

Síntese e avaliação por modelagem molecular de derivados da piperina como inibidores da CYP51 de fungos patogênicos

Larissa H. E. Castro¹ (IC), Welisson da Silva Ferreira^{1,2} (PG), Marco Edilson F. Lima¹ (PQ), Carlos Mauricio R. Sant'Anna¹ (PQ)

¹Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Dep. de Química –ICE–Rod. BR 465, Km 7, Seropédica, RJ;

²CEFET/RJ – UnED Nova Iguaçu – Est. Adrianópolis, 1.317, Nova Iguaçu, RJ.

* larissa_hec@hotmail.com

Palavras-chave: Fungicida, 1,3,4-Oxadiazóis, Modelo comparativo, Docking.

Introdução

Tanto *Cryptococcus gattii* quanto *C. neoformans* são fungos causadores de infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos. Estes fungos possuem a enzima esteroil 14 α -desmetilase¹ (CYP51), cuja inibição pode acarretar na morte de fungos por afetar a integridade das membranas. A presença de um anel heterocíclico, capaz de se complexar com o átomo de ferro presente no citocromo P450, é um requisito para a atividade inibitória. Neste trabalho, compostos heterocíclicos sintetizados por nosso grupo, da classe dos 1,3,4-oxadiazóis, derivados da piperina, amida natural isolada de *Piper nigrum*,² tiveram seu potencial perfil inibitório determinado por *docking* molecular em modelos da enzima CYP51 dos fungos.

Resultados e Discussão

Seguindo metodologias clássicas para a síntese do núcleo heterocíclico planejado³, foram preparados 18 derivados (2-19), além da amida natural (1). Nos derivados sintetizados variou-se o tamanho da cadeia espaçadora (n=0, 2 e 4), a presença ou não de insaturações, além a natureza das substituições no N-3 e no átomo de enxofre presente na posição dois do anel (Figura 1).



Figura 1. Piperina e derivados heterocíclicos.

As estruturas da CYP51 de *C. gattii* e *C. neoformans* foram modeladas no servidor Swiss Model, tendo como molde a estrutura 3L4D, com identidade de 27,73% e de 27,68% com os modelos, respectivamente. Apesar da baixa identidade, os modelos foram adequados, conforme verificado pelos critérios usuais de qualidade. Para a escolha da melhor função de pontuação do programa GOLD 5.0 (CCDC), foi feito um *redocking* com 4 estruturas de CYP51, depositadas no PDB (1E9X, 4H6O, 3TIK e 2WUZ). A função com melhor desempenho foi Chemscore, com um valor de RMSD médio igual a 0,565 Å. As estruturas dos flavonóides foram otimizadas com o método PM3. Efetuou-se o

docking nos modelos da CYP51 em duplicata, calculando-se a média das pontuações:

Tabela 1. Valores das pontuações (média de duplicata) do *docking* com os derivados da piperina.

Composto	pontuação (<i>C.gattii</i>)	pontuação (<i>C.neoformans</i>)
1	34,29	34,76
2	32,18	31,00
3	32,66	31,76
4	33,55	32,84
5	33,94	32,92
6	33,46	30,71
7	30,45	30,18
8	30,96	32,37
9	35,13	32,58
10	43,90	42,77
11	31,86	31,82
12	30,36	28,33
13	34,13	30,61
14	40,47	36,70
15	27,69	31,17
16	39,16	34,91
17	32,15	28,96
18	44,99	43,78
19	35,33	31,84

Conclusões

Obtivemos modelos da estrutura 3D da CYP51 dos fungos *C. gattii* e *C. neoformans*, com os quais foi possível, através da técnica de *docking*, estudar as interações com a série de derivados da piperina sintetizados pelo grupo de síntese da UFRRJ, indicando como mais ativos os derivados 10 e 18.

Agradecimentos

CNPq, INCT-INOFAR, CAPES e Faperj

¹ Alcazar-Fuoli, L. et al. *Steroids*, 2008, 73, 339-347.

² Ferreira, W. S., Franklim, T. N., Lopoos, N. D., Freire-de-Lima, M. E. *Rev. Virt. Quim.* 2012, 4 (3), 208-224..

³ El-Emam, A., Al-Deeb, O. A., Al-Omar, M., Lehman, J. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 5107-5113.