

## Avaliação bioquímica e docagem molecular de uma série de derivados de chalconas e semicarbazonas candidatos a inibidores de cruzaina

Mariane Leite <sup>(PG)</sup>1, Gustavo H. G. Trossini <sup>(PQ)</sup>1,2, Daniela G. Rando <sup>(PQ)</sup>3, Elizabeth I. Ferreira <sup>(PQ)</sup>2, Adriano D. Andricopulo <sup>(PQ)</sup>1. *milk.mari@usp.br*

<sup>1</sup>LQMC - Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo; <sup>2</sup>LAPEN - Laboratório de Planejamento de Quimioterápicos Contra Endemias Negligenciadas; <sup>3</sup>UNIFESP campus Diadema.

Palavras Chave: Doença de Chagas, cruzaina, chalconas e semicarbazonas, ensaios enzimáticos, docking.

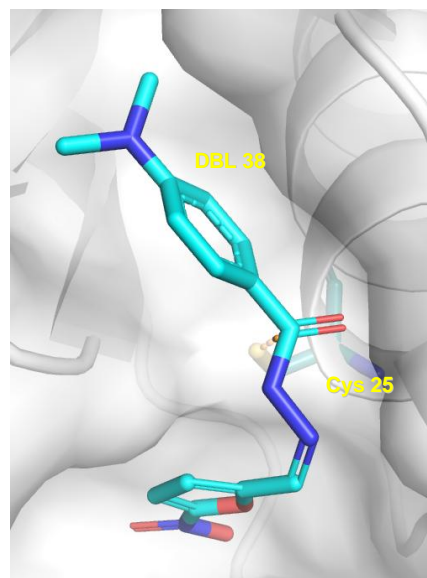
### Introdução

A Doença de Chagas é uma parasitose causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* que atinge 21 países do cone Sul Americano, acometendo ente 10-14 milhões de indivíduos e causa cerca de 10 mil mortes ao ano. A quimioterapia disponível para o tratamento é composta por dois fármacos, benznidazol ou nifutimox, os quais apresentam sérios efeitos adversos e são pouco ativos na fase crônica da doença, tornando necessária a identificação de alvos moleculares e o desenvolvimento de novos fármacos contra a doença. <sup>1</sup> A busca de novos agentes quimioterápicos envolve a seleção de alvos bioquímicos exclusivos do parasita. Nesse contexto a cruzaina, uma cisteíno-protease envolvida em vários estágios de desenvolvimento e diferenciação do *T. cruzi* e também na invasão e modificação da resposta imune do hospedeiro, é considerada um alvo promissor no planejamento de inibidores candidatos a agentes antichagásicos. <sup>2</sup> Compostos da classe das chalconas e semicarbazonas apresentam interessante atividade inibitória da cruzaina de *T. cruzi*. No presente trabalho foi identificada uma série de compostos derivados de chalconas e semicarbazonas como promissores inibidores de cruzaina. Estudos complementares de docagem molecular foram realizados com o intuito de avaliar a afinidade dos inibidores pela enzima.

### Resultados e Discussão

A cruzaina usada nos ensaios de cinética enzimática é expressa com C-terminar truncado por *E. coli*. As medidas de cinéticas foram realizados em espectrofluorimetro a 30 °C em comprimento de onda de 380 excitação e 460 emissão. A atividade enzimática é verificada pela clivagem do substrato fluorescente Z-PheAla-AMC. A atividade dos inibidores foi medida por meio da fluorescência remanescente em relação à atividade da enzima sem inibidor. A potência dos compostos foi determinada pela concentração inibitória de 50% de cruzaina (IC<sub>50</sub>) e foram encontrados inibidores com

atividade na faixa de micro e submicromolar, destacando o composto DBL 38 que apresentou 190 nM de IC<sub>50</sub>. Os estudos de docagem molecular realizados sugerem interação entre a carbonila presente nas estruturas dos compostos estudados e a Cys25 da cruzaina (Figura 2), o que corrobora com mecanismo de ação proposta para compostos da classe das semicarbazonas. <sup>4</sup>



**Figura 1.** Docagem molecular do derivado DBL 38, sugerindo interação entre o grupo semicarbazona e a Cys 25 da cruzaina.

### Conclusões

A série de compostos avaliada se mostrou promissora na busca de novos agentes antichagásicas. Para a validação dos estudos de docagem molecular e elucidação de real mecanismo de ação desses inibidores serão realizados outros ensaios de cinética enzimática.

### Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq

<sup>1</sup> WHO: <http://www.who.int/tdr/diseases>, acessada em janeiro de 2010.

<sup>2</sup> Sajid, M.;McKerrow, J.H., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2002**, 120, 1.

<sup>3</sup> Borchardt, D. M. *et al. J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 142.

<sup>4</sup> Trossini, G.H.G. *et al. J. Mol. Graph. Mod.* **2009**, 28, 3.