

## Derivados de Chalconas inibem a Atividade de Maltase e Amilase na busca de Moléculas Bioativas para a Diabetes Tipo 2

João de M. Rezende<sup>1,\*</sup> (TM), Mariana B. dos Santos<sup>2</sup> (PG), Ana C. M. de Almeida<sup>1</sup> (IC), Rafael F. Dantas<sup>1</sup> (PQ), Luis O. Regasini<sup>2</sup> (PQ), Mario R. Senger<sup>1</sup> (PQ), Floriano P. Silva Jr<sup>1</sup> (PQ), \*email: jomell@ig.com.br

<sup>1</sup>Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, RJ, Brasil. <sup>2</sup>IBILCE, UNESP, SP, Brasil.

Palavras Chave: Diabetes tipo II, Chalconas, Amilase, Maltase, Desenvolvimento de fármacos, inibição enzimática.

### Introdução

Aproximadamente 347 milhões de pessoas sofrem de diabetes, sendo 90% destes pacientes com diabetes do tipo 2 (DM-2)<sup>1</sup>. A OMS estima que esta enfermidade será a sétima principal causa de morte em 2030.

Fármacos com efeito hipoglicemiantes por via oral têm sido utilizados para o tratamento da DM-2. Chalconas são precursores da via de biossíntese dos flavonóides, possuindo interesse farmacológico, por apresentarem distintas atividades biológicas, por exemplo, no metabolismo de carboidratos.

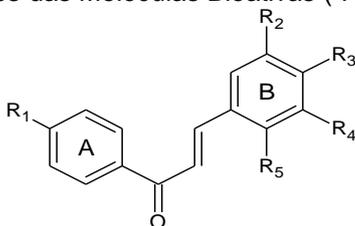
O presente trabalho tem como objetivo realizar a triagem do potencial inibitório de 42 derivados de chalconas sobre as enzimas comerciais  $\alpha$ -amilase pancreática suína e maltase de levedura.

### Resultados e Discussão

Os derivados de chalconas foram sintetizados por meio da reação de Claisen-Schmidt, na qual compostos benzaldeídicos foram condensados com acetofenonas, na presença de etóxido de sódio e à temperatura ambiente<sup>2</sup>. As estruturas das substâncias foram confirmadas por meio da análise dos seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Após a triagem, foram consideradas moléculas bioativas quando atividade inibitória superior a 40%.

**Figura 1.** Estrutura Geral de uma Chalcona e os Substituintes das Moléculas Bioativas ("Hits"):



**Tabela 1.** Atividade Inibitória (%) das Moléculas Bioativas ([compostos]<sub>f</sub> = 100 $\mu$ M):

N°	Triagem Amilase <sup>3</sup>	Triagem Maltase <sup>4</sup>
Chalc.	< 40	< 40
13	< 40	52,9 $\pm$ 4,3
30	79,5 $\pm$ 6,2	< 40
32	84,6 $\pm$ 2,5	< 40
33	96,2 $\pm$ 1,8	< 40
34	97,5 $\pm$ 1,9	< 40

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Em seguida, nestes compostos determinou-se as concentrações capazes de inibir 50% da atividade enzimática (IC<sub>50</sub>) e seus índices de eficiência de ligação (IEL). O IC<sub>50</sub> é um parâmetro essencial em estudos farmacológicos, enquanto o IEL é utilizado na modelagem molecular para otimização estrutural, visando a obtenção de compostos líderes.

**Tabela 2.** Determinação do IC<sub>50</sub> e do Índice de Eficiência de Ligação (IEL) dos "Hits":

N°	Amilase		Maltase	
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IEL (IC <sub>50</sub> /MM)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IEL (IC <sub>50</sub> /MM)
Chalc.	> 100	-	> 100	-
13	> 100	-	53,2	17,7
30	63,4	14,7	> 100	-
32	70,0	15,4	> 100	-
33	79,3	14,3	> 100	-
34	57,3	16,8	> 100	-
Acarbose	4,18	8,33	108,8	6,14

Para a maioria dos compostos mais ativos, um substituinte nitrogenado em R1 parece ser importante, no aumento da potência de inibição. Para o anel B da chalcona, a maioria dos inibidores potentes da amilase parecem requerer pelo menos 2 grupos doadores/aceptores de ligações de hidrogênio. O mesmo não ocorre para maltase, cujo único inibidor mais potente encontrado apresenta apenas um grupo aceptor de ligações de hidrogênio.

### Conclusões

Dentre os 42 derivados de chalcona foram obtidas 5 moléculas bioativas candidatas a futuros compostos líderes, no desenvolvimento de fármacos para a DM-2.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPERJ

<sup>1</sup> Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. *Lancet*, 2011, 378(9785):31–40;

<sup>2</sup> Mukherji, S. M.; Singh, S. P. and Kapoor, R. P. *Org. Chem.* 2003, 2, 586.

<sup>3</sup> Senger, M. R.; Gomes, L. C.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Ferreira, V. F.; Silva, F. P. *ChemBiochem.* 2012, 23, 1584

<sup>4</sup> Ferreira, S. B.; Soderro, A. C.; Cardoso, M. F.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F. *J Med Chem.* 2010, 25, 2364.