

Resumo do Trabalho em português:



IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS MODULADORES DA PROTEÍNA Hsp90 DE *Leishmania braziliensis*

Sergio L. Ramos-Jr, Fernanda A.H. Batista, Andrei Leitão, Júlio C. Borges

IQSC - USP

borgesjc@iqsc.usp.br

Objetivos

Identificação de compostos capazes de modular a atividade ATPásica da Hsp90 de *L. braziliensis* (LbHsp90), dentro de uma série de 27 compostos sintéticos selecionados por *virtual screening* [1].

Métodos e Procedimentos

Os compostos foram avaliados inicialmente quanto a sua atividade leishmanicida, através de ensaio de viabilidade celular com MTT, determinando-se em seguida as IC₅₀ para células de *L. braziliensis* e fibroblastos de camundongo dos compostos que apresentaram morte celular >60%. A interação com a LbHsp90 e Hsp90 humana dos compostos selecionados foi avaliada por ensaios de supressão de fluorescência (*quenching*). O composto que apresentou a maior interação foi testado então quanto a capacidade de inibir a atividade ATPásica das Hsp90.

Resultados

Da série, 8 compostos (como mostrado na Tabela 1) foram selecionados por resultarem morte celular >60%, e a partir dos IC₅₀ observou-se que os compostos Glb17 e Glb27 apresentaram melhor potencial contra células de *L. braziliensis* (dados não mostrados). Nos ensaios de *quenching* se obteve valores de K_{Dapp} semelhantes (Tabela 1) com indicativos de ação via N-terminal assim como para interações equânicas entre as Hsp90. O composto Glb27 foi capaz de inibir a atividade ATPásica [2], apresentando alterações de V_{máx}

para ambas as proteínas, e também em K_m para a LbHsp90. A identificação do mecanismo de inibição está em andamento, sendo que os resultados indicam inibição mista.

Tabela 1: Valores de K_{Dapp} (μmol L⁻¹) obtidos para cada composto e proteína

Composto	Proteína			
	hHsp90	hHsp90N	LbHsp90	LbHsp90N
Glb08	20 ± 5	29 ± 3	13 ± 4	17 ± 6
Glb15	14 ± 6	12 ± 3	14 ± 4	13 ± 3
Glb17	Ambíguo	Ambíguo	124 ± 21	104 ± 67
Glb23	21 ± 9	16 ± 30	26 ± 7	19 ± 10
Glb25	15 ± 9	14 ± 3	7 ± 3	12 ± 2
Glb27	5 ± 4	6 ± 2	7 ± 1	7 ± 1

Conclusões

Da série de 27 compostos oito foram capazes causar morte celular significativa para *L. braziliensis*, apresentando também interações com a proteína-alvo e sendo capazes de afetar sua atividade ATPásica. Pode-se concluir que os compostos são promissores e a campanha vencedora, uma vez que a partir de uma primeira geração obtida por *virtual screening*, além disto podem servir de base para uma nova busca resultando em uma nova geração mais eficiente e seletiva.

Referências Bibliográficas

- [1] HAHN, J. S. The Hsp90 chaperone machinery: from structure to drug development. **BMB Rep**, v. 42, n. 10, p. 623-30, Oct 2009
- [2] PANARETOU, B. et al. ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the Hsp90 molecular chaperone in vivo. **EMBO J**, v. 17, n. 16, p. 4829-36, Aug 1998.