

ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR DE NITRODERIVADOS COM AÇÃO TRIPANOMICIDA

^aWaléria R. Veloso (IC), ^aSamir A. Carvalho (PG), ^aEdson F. da Silva (PQ), ^aNelilma C. Romeiro (PQ) & ^aNúbia A. Boechat (PQ)

*waleria_veloso@yahoo.com.br

^aDepartamento de Síntese – Instituto de Tecnologia em Fármacos Farmanguinhos/FIOCRUZ

Palavras Chave: *T. cruzi*, docking, Tripanotiona Redutase

Introdução

Compostos nitroderivados, como o nifurtimox e o megalol (Fig. 1), têm uma potente atividade antichagásica¹, agindo como substratos de enzimas do ciclo vital de parasitas como o *T. cruzi*,² formando espécies radiculares que levam as células dos parasitas ao estresse oxidativo.³ Neste trabalho, investigamos propriedades estereoeletrônicas⁴ de tripanomicidas, análogos ao megalol, sintetizados em Farmanguinhos⁵ e de uma série de nitroderivados da literatura⁶ (Fig. 1), visando identificar as propriedades que são essenciais para a atividade biológica e propor modificações moleculares para otimizá-las. Além disso, realizamos estudos de *docking* com a Tripanotiona Redutase (TR) de *T. cruzi*, provável alvo de ação das substâncias estudadas.

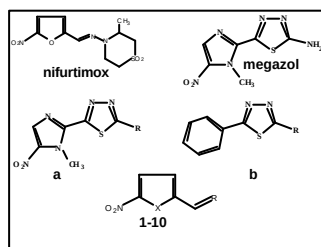


Figura 1. Nifurtimox, megalol e estrutura geral dos análogos a-b e nitroderivados.

Resultados e Discussão

A partir da análise da matriz de correlação cruzada entre as propriedades obtidas para o grupo de moléculas da literatura e para os análogos de megalol, observou-se uma ótima correlação entre os valores de potenciais de redução de um elétron e a energia do LUMO ($R = 0,76$) e a atividade, o que confirma o mecanismo de troca de elétrons proposto para a ação da TR. A análise por *docking* dos complexos das moléculas mostrou que o derivado nitrofurano **9** apresentou propriedades favoráveis, como o Total_Score (-29,84 kcal/mol) e o Match_Score, relacionado às ligações de hidrogênio (-26,83 kcal/mol) (Fig. 2). No grupo de análogos de megalol, observou-se que a molécula **11a** que possui dois grupos hidroxila nas posições 3 e 5, possui um

termo Match_Score favorável (18,77 kcal/mol) e um bom encaixe no sítio ativo da TR (Fig. 2). Também foi observado que as principais interações envolvem o resíduo **Cys 53**, informação que pode ser utilizada em estudos futuros.

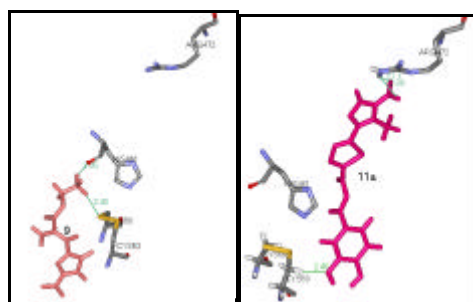


Figura 2. Menores complexos entre as moléculas **9** e **11a** com a Tripanotiona Redutase.

Conclusões

Nossos estudos mostraram boa correlação da atividade tripanomicida com o potencial de redução de um elétron e a energia do orbital LUMO, indicando mecanismo de ação envolvendo troca de elétrons para as séries de moléculas estudadas. Os estudos de *docking* com a Tripanotiona Redutase de *T. cruzi* mostraram potenciais sítios de interação das moléculas estudadas, destacando-se as moléculas **9**, da literatura, e **11a**, sintetizada em Farmanguinhos. Estes resultados serão utilizados para o planejamento de uma nova série de análogos do megalol.

Agradecimentos

PIBIC, Farmanguinhos/Fiocruz, Rede Fiocruz

¹ Viodé, C.; Bettache, N.; Cenas, N.; Krauth-Siegel, R. L.; Chauvière, G.; Bakalara, N.; Périe, J. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, 57, 549; ² Krauth-Siegel, R. L.; Liebau, E.; Müller, S.; Walter, R. D. *Trends Parasitol.* **2003**, 19, 320; ³ Turrens, J. F. *Trends Parasitol.* **2003**, 19, 495; ⁴ Dewar, M. J. S.; Zebisch, E. G.; Healy, E. F. E.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902; ⁵ Carvalho, S. A.; Da Silva, E. F.; Santa-Rita, R. M.; De Castro, S. L.; Fraga, C. R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5967; ⁶ Aguirre, G.; Cabrera, E.; Cerecetto, H.; Di Maio, R.; González, M.; Seoane, G.; Duffaut, A.; Denicola, A.; Gil, M.J.; Martínez-Merino, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 421.

