

# Estudo de Inibição Enzimática da Enzima WT e S94A InhA por Complexos de Cianoferratos com Ligantes Isonicotinoil Hidrazonas.

Francisco Adilson Matos Sales (PG)<sup>1\*</sup>, Thiago dos Santos Francisco (IC)<sup>1</sup>, Emerson Meyer (PQ)<sup>1</sup>, Luiz Augusto Basso (PQ)<sup>2</sup>, Igor Bordin Vasconcelos (PG)<sup>2</sup>, Ícaro de Sousa Moreira (PQ)<sup>1</sup>.

[adilson.sales@gmail.com](mailto:adilson.sales@gmail.com)

1. Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, cx. Postal 12200, Campus do Pici s/n, Fortaleza, CE 60455-760, Brasil.

2. Departamento de Ciências Fisiológicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS 90619-900, Brasil.

Palavras Chave: Tuberculose, Cianoferratos, Hidrazonas.

## Introdução

A Tuberculose, doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, vem apresentando um acréscimo no número de casos a cada ano. Segundo o relatório da OMS<sup>1</sup>, as mutações enzimáticas têm sido o principal motivo do ressurgimento dessa doença.

Resultados recentes mostraram que complexos de metais de transição são capazes de inibir a ação enzimática da *trans*-2-enoilredutase (InhA), enzima responsável pela síntese da parede celular da bactéria.<sup>2</sup>

A literatura reporta<sup>3,4</sup> uma série de derivados isonicotinoil hidrazonas (IHX) com atividade anti-tuberculose, tornando-os uma atrativa fonte para o estudo de seus respectivos complexos metálicos.

## Resultados e Discussão

Complexos pentaciano(IHX)ferrato(II) de sódio foram utilizados nos ensaios de inibição enzimática da InhA selvagem (WT) e mutante (S94A). Os ligantes isonicotinoil hidrazonas (Figura 1), bem como seus complexos metálicos, foram sintetizados de acordo com a literatura<sup>2,5</sup>.

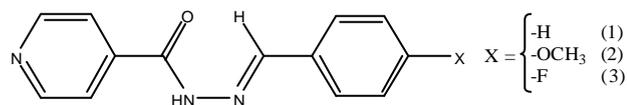


Figura 1. Ligantes isonicotinoil hidrazonas.

As bandas do espectro eletrônico de absorção do íon complexo  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{IHX})]^{3-}$  em meio aquoso (pH 7,0) juntamente com a cinética de dissociação dos complexos a 25 °C, são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Bandas TCML dos complexos em água.

$[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}]^{3-}; \text{L} =$	$\lambda_{\text{max}}, \text{nm}$	$k, \text{min}^{-1}$	$\epsilon, \text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$
(1)	457	0,0599	$4,4 \times 10^3$
(2)	447	0,0816	$1,8 \times 10^3$
(3)	458	0,0810	$2,3 \times 10^3$

As condições experimentais utilizadas para os ensaios de inativação são descritas na literatura<sup>6</sup>. A cinética de inibição da enzima InhA com os complexos metálicos mostrou-se bastante rápida, em se comparado com a isoniazida, a droga de primeira linha mais utilizada no tratamento da tuberculose, cuja escala de tempo de inibição nas mesmas 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

condições está na faixa de 20 a 30 minutos com uma constante de velocidade aparente de  $8,9 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ .<sup>2</sup> Os resultados de inibição estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Cinética de inibição das enzimas WT e S94A InhA.

Complexo (100m Mol.L <sup>-1</sup> )	[NADH] mmol.L <sup>-1</sup>	k (min <sup>-1</sup> )	
		WT InhA (3μ mol.L <sup>-1</sup> )	S94A InhA (3μ mol.L <sup>-1</sup> )
Na <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>5</sub> (1)]	-	0,307	0,643
	10	0,147	0,393
	100	0,072	0,140
Na <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>5</sub> (2)]	-	0,410	0,477
	10	0,143	0,277
	100	0,069	0,092
Na <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>5</sub> (3)]	-	0,488	0,421
	10	0,158	0,310
	100	0,079	0,146

WT InhA = InhA selvagem, S94A = espécie mutante da InhA.

Um resultado bastante interessante é que os complexos pentaciano(IHX)ferrato(II) de sódio também se mostraram eficientes na inibição da enzima mutante S94A, sendo o complexo derivado do ligante **3** o mais eficiente contra a enzima selvagem, enquanto o complexo com o ligante **1** mostrou-se, com a enzima mutante, ser o mais eficaz.

## Conclusões

Os resultados mostraram que os complexos metálicos inibiram a atividade enzimática da InhA, independentemente da presença de NADH, com constantes de velocidade mais altas que a apresentada pela isoniazida. Os complexos mostraram-se ativos também contra a enzima mutante S94A, sobre a qual a isoniazida não possui qualquer atividade inibitória.

## Agradecimentos

FINEP, CAPES e CNPq.

<sup>1</sup> OMS: Relatório da Organização Mundial de Saúde, 2006.

<sup>2</sup> Moreira, I. S.; Oliveira, J. S.; Sousa, E. H. S.; Basso, L. A.; Palaci, M.; Dietze, R.; Santos, D. S.; *Chem. Commun.* **2004**, 312-313.

<sup>3</sup> Bottari, B.; Maccari, R.; Monforte, F.; Ottanà, R.; Rotondo, E.; Vigorita, M. G. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 657-660.

<sup>4</sup> Wardell, S. M. S. V.; Souza, M. V. N.; Ferreira, M. de L.; Vasconcelos, T. R. A.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst. Sec. C* **2005**, 61, 617-620.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>5</sup> Buss, J. L.; Neuzil, J.; Gellert, N.; Weber, C.; Ponka, P. *Biochem.Pharm.***2003**, 65, 161-172.

<sup>6</sup> Basso, L. A.; Zheng, R. J.; Blanchard, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(45), 11301-11302.