

Estudo Comparativo da Interação entre 1,3,4-oxadiazol-2-onas e derivados imidazólicos na CYP51 do *Trypanosoma cruzi*

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: *Trypanosoma cruzi*, Doença de Chagas, 1,3,4-Oxadiazóis, Docking.

Introdução

O parasita *Trypanosoma cruzi* é o causador da doença de Chagas, uma doença tropical negligenciada. Os poucos fármacos utilizados no tratamento têm efeitos colaterais graves, sendo necessária a busca por novos fármacos. *T. cruzi* possui a enzima esterol 14 α -desmetilase¹ (CYP51), cuja inibição pode acarretar na sua morte por afetar a integridade das membranas. A inibição pode ser obtida através da presença de um anel heterocíclico, capaz de se complexar com o átomo de ferro presente no grupo Heme da CYP51. Neste trabalho, compostos heterocíclicos da classe dos 1,3,4-oxadiazóis, derivados da piperina (amida natural isolada de *Piper nigrum*²) foram sintetizados por nosso grupo e tiveram seu potencial perfil inibitório determinado por *docking* molecular na estrutura 3D da enzima CYP51 de *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

Além da piperina (**1**), foram preparados 18 derivados (**2-19**) (Fig. 1, série A), seguindo metodologias clássicas, variando-se a natureza das substituições nos átomos N e S.³ Para comparação, incluiu-se neste estudo uma segunda série de 14 compostos da literatura, com atividade conhecida contra o parasita (Fig. 1, série B).⁴

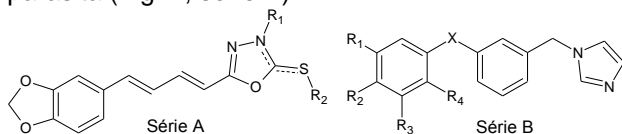


Figura 1. Séries A e B avaliadas neste estudo.

Fez-se o *redocking* do ligante 1-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)benzil)-1*H*-imidazol na estrutura da CYP51 de *T. cruzi*, (código no PDB 4H6O), para determinar a melhor função de pontuação do programa GOLD 5.2 (CCDC). A função com melhor desempenho foi ChemPLP (RMSD igual a 0,574 Å). As estruturas das séries A e B, foram otimizadas com o método PM3. Efetuou-se o *docking* (Tab.1), obtendo-se uma correlação aceitável ($r=0,60$) entre $\log EC_{50}$ e as pontuações da série B.

Avaliou-se também as distâncias entre o átomo Fe do grupo Heme da CYP51 e o N dos ligantes. De acordo com os melhores escores, observou-se para 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

a série B valores baixos, em torno de 2,5 Å. Para a série A, os ligantes de **11a** até **20a** apresentaram as melhores distâncias, sendo as menores 4,2 Å e 4,5 Å para as estruturas **13a** e **20a**, respectivamente. Nestes ligantes não há substituinte em N-3, indicando que um substituinte neste átomo prejudica a interação de N-4 com o Fe do Heme por impedimento estérico.

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

Pontuações da Série A				Pontuações da Série B			
Estr.	Escore*	Estr.	Escore*	Estr.	Escore*	Estr.	Escore*
1a	**	11a	61,84	1b	86,23	11b	68,34
2a	47,96	12a	47,11	2b	83,37	12b	68
3a	61,93	13a	53,63	3b	80,08	13b	76,93
4a	72,14	14a	67,25	4b	65,35	14b	78,07
5a	70,96	15a	56,38	5b	70,79		
6a	59,94	16a	67,81	6b	73,5		
7a	69,6	17a	55,76	7b	74,67		
8a	59,62	18a	76,78	8b	69,06		
9a	78,34	19a	61,5	9b	70,28		
10a	83,69	20a	69,07	10b	70,88		

*Média de duplicata

**Não houve interação do Fe com N.

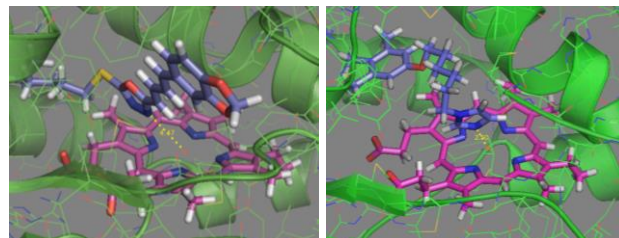


Figura 1: Interação do Fe do Heme (rosa) com o N de **1a** (roxo) (4,53 Å), à esquerda, e com **20b** (roxo) (2,5 Å), à direita.

Conclusões

Utilizando a estrutura 3D da CYP51 de *T. cruzi*, foi possível, através da técnica de *docking*, estudar as interações com a série de imidazóis de atividade conhecida e de uma série de derivados da piperina sintetizados pelo grupo de síntese da UFRRJ. Os resultados indicam que estes derivados não devem ser ligantes tão efetivos da CYP51 quanto os derivados imidazólicos da literatura, sendo o principal fator prejudicial a substituição no átomo N-3.

Agradecimentos

CNPq, INCT-INOVAR, CAPES e Faperj

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

² Ferreira, W. S. Tese de doutorado (PPGQ-UFRRJ), **2014**.

³ El-Emam, A. et al., *J. Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5107-5113.

⁴ Andrine, G. et al., *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2556-2567.