

Antichagásico potencial: Planejamento e síntese de híbrido molecular e de inibidor da enzima Fe-superóxido dismutase e CYP51 e com liberador de óxido nítrico

Erick Tavares Marcelino Alves

Filipe Gomes Pernichelli

Elizabeth Igne Ferreira

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/ Universidade de São Paulo

erick.tavares@usp.br, filipepernichelle@gmail.com, elizabeth.igne@gmail.com

Objetivos

A Doença de Chagas (DC) é causada pelo *Trypanosoma cruzi* e geralmente transmitida pelo *Triatoma infestans*, o “barbeiro”, atingindo cerca de 6 milhões de pessoas ao redor do mundo (DNDI, 2020)

Apenas os fármacos nifurtimox e benznidazol estão disponíveis para a Doença de Chagas, sendo pouco efetivos no tratamento da fase crônica da doença, e devido ao fato de esta ser doença negligenciada, tendo pouco interesse por parte da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos fármacos, há necessidade urgente de novos e melhores quimioterápicos, especialmente para a fase crônica (DNDI, 2020).

Assim, visando a encontrar novos compostos antichagásicos, o objetivo do trabalho é explorar características de liberação de óxido nítrico e inibidores de Ferro-superóxido dismutase (Fe-SOD) e de 14-alfa esterol desmetilase (CYP51), por meio da síntese de molécula contendo grupos acetofenona, piperazina e furoxano (Silva, 2014; Martín-Escalano, 2018; Serafim, 2016)

Além disso, destaca-se a realização de estudos de modelagem molecular visando ao melhor entendimento de possíveis interações dos compostos planejados com a CYP51 e Fe-SOD do parasita. Embora seja extremamente necessário realizar ensaios

com o cinetoplastídeo, entender a atividade dos compostos por meio do atracamento molecular vai ser bem útil para se analisar interações com os alvos. Se for confirmada a atividade *in vitro*, novas modificações moleculares, como simplificação estrutural e bioisosterismo podem surgir.

Métodos e Procedimentos

Estruturas de CYP51 do T. cruzi foram buscadas no PDB, levando em conta um filtro de resolução entre 1,5 e 3 Å, como descrito por Silva (2014), levando à escolha do 3ZG2 (resolução=2,8 Å). Depois, a partir do chemdraw e chem3d constroem-se os compostos planejados, que são minimizados (Spartan '14), e assinalam-se cargas (Open Babel), verificando possíveis imprecisões estruturais por meio do software Sybyl-X 1.1. Em relação à proteína, parametrizam-se os estados de protonação dos resíduos da proteína em pH=7,4, por meio do pdb2pqr. Por fim, realiza-se o atracamento molecular dos ligantes com a CYP51 no programa GOLD 4.1.2. Para visualização utiliza-se Biovia Discovery Studio Visualizer e Inkscape (Silva, 2014)

Resultados

Ao realizar estudos de *redocking* no GOLD 4.1.2, observou-se que a função de *score* que retornou menor valor RMSD teve tamanho de

caixa de valor 10, eficiência de algoritmo genético de 100% e função de score ASP.

Dessa forma, realizou-se estudo de atracamento molecular nessas condições, retornando os valores da Tabela 1.

Tabela 1 : Médias dos scores dos compostos planejados

Compostos	Scores
FGP-X1	41,63236
FGP-X2	43,25782
FGP-X3	42,90319
FGP-X4	44,15442
FGP-X5	44,2382

As duas moléculas apresentadas na Figura 1, FGP-X4 e FGP-X5, apresentaram os melhores scores. A primeira, FGP-X4, apresenta uma interação de hidrogênio entre a carbonila e Tyr116, enquanto a segunda, além de apresentar uma possível interação de hidrogênio entre a carbonila e Tyr116, apresenta o oxigênio do grupo furoxano apontado para o ferro do grupo heme, simulando interações relatadas na literatura por Silva (2014).

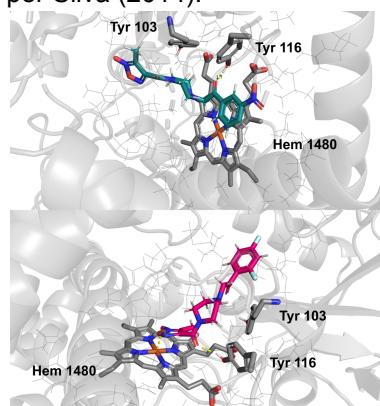


Figura 1: FGP-X4 e FGP-X5.

Conclusões

O estudo de modelagem desenvolvido sugere que o modo de interação dos compostos planejados com a CYP51 é bem similar ao que ocorre com o composto de maior

atividade sintetizado por Silva (2014), destacando-se interações hidrofóbicas entre o grupo piperazina e Tyr103 e Tyr116, além de interação de hidrogênio (FGP-X4 e FGP-X5). As perspectivas para o trabalho consistem em realizar estudos de atracamento molecular (docking) com a Fe-SOD, quando os compostos forem sintetizados. A síntese encontra-se na última etapa e após sua finalização, os compostos serão enviados para ensaios *in vitro*, o que poderá validar os resultados obtidos por meio da modelagem molecular. Assim, os estudos seguirão rumo à otimização estrutural, caso a atividade antichagásica seja confirmada.

Referências Bibliográficas

DNDI, Drugs for Neglected Disease initiative. Disponível em: <https://www.dndi.org/doencas/doenca-chaga>. Acesso em 08 de setembro de 2021.

Martín-Escalano, Rubén et al. Second generation of Mannich base-type derivatives with *in vivo* activity against *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Medicinal Chemistry*, [S. I.], v. 61, n. 13, p. 5643–5663, 2018. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00468.

Serafim, R. A. M. *Antichagásicos potenciais: síntese e modelagem molecular e híbridos de hdrazonas e liberadores de óxido nítrico*. Tese (Doutorado) -, Programa de Fármaco e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

SILVA, F. T. *Antichagásicos potenciais: planejamento e síntese de bioisósteros 1,2,4-triazólicos do hidroximetilnitrofural e análogos*. 227p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Fármaco e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.