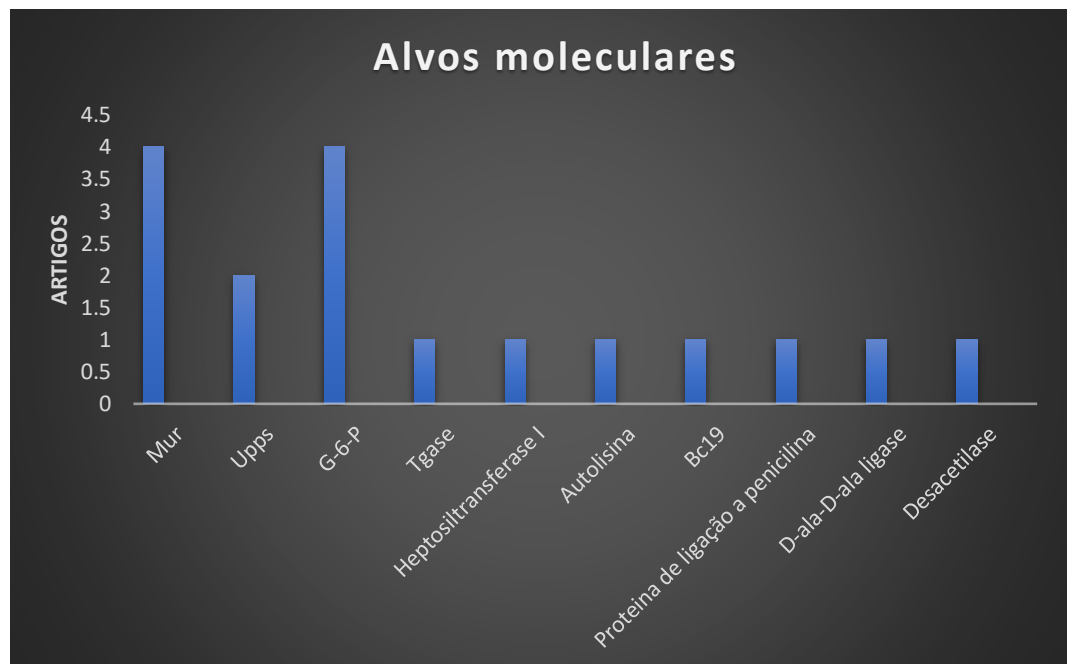


Figura 5:Gráfico com os alvos moleculares usados nos artigos. Fonte: Próprio autor

Título	Autor	Ano	País	Objetivo do trabalho	Nome da molécula	Testes in vitro	Alvo molecular	Atividade antimicrobiana
Mur ligases inhibitors with azastilbene scaffold: Expanding the structure–activity relationship	Martina Hrast, et al	2021	Eslovênia	Sintetizar e relatar de inibidores de Mur ligases usando derivados de azastilbene	Derivado de azastilbene	<i>E.Coli</i> e <i>S. Aureus</i>	Enzimas Mur	As moléculas testadas inibiram as enzimas, sendo que algumas moléculas inibiram mais de uma enzima
Catalytic Mechanism and Covalent Inhibition of UDP-N-Acetylglucosamine Enolpyruvyl Transferase (MurA): Implications to the Design of Novel Antibacterials	Levente M. Mihalovits, et al	2019	Hungria	Sintetizar novos inibidores de MurA	Derivados de oxirano, ogivas de halocetona e aceitadores de Michael	Não foi feito testes in vitro	MurA	Houve inibição e ligação a enzima

<p>MurB as a target in an alternative approach to tackle the <i>Vibrio cholerae</i> resistance using molecular docking and simulation study</p>	<p>Adhithya Rangunathan, et al</p>	<p>2017</p>	<p>India</p>	<p>Avaliar a MurB da <i>Vibrio cholerae</i> e testar possíveis inibidores fitoquímicos</p>	<p>Compostos fitoquímicos</p>	<p><i>Vibrio Cholerae</i></p>	<p>MurB</p>	<p>Foi identificado fitoquímicos com atividades inibitórias da Murb</p>
<p>Elucidating the inhibition of peptidoglycan biosynthesis in <i>Staphylococcus aureus</i> by albocycline, a macrolactone isolated from <i>Streptomyces maizeus</i></p>	<p>Guangfen g Zhou, et al</p>	<p>2018</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Avaliar atividade inibitória da albociclina extraído de <i>Streptomyces</i></p>	<p>Albociclina</p>	<p><i>S.Aureus e E.Coli</i></p>	<p>MurA</p>	<p>A Albociclina apresentou atividade antimicrobiana</p>

<p>Naringenin derivatives as glucosamine-6-phosphate synthase inhibitors: synthesis, antioxidants, antimicrobial, preservative efficacy, molecular docking and in silico ADMET analysis</p>	<p>Amit Lather, et al</p>	<p>2020</p>	<p>India</p>	<p>Sintetizar derivados da naringenina como inibidor da G-6-P</p>	<p>Derivados da naringenina</p>	<p><i>P. mirabilis</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i>, <i>E. coli</i>, <i>C. albicans</i> and <i>A. nige</i></p>	<p>G-6-P</p>	<p>Os derivados da naringenina exibiram inibição da G-6-P</p>
<p>Naringin derivatives as glucosamine-6-phosphate synthase inhibitors based preservatives and their biological evaluation</p>	<p>Amit Lather et al</p>	<p>2020</p>	<p>India</p>	<p>Avaliar se derivados de naringinina inibem G-6-P</p>	<p>Análogos da naringinina</p>	<p><i>P. mirabilis</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i>, <i>E. coli</i>, e <i>A. nige</i></p>	<p>G-6-P</p>	<p>Os análogos da naringinina inibiram a G-6-P</p>

The rational design, synthesis, and antimicrobial investigation of 2-Amino-4-Methylthiazole analogues inhibitors of GlcN-6-P synthase	Abdelsattar M. Omar, et al	2020	Arábia Saudita	Sintetizar análogos de 2-amino-4-metilthiazol e avaliar atividade antimicrobiana	Análogos de 2-amino-4-metilthiazol	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> e <i>Micrococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	G-6-P	Uma das moléculas teve boa atividade antimicrobiana
Virtual Screening of Novel Glucosamine-6-Phosphate Synthase Inhibitors	Amit Lather, et al	2018	India	Sintetizar e avaliar atividade antimicrobiana de inibidores de G-6-P sintase	Candidatos a inibidores retirado de biblioteca virtual	Não foram feitos testes in vitro	G-6-P	Foram testados moléculas para inibir da G-6-P e podem vir a ser testados como antimicrobianos

Discovery and Characterization of a Class of Pyrazole Inhibitors of Bacterial Undecaprenyl Pyrophosphate Synthase	Nestor Concha et al	2016	Estados Unidos	Avaliar novos inibidores de Upps	Moléculas criadas por a partir de banco de dados	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> e <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	Upps	Dois candidatos a inibidores da Upps foram identificados e tiveram sucesso em inibir a Upps
Isoprenoid Biosynthesis Inhibitors Targeting Bacterial Cell Growth	Janish Desai, et al	2016	Estados Unidos	Sintetizar novos inibidores de FPPS e UPPS	Bifosfonatos, hidroxifosfonatos e dihidroxiácidos	<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Upps e Fpps	Descoberta de um novo alvo para novos antibióticos e boa inibição da Upps

Synthesis, kinetics and inhibition of <i>Escherichia coli</i> Heptosyltransferase I by monosaccharide analogues of Lipid A	Noreen K. Nkosana, et al	2018	Estados Unidos	Sintetizar análogos do Lipideo A para inibidores da Heptosiltransferase I	Análogos do Lipideo A	Não foram feitos testes in vitro	Heptosiltransferase I	Os compostos se ligaram a Heptosiltransferase I porém com inibição fraca
Discovery of (phenylureido)piperidinyl benzamides as prospective inhibitors of bacterial autolysin E from <i>Staphylococcus aureus</i>	Jure Borisek, et al	2018	Eslovênia	Sintetizar fenilureido) piperidinil benzamidas que inibam autolisina E	Moléculas desenvolvidas usando triagem virtual	<i>S.Aureus</i>	Autolisina E	Foi identificado que os compostos de fenilureido se ligam a Autolisina E
Structural studies of <i>Staphylococcus aureus</i> Sortase inhibitor via Conus venom peptides	Saima Younis, et al	2019	Paquistão	Sintetizar peptídeos a partir do veneno do caracol cone e inibir as proteínas Sortases das bactérias	Peptídeos do veneno do caracol cone	Várias cepas de bactérias	Sortases	Foram identificadas moléculas capazes de inibir as Sortases

Hydrophobic substituents on isatin derivatives enhance their inhibition against bacterial peptidoglycan glycosyltransferase activity	Yong Wang, et al	2020	China	Desenvolver inibidores de glicosiltransferase	Derivados da Isatina	<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> e <i>E. coli</i>	Glicosiltransferases	Algumas moléculas testadas tiveram sucesso em inibir a enzima
Structure-based design of bacterial transglycosylase inhibitors incorporating biphenyl, amine linker and 2-alkoxy-3-phosphorylpropanoate moieties	Jui-Yin Yu, et al	2018	Taiwan	Sintetizar inibidores de Tgase	Série de compostos de 2-alcóxi-3 fosforilpropanoato ligados por bifenil	<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>A. baumannii</i>	Tgase	Alguns dos compostos sintéticos exibiram atividade inibitória modesta

<p>1-(2-Hydroxybenzoyl)-thiosemicarbazides are promising antimicrobial agents targeting D-alanine-D-alanine ligase in bacterio</p>	<p>Alice Ameryckx, et al</p>	<p>2018</p>	<p>Bélgica</p>	<p>Sintetizar e avaliar inibidores da D-Ala-D-Ala ligase</p>	<p>2-hidroxibenzoil)-4fenil-3-tiosemicarbazida</p>	<p><i>S. aureus</i> e <i>E. faecalis</i></p>	<p>D-ala-d-ala ligase</p>	<p>Vários compostos apresentaram atividades antimicrobianas promissoras</p>
<p>In-silico designing, chemical synthesis, characterization and in-vitro identification of potential inhibitors for Penicillin binding protein (PBP) from <i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Langeswaran Kulanthivel et al</p>	<p>2018</p>	<p>Índia</p>	<p>Identificar novos inibidores para a proteína de ligação a penicilina</p>	<p>Moléculas retiradas de banco de dados após triagem virtual</p>	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Proteína de ligação a penicilina</p>	<p>As moléculas testadas inibiram a enzima</p>

Structures of the Peptidoglycan N-Acetylglucosaminase Deacetylase Bc1974 and Its Complexes with Zinc Metalloenzyme Inhibitors	Petros Giastas, et al	2017	Grécia	Identificar possíveis inibidores da Peptidoglicano N-acetilglucosamina desacetilase e avaliar as conformações estruturais que possam ser usadas para síntese de novos antimicrobianos	Moléculas baseadas na cristalização da proteína Peptidoglicano N-acetilglucosamina desacetilase	<i>Bacillus Cerus</i>	Peptidoglicano N-acetilglucosamina	Demonstrou possíveis candidatos a inibidores dessa enzima
---	-----------------------	------	--------	---	---	-----------------------	------------------------------------	---

7. Discussão

Todos os artigos usados usaram docking molecular para avaliar a ligação de uma molécula com a proteína alvo. É de suma importância conhecer as porções da enzima que a molécula se liga, tipo de ligação e distância entre seus ligantes para assim avaliar possíveis modificações que podem ser feitas nas moléculas. Além disso, alguns artigos fizeram testes *in vitro* que apresentaram resultados mais confiáveis que somente com os testes computacionais.

7.1 Inibidores da enzima Mur

As enzimas ou ligases Mur são responsáveis pela etapa inicial da formação do peptídeoglicano presente na parede celular das bactérias. Como são enzimas ausente em mamíferos se tornou então alvo de pesquisa de novos antibióticos. Existem vários tipos de enzimas Mur sendo elas: MurA, MurB, MurC, MurD, MurE, MurF.

No trabalho de Martina Hrast e colaboradores (2021) foi sintetizado uma serie de moléculas derivadas do estilbeno e foi avaliado sua capacidade de inibição das enzimas Mur (MurC – MurF) e sua efetividade *in vitro*. Sua ideia era desenvolver uma molécula que inibisse várias enzimas Mur diferentes tentando uma ligação na região que todas as enzimas tem em comum. O resultado obtido foi que a maioria das moléculas inibiu satisfatoriamente 3 ou mais enzimas. Além disso uma das moléculas inibiu os 4 tipos de enzimas testadas. Porém, nos testes *in vitro* exibiram baixa atividade antimicrobiana, que provavelmente se deve a baixa penetração no citoplasma da bactéria. (HRAST *et al.*, 2021)

No estudo de Adhithya Rangunathan e parceiros (2018) o objetivo foi inibir a biossíntese da parede celular da bactéria *Vibrio cholera*. Para isso foram usados 20 compostos fitoquímicos para inibir a enzima MurB. Dentre esses 20 fitoquímicos, 3 apresentaram alta afinidade pela enzima. Foi revelado também que o fitoquímico quercetina formou um complexo quercetina-MurB que é mais estável que a MurB sozinha. Esses resultados mostraram que a quercetina ou derivados de quercetina podem ser usados para serem inibidores de MurB no futuro (RAGUNATHAN; MALATHI; ANBARASU, 2018).

Já no trabalho de Guangfeng Zhou e sua equipe (2018) averiguou-se o mecanismo de inibição da albociclina, um produto natural sintetizado por cepas de *Streptomyces maizeus*. Neste trabalho avaliou a ligação da albociclina com a

enzima MurA e sua possível atividade antimicrobiana. Em bactérias gram-positivas foi apresentada atividade antimicrobiana, porém em bactérias gram-negativas não foi apresentada atividade. Guangfeng e sua equipe concluíram que se a albociclina chegar a testes clínicos, ela deve ser usada como medicamento de espectro estreito. No teste de docking molecular com a MurA, comprovou-se que a albociclina inibe a MurA, porém de maneira fraca, mas suficiente para alterar a regulação e biossíntese do peptidoglicano (ZHOU, 2018).

No estudo de Levente Mihalovits (2019) o objetivo era estudar moléculas que inibiam a enzima MurA e que essa inibição ocorra usando uma ligação covalente com a cisteína 115 da enzima. Esse mecanismo de inibição também é usado no único medicamento aprovado que inibe a MurA, que é a fosfomicina. Seus resultados foram que três grupos de compostos foram testados, sendo eles, derivados de oxirano, ogivas de halocetona e aceitadores de Michael. Essas moléculas são consideradas pequenas e se ligaram covalentemente a cisteína 115 da enzima.

7.2 Inibidores da Glucosamina-6-Fosfato-Sintase

A G-6-P é uma enzima existente nas bactérias que catalisa a primeira etapa da biossíntese dos açúcares do peptidoglicano. Essa enzima também está presente em mamíferos, porém foi comprovado que a inibição rápida dessa enzima é letal para os microrganismos, enquanto que nos mamíferos essa inibição curta não é danosa (LATHER; SHARMA; KHATKAR, 2018).

No trabalho de Lather (2018), foi pesquisado em banco de dados moléculas inibidoras de G-6-P e avaliado sua ligação com a enzima usando docking molecular. No total 36 moléculas encontradas na literatura foram testadas e tiveram sua ligação com a enzima avaliada. Além disso foi avaliado a carcinogenicidade das moléculas, sua ligação a proteínas plasmática. Seu resultado mostrou que as moléculas tem diferentes sítios de ligação com a enzima e que podem ser explorados em futuras pesquisas. (LATHER; SHARMA; KHATKAR, 2018)

Um estudo foi feito por Abdelsattar (2020) sobre análogos de 2-amino-4-metiltiazol e sua atividade antimicrobiana. Foi determinado que esses análogos eram muito mais efetivos e seguros que alguns medicamentos no mercado. O mecanismo de ação dessas moléculas é a inibição da G-6-P e o rompimento da

parede celular bacteriana. Além disso, seus resultados *in vitro* mostraram que nenhum dos compostos são tóxicos para as células humanas (OMAR *et al.*, 2020).

Em outros 2 estudos de Lather e colaboradores (2020) foi pesquisado o uso de análogos da naringina e da naringenina. Seus estudos foram avaliados para uso como conservantes de alimentos, porém seus estudos podem ser usados para uso como antibiótico no futuro. Foi feito docking molecular dos análogos da naringina e da naringenina e seu resultado de ligação à molécula G-6-P foram satisfatórios, porém foi percebido que mesmo as moléculas sendo parecidas entre si, se ligaram a diferentes sítios da enzima. Nos testes *in vitro* a naringina e a naringenina exibiram atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas e gram negativas. Além disso, a naringenina exibiu atividade microbiana mais forte que de medicamentos no mercado (LATHER; SHARMA; KHATKAR, 2020b, a).

7.3 Inibidores da Undecaprenil pirofosfato sintase

A Undecaprenil pirofosfato sintase é a enzima que condensa moléculas de isopentenil pirofosfato com farnesil pirofosfato para formar C55 - pirofosfato de undecaprenil. O C55 – pirofosfato é o precursor do undecaprenil fosfato que é essencial para o transporte dos componentes do peptidoglicano. Como se vê o Upps é essencial para manutenção e biossíntese da parede celular bacteriana, logo foi visto como interessante alvo para novos antimicrobianos (CONCHA *et al.*, 2016).

No trabalho de Nestor Concha e colaboradores (2016), foi observado que a maioria dos candidatos a inibidores de Upps tinham uma porção hidrofóbica que se ligava a parte hidrofóbica da enzima. Algumas dessas moléculas ainda possuíam uma porção polar para se ligar ao pirofosfato presente no Upps. Porém Concha e sua equipe usaram uma biblioteca com pequenas moléculas codificadas por DNA, para identificar moléculas que podiam agir como inibidores de Upps. Eles identificaram pizaroles substituídos que podiam ser usados como inibidores e ao testar *in vitro* e observar o docking molecular, foi observado que dois pizaroles substituídos inibiram satisfatoriamente a Upps (CONCHA *et al.*, 2016).

Já no trabalho de Janish Desai e sua equipe (2016) várias moléculas foram sintetizadas de grupos diferentes para inibir as enzimas da família

isoprenoide e inibir o crescimento bacteriano. Para isso, várias moléculas foram sintetizadas como bifosfonatos, hidroxifosfonatos e dihidroxiácidos. Um dos seus resultados foi a descoberta de uma nova enzima que pode ser usada como alvo para antibiótico, a enzima FPPS. Além disso, a enzima Upps também foi inibida pelas moléculas e houve uma interrupção do crescimento bacteriano.

7.4 Inibidores de transglicosilase

A enzima transglicosilase (Tgase) catalisa as reações de transglicosilação necessárias para a biossíntese da parede celular. (YU *et al.*, 2018)

No artigo produzido por Jui-Yin Yu e sua equipe observaram na literatura que a moenomicina A (um pentassacarídeo com uma porção fosfoglicerato, um moenocinol e uma cauda lípidica) é um inibidor da Tgase, porém não é usado como medicamento por causa da sua baixa farmacocinética. Com base nisso, Yu e sua equipe sintetizaram moléculas que mimetizam as porções da moenomicina A, porém melhorando sua farmacocinética. Esses compostos foram classificados como, 2-alcoxi-3-fosforilpropanoato ligados por bifenil. Ao se analisar por docking molecular foi observado que os compostos interagem com o aspartato 145 e que a atividade da enzima aumenta, caso o ligante seja uma amina terciária e diminui se for uma amida ou um carbamato. Os resultados mostraram também que as moléculas inibiram de maneira intermediária da Tgase e nos testes *in vitro* foi percebido atividade antimicrobiana contra as bactérias (YU *et al.*, 2018).

7.5 Inibidores de Sortase

Sortase são enzimas que tem a função de catalisar a ancoragem de proteínas de superfície na parede de peptidoglicano (YOUNIS; TAJ; RASHID, 2019).

No trabalho de Saima Younis (2019) e seu grupo foi avaliado o desenvolvimento de um inibidor da Sortase A do *Staphylococcus aureus*. Na época desse trabalho já haviam desenvolvidos dois inibidores para a Sortase B do *Staphylococcus aureus*. Younis e sua equipe então usaram toxinas peptídicas para desenvolver um inibidor de Sortase A. Foi usado toxina peptídica por causa da sua grande diversidade e utilidade para desenvolvimento de novos antibióticos e outros trabalhos já mostraram toxinas peptídicas com atividade antimicrobiana. A toxina escolhida foi a do caracol cone, pois não havia testes usando os venenos desse animal. Do veneno, seis peptídeos foram isolados que

então foram analisados por docking molecular. Seu resultado revelou que 2 peptídeos se ligaram fortemente a enzima sortase e inibiram sua atividade, porém mais estudos pré-clínicos são necessários (YOUNIS; TAJ; RASHID, 2019).

7.6 Inibidores da proteína de ligação a penicilina

A enzima PBP catalisa a retirada da D-alanina do precursor do peptideoglicano que é uma das etapas finais na sua biossíntese. A inibição da proteína de ligação à penicilina causa danos na parede celular bacteriana, causando sua futura lise (KULANTHAIVEL *et al.*, 2018).

O trabalho de Langeswaran Kulanthaivel e seu pessoal analisaram a estrutura das PBP e então fizeram uma busca de compostos compatíveis em vários bancos de dados. A triagem virtual foi feita usando o docking molecular como critério para filtragem das moléculas. Além disso, foi feita uma comparação com substâncias já usadas para inibir a PBP. O resultado desse trabalho foi que 5 moléculas foram escolhidas e foi determinado ao analisar o docking molecular que as regiões nucleofílicas dessas substâncias interagiram com o sítio catalítico da PBP inibindo sua atividade (KULANTHAIVEL *et al.*, 2018).

7.7 Inibidores da Heptosiltransferase I

A HcpI é a enzima responsável por catalisar a adição do primeiro L-glicero D-manno-heptose ao precursor do lipídio A. A molécula lipídio A é um componente do lipopolissacarídeo bacteriano, sendo esse ainda necessário para a sobrevivência das bactérias. Sendo assim, a heptosiltransferase I se tornou um bom candidato a alvo para novos antimicrobianos (NOREEN K. NKOSANA, DANIEL J. CZYZYK, ZAREK S. SIEGEL, JOY M. COTE, 2016).

No trabalho de Noreen K. Nkosana e sua equipe foram sintetizadas moléculas similares ao lipídio A. Essas moléculas foram classificadas como monossacarídeo aciladas e ao observar seu docking molecular foi visto que as moléculas se ligaram a uma bolsa alostérica que não havia sido descrita. Porém as moléculas exibiram fraca inibição da enzima HcpI (NOREEN K. NKOSANA, DANIEL J. CZYZYK, ZAREK S. SIEGEL, JOY M. COTE, 2016).

7.8 Inibidores de Glicosiltransferase

A proteína glicosiltransferase catalisa a transferência da porção dissacarídeo-peptídeo do lipídio II para a cadeia de glicano (WANG *et al.*, 2020).

O artigo produzido por Wang (2020) e sua equipe tratou de um trabalho que usou um inibidor de glicosiltransferase a base de isatina na qual foi adicionado um grupamento hidrofóbico. Com essa ideia em mente, 20 compostos foram sintetizados que foram testados por docking molecular e por atividade antimicrobiana in vitro. O teste de docking molecular apresentou que ao alterar a porção hidrofóbica da molécula se altera a inibição, sendo que quanto maior a cadeia hidrofóbica maior a inibição. Nos testes in vitro se observou que houve atividade antimicrobiana satisfatória com um dos compostos. Concluiu-se que as moléculas inibidoras de glicosiltransferase tem que ser anfífilas para se ligar à porção hidrofóbica e à porção hidrofílica da enzima (NOREEN K. NKOSANA, DANIEL J. CZYZYK, ZAREK S. SIEGEL, JOY M. COTE, 2016).

7.9 Inibidores da D-ala-D-ala-Ligase

A enzima D-ala-D-ala ligase participa da etapa inicial da síntese do peptidoglicano. A Ddl catalisa a formação do UDP-N-acetilmuramoil pentapeptideo, precursor do peptidoglicano (PAZOS; PETERS., 2019).

No trabalho apresentado por Alice Ameryckx e sua equipe propuseram desenvolver novos inibidores para Ddl, pois o único no mercado, a D-Cicloserina tem atividade antimicrobiana, porém possui efeito neurotóxico. Este trabalho apresentou novos mecanismos de inibição e novos inibidores de Ddl. As moléculas usadas foram as da biblioteca interna do laboratório e então foi selecionado a molécula 2-hidroxibenzoil)-4fenil-3-tiosemicarbazida, no qual a literatura já havia mostrado fraca atividade antimicrobiana, mas sem o mecanismo de ação. A molécula e seus análogos então foram analisados por docking molecular e sua atividade antimicrobiana in vitro. O docking molecular revelou que um ligante 2-hidroxi e um ligante tiosemicarbazida foram capazes de interromper o crescimento bacteriano. Além disso parecia que a presença de um grupo halogênio no fenil na parte direita da molécula é benéfico à atividade antimicrobiana. Os testes in vitro revelaram boa atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas.

7.10 Inibidores de Peptidoglicano N- acetilglucosamina desacetilase

As proteínas peptidoglicano N-acetilglucosamina desacetilase tem a função de desacetilar a camada de PG para impedir sua destruição pela lisozima.

Essa mudança torna a parede celular mais catiônica e impede a ligação eletrostática com a lisozima também catiônica(GIASTAS *et al.*, 2018).

No artigo produzido por Petros Giastas e seu grupo foi analisado a estrutura da enzima peptidoglicano N-acetilglucosamina desacetilase do *Bacillus cereus* para também se ter uma idéia dessa enzima no microorganismo *Bacillus anthracis*. Além disso, também foi testado possíveis candidatos a inibidor dessa enzima. Neste trabalho foi feito primeiramente a cristalização da proteína para determinar sua estrutura e nesse experimento foi determinado a presença de zinco na enzima. Com a determinação da estrutura, testou-se 25 compostos e então analisados por docking molecular, que determinou que os compostos ácidos hidroxâmico foram os melhores inibidores da molécula. Além disso, foi concluído que um anel aromático atacando a zona quelante do zinco na enzima é importante para conseguir a inibição(GIASTAS *et al.*, 2018).

7.11 Inibidores da Autolisina

As autolisinas tem a função de catalisar a degradação de partes da parede celular bacteriana que estejam inativadas. Além disso, foi demonstrado que algumas autolisinas têm o papel de ocultar as bactérias por meio da destruição de proteínas que detectam o PG(BORIŠEK *et al.*, 2018).

No trabalho de Jure Borisek e sua equipe usando a estrutura da autolisina do *Staphylococcus aureus* que foi determinada por eles próprios em trabalhos anteriores. Desenvolveu-se novos candidatos a inibidores da AtlE. Para ajudar na triagem virtual das moléculas a serem testadas, usando química computacional, a AtlE foi dividida em três unidades para se visualizar as regiões de ligação. O grupo de Borisek escolheu trabalhar com a ligação de moléculas na região central da enzima, que é a região mais próxima ao sítio catalítico. A triagem virtual determinou 10.000 moléculas capazes de se ligar a região central da enzima. Com isso a análise de ligantes e orientações espaciais dessas moléculas foi usando docking molecular, no qual 41 compostos deram resultados satisfatórios. Desses 41 compostos, 16 eram (fenilureido) piperidinil benzamidas que se mostraram bastante satisfatórios na ligação com a AtlE e não estavam presentes na biblioteca inicial de compostos de Borisek e sua equipe. Concluiu-se que essas moléculas podem abrir o caminho para o desenvolvimento de inibidores da AtlE (BORIŠEK *et al.*, 2018).

8. Conclusão

Portanto, ao concluir essa revisão sobre se há o desenvolvimento de novos inibidores para a parede celular, observa-se que existem novas moléculas sendo sintetizadas e testadas ao redor do mundo para a inibir a biossíntese, desestabilizar componentes e interferir na virulência bactéria. Foi visto que a maioria dos artigos buscou inibir a biossíntese da parede, pois é o mecanismo mais usado em antibiótico que já estão no mercado.

Os compostos sintetizados, desenvolvidos, pesquisados e analisados tiveram atividade antimicrobiana e ou capacidade de inibir sua enzima alvo, o que é um bom sinal para que no futuro essas moléculas possam ser usadas. Além disso, a grande maioria das moléculas foi testada em ambas bactérias gram-positivas e gram-negativas mostrando que são moléculas de amplo espectro. Nenhuma dessas substâncias estão em testes clínicos.

O docking molecular provou-se ser a ferramenta mais utilizada para desenvolver novos antibióticos e espera se que com o desenvolvimento dessa técnica veremos ainda mais moléculas que possam agir como inibidores da parede celular.

As organizações de saúde necessitam de novos antibióticos, a evolução das bactérias está mais rápida que o surgimento e desenvolvimento das moléculas inovadoras, porém pesquisas estão acontecendo ao redor do mundo e novos marcadores e moléculas são testadas diariamente. A era pós antibiótico está no fim, mas já há pistas de como começar uma próxima.

9. Referencias Bibliograficas:

ARRUDA, Camila Janaina Manguieira de; Vanessa Felix de Almeida Siqueira; Flávio Junior Manguieira de Souza; Jessica Laís das Neves Silva; Kelly Ferreira; FARO, Dos Santos; Daniela Zacarias Cipriano; Leoní Adriana de Souza Dias; Flavio R. A. Revisão Bibliografica De Antibióticos Beta-Lactâmicos. *Revista Saúde em Foco*, v. 11, p. 982–995, 2019.

BATSON, Sarah *et al.* Inhibition of D-Ala:D-Ala ligase through a phosphorylated form of the antibiotic D-cycloserine. *Nature Communications*, v. 8, n. 1, p. 1–7, 2017.

BORIŠEK, Jure *et al.* Discovery of (phenylureido)piperidiny benzamides

as prospective inhibitors of bacterial autolysin E from *Staphylococcus aureus*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 33, n. 1, p. 1239–1247, 2018.

BUSH, Karen; BRADFORD, Patricia A. B -Lactams and B -Lactamase Inhibitors: An Overview. n. Table 1, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Antibiotic resistance threats in the United States*. [S.l.: s.n.], 2013.

CONCHA, Nestor *et al.* Discovery and Characterization of a Class of Pyrazole Inhibitors of Bacterial Undecaprenyl Pyrophosphate Synthase. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 59, n. 15, p. 7299–7304, 2016.

CULYBA, Matthew J.; MO, Charlie Y.; KOHLI, Rahul M. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. *Biochemistry*, v. 54, n. 23, p. 3573–3582, 2015.

DAS, Biswadeep. Telavancin: a novel semisynthetic lipoglycopeptide agent to counter the challenge of resistant Gram-positive pathogens. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, v. 4, n. 2, p. 49–73, 2017.

DIJKMANS, Anneke Corinne *et al.* Fosfomicin: Pharmacological, clinical and future perspectives. *Antibiotics*, v. 6, n. 4, p. 1–17, 2017.

EGAN, Alexander J.F.; ERRINGTON, Jeff; VOLLMER, Waldemar. Regulation of peptidoglycan synthesis and remodelling. *Nature Reviews Microbiology*, v. 18, n. 8, p. 446–460, 2020.

FRANCO, Jonatan Martins Pereira Lucena *et al.* O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. *Semana Acadêmica*, v. 1, n. 72, p. 1–17, 2015. Disponível em: <https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/o_papel_do_farmacaceutico_frente_a_resistencia_bacteriana_0.pdf>.

GIASTAS, Petros *et al.* Structures of the Peptidoglycan N-Acetylglucosamine Deacetylase Bc1974 and Its Complexes with Zinc Metalloenzyme Inhibitors. *Biochemistry*, v. 57, n. 5, p. 753–763, 2018.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; DA SILVA MOMESSO, Luciano; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.

HERING, Jenny *et al.* Structural basis for selective inhibition of

antibacterial target *MraY*, a membrane-bound enzyme involved in peptidoglycan synthesis. *Drug Discovery Today*, v. 23, n. 7, p. 1426–1435, 2018.

HOLMES, Alison H. *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, v. 387, n. 10014, p. 176–187, 2016.

HRAST, Martina *et al.* Mur ligases inhibitors with azastilbene scaffold: Expanding the structure–activity relationship. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 40, n. January, p. 127966, 2021.

KANG, Hee-kyoung; PARK, Yoonkyung. Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action. v. 45, n. 2, p. 67–78, 2015.

KULANTHAIVEL, Langeswaran *et al.* Identification of potential inhibitors for Penicillin binding protein (PBP) from *Staphylococcus aureus*. *Bioinformation*, v. 14, n. 9, p. 471–476, 2018.

LATHER, Amit; SHARMA, Sunil; KHATKAR, Anurag. Naringenin derivatives as glucosamine-6-phosphate synthase inhibitors: Synthesis, antioxidants, antimicrobial, preservative efficacy, molecular docking and in silico ADMET analysis. *BMC Chemistry*, v. 14, n. 1, p. 1–15, 2020a.

LATHER, Amit; SHARMA, Sunil; KHATKAR, Anurag. Naringin derivatives as glucosamine-6-phosphate synthase inhibitors based preservatives and their biological evaluation. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1–17, 2020b.

LATHER, Amit; SHARMA, Sunil; KHATKAR, Anurag. Virtual Screening of Novel Glucosamine-6-Phosphate Synthase Inhibitors. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, v. 21, n. 3, p. 182–193, 2018.

LIMA, Camila Correa; BENJAMIM, Sandra Cristina Calixto; SANTOS, Rosana Francisco Siqueira Dos. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: Uma revisão. *Cuidarte Enfermagem*, v. 11, n. 1, p. 105–113, 2017.

NOREEN K. NKOSANA, DANIEL J. CZYZYK, ZAREK S. SIEGEL, JOY M. COTE, And Erika A. Taylor. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & behavior*, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2016.

OMAR, Abdelsattar M. *et al.* The rational design, synthesis, and antimicrobial investigation of 2-Amino-4-Methylthiazole analogues inhibitors of GlcN-6-P synthase. *Bioorganic Chemistry*, v. 99, n. March, p. 103781, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103781>>.

PARK, James T.; UEHARA, Tsuyoshi. How Bacteria Consume Their Own Exoskeletons (Turnover and Recycling of Cell Wall Peptidoglycan). *Microbiology*

and Molecular Biology Reviews, v. 72, n. 2, p. 211–227, 2008.

PAZOS, Manuel; PETERS, Katharina. *Peptidoglycan*. [S.l: s.n.], [S.d.].

RAGUNATHAN, Adhithya; MALATHI, Kullappan; ANBARASU, Anand. MurB as a target in an alternative approach to tackle the *Vibrio cholerae* resistance using molecular docking and simulation study. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 119, n. 2, p. 1726–1732, 2018.

SHANKAR, PRavi. Book review: Tackling drug-resistant infections globally. *Archives of Pharmacy Practice*, v. 7, n. 3, p. 110, 2016.

WANG, Yong *et al.* Hydrophobic substituents on isatin derivatives enhance their inhibition against bacterial peptidoglycan glycosyltransferase activity. *Bioorganic Chemistry*, v. 97, n. January, p. 103710, 2020.

YOUNIS, Saima; TAJ, Sameera; RASHID, Sajid. Structural studies of *Staphylococcus aureus* Sortase inhibitor via Conus venom peptides. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 671, n. June, p. 87–102, 2019.

YU, Jui Yin *et al.* Structure-based design of bacterial transglycosylase inhibitors incorporating biphenyl, amine linker and 2-alkoxy-3-phosphorylpropanoate moieties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 150, p. 729–741, 2018.

ZHOU, Guangfeng. 肌肉作为内分泌和旁分泌器官 HHS Public Access. *Physiology & behavior*, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2018.