

Síntese, Avaliação Biológica e Modelagem Molecular de Novos Inibidores da Gliceraldeído-3-Fosfato Desidrogenase de *Trypanosoma cruzi*.

Denis Massucatto (IC),^{1,*} Aderson Zottis (PG),¹ Rafael V. C. Guido (PG),¹ Daniela A. Oriques (PG),² Luciana de C. Tavares (PG),² Hugo T. S. Braibante (PQ),² Mara E. F. Braibante (PQ),² Adriano D. Andricopulo (PQ),¹ Glaucius Oliva (PQ)¹ (mpmassuca@gmail.com)

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP, ²Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria

Palavras Chave: GAPDH, doença de Chagas, inibidores enzimáticos

Introdução

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, afeta cerca de 18 milhões de pessoas na América Latina. A enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) é importante na via glicolítica do parasita, sua fonte principal de energia na circulação sanguínea do hospedeiro. Isso sugere que a GAPDH seja um alvo biológico atrativo para o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos contra a Doença de Chagas.¹ Como continuidade de nossos trabalhos de triagem de compostos sintéticos que visa à identificação de modelos para o planejamento de novos protótipos candidatos a agentes anti-chagásicos, o presente estudo descreve a síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de dois novos derivados, pirazólico (**1**) e diazetínico (**2**).

Resultados e Discussão

O 5-etoxi 1,3-difenil pirazol **1** foi sintetizado a partir do β-oxo tioo éster e cloridrato de fenil hidrazina em meio heterogêneo, utilizando suporte sólido montmorilonita (K-10) e ultrassom (Figura 1).

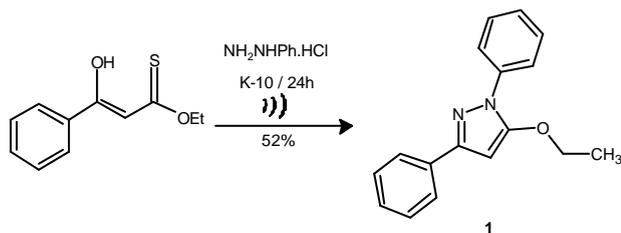


Figura 1. Esquema de síntese do pirazol **1**.

O derivado diazetínico **2** foi obtido quantitativamente a partir do β-enamino éster α-clorado com cloridrato de fenil hidrazina, usando K-10 e irradiação de microondas, de acordo com o esquema da Figura 2.

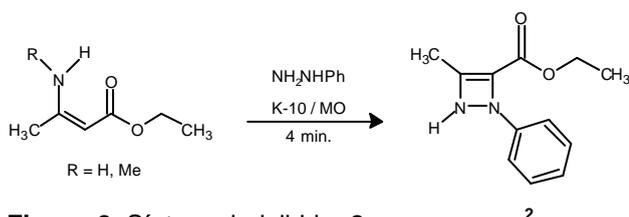


Figura 2. Síntese do inibidor **2**.

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Um ensaio cinético padronizado e validado em nosso laboratório foi empregado na avaliação biológica destes compostos. O derivado pirazólico **1** apresentou inibição de 61% na concentração de 200 μM, enquanto que o derivado diazetínico **2**, um valor de inibição de 89% na mesma concentração. Estes resultados preliminares promissores nos levaram a realizar um estudo de docagem molecular flexível destes compostos no sítio ativo da GAPDH de *T. cruzi*, usando o algoritmo de construção incremental do programa FlexX (Tripos, EUA) e uma estrutura da proteína disponível em nosso laboratório (Figura 3).

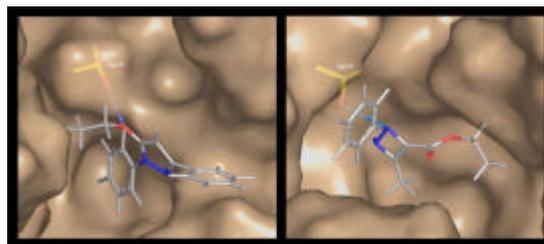


Figura 3. Docagem molecular do pirazol **1** (esquerda) e do diazetínico **2** (direita).

As conformações resultantes do processo de docagem possuem valores de energia ordenados corretamente de acordo com a inibição observada, além de fornecer informações importantes sobre a natureza das interações ligante-receptor.

Conclusões

Os resultados descritos neste trabalho confirmam a validade do trabalho intensivo de triagem biológica de substâncias químicas realizado em nossos laboratórios, que permitiu a identificação de novas classes de inibidores. O planejamento molecular associado à síntese dirigida e ao estudo do mecanismo de ação enzimático permitirá avanços na obtenção de novos inibidores mais potentes e seletivos da enzima GAPDH de *T. cruzi*, dentro destas novas classes químicas.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, FAPERGS

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

¹ Souza, D. H. F.; Garratt, R. C.; Araújo, A. P. U.; Guimarães, B. G.; Jesus, W. D. P.; Michels, P. A. M.; Hannaert, V.; Oliva, G. *FEBS Lett.* **1998**, *424*, 131.