

Bioisósteros do NFOH candidatos a antichagásicos: modelagem molecular e *docking* confirmam resultados experimentais

Gustavo H.G. Trossini(PQ)^{1*}, Erica C. G. Gonzaga(IC)¹, Elizabeth I. Ferreira (PQ)¹ *trossini@usp.br

¹ LAPEN, Laboratório de Planejamento de Quimioterápicos Contra Endemias Negligenciadas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*, cruzaina, Modelagem molecular

Introdução

A doença de Chagas se apresenta como grave problema de saúde pública para a América Latina. Essa parasitose, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, afeta cerca de 15 milhões de pessoas, causando 21.000 mortes por ano. A quimioterapia contra a doença de Chagas compreende apenas dois fármacos, nifurtimox e benznidazol, ambos com baixa eficácia e graves efeitos colaterais, sendo urgente a busca de novas alternativas terapêuticas¹.

O nitrofural (NF) e seu derivado hidroximetilado (NFOH), que se mostrou mais potente e menos tóxico que seu precursor, vêm se apresentando como protótipos na busca de agentes antichagásicos por sua atividade em dois alvos bioquímicos do parasita: a tripanotiona redutase (TR), devido à formação de formas reativas e íons radicalares a partir do grupo nitro-heterocíclico², e, também, a cruzaina (CRZ)³, uma cisteíno-protease envolvida em todos os estágios de desenvolvimento e diferenciação do *Trypanosoma cruzi*. O mecanismo de ação proposto para inibição da cruzaina sugere o ataque nucleofílico da Cys25 da enzima na carbonila do grupo (tio)semicarbazona destes compostos.

Face à promissora atividade do NFOH aplicou-se bioisosterismo no planejamento novos compostos candidatos a antichagásicos. Com o intuito de avaliar as propriedades estereoeletrônicas envolvidas em ambos os mecanismos de ação e, também, a afinidade química desses análogos pelo sítio ativo da cruzaina realizaram-se estudos de modelagem molecular e *docking*.



Figura 1. Estrutura geral dos bioisósteros planejados.

Resultados e Discussão

Os modelos tridimensionais dos 20 bioisósteros planejados foram construídos, otimizados e calculou-se a carga de ponto único para a geração dos MEPs, orbitais de LUMO e cargas atômicas no programa Gaussian 3.09. O método de cálculo utilizado foi Hartree-Fock 6.31 G. O cLogP foi calculado no programa Marvin 5.1.4. Utilizando os modelos otimizados das estruturas, efetuou-se o *docking* molecular na cruzaina (PDB ID 1me4), por meio do programa GOLD 4.0, com a função *GOLDscore*. Os resultados de MEPs, distribuição orbital de LUMO e carga atômica pontual indicam a seguinte ordem dos nitro-heterocíclicos para a

formação do nitro radical responsável pela ação na TR: furano>pirrol>imidazol>tiofeno>benzeno, e, também que a cadeia lateral tem pouco influência na redução deste grupo. Já para o segundo mecanismo de ação, o ataque nucleofílico pela Cys25 é sugerido, principalmente, para compostos que apresentam tiocarbonilas.

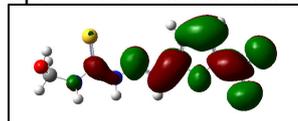


Figura 2. Distribuição orbital de ELUMO no bioisóster contendo anel furânico e tiocarbonila.

Os cálculos de cLogP indicaram, como esperado, maior lipoficidade em compostos contendo grupos aromáticos tiofênicos, furânicos e benzênicos. Os resultados do estudo de *docking* foram complementares às propriedades estereoeletrônicas. Os anéis nitro-aromáticos dos compostos mais lipofílicos se posicionaram no bolso S2 da CRZ, aproximando a cadeia lateral do Cys25 da CRZ, favorecendo o mecanismo de ação sugerido.

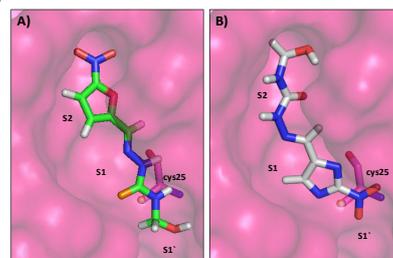


Figura 3. *Docking* dos bioisósteros indicando a afinidade por grupos lipofílicos no bolso S2 da CRZ. A) Furânico e tiossemicarbazona. B) Imidazólico e semicarbazona

Esses resultados corroboram a atividade inibitória da CRZ previamente realizada por nosso grupo em que o derivado contendo anel furânico e tiossemicarbazona apresentou valor de $IC_{50}=2,71^4$.

Conclusões

Os estudos teóricos realizados sugerem que o bioisóster contendo anel furânico e tiossemicarbazona se apresenta como melhor candidato a antichagásico, com base nas propriedades estereoeletrônicas calculadas e, também, na melhor interação com o sítio ativo da CRZ, corroborando resultados biológicos anteriores.

Agradecimentos

FAPESP (processos 01/01192-3-temático e 08/57823-0 - Bolsa de Pós-doutorado) e CNPq.

¹ WHO: <http://www.who.int/tdr/diseases>, acessada em Setembro 2009

² Hendersson, G.B. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, 85, 5374.

³ Sajid, M.; McKerrow, J.H., Cysteine proteases of parasitic organisms. *Mol Biochem Parasitol.* 120, 1-21, 2002.

⁴ Trossini, G.H.G. *et al.*, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2010**, 25, 62.

⁵ Trossini, G.H.G. Tese de doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, **2008**.