

Síntese Racional, Estudo Teórico (DFT) e Avaliação Bioquímica de Chalconas Fluorescentes como Inibidores de *Cruzaína-Trypanosoma cruzi*

Lennine R. Melo^{*a} (PG), Gabriel G. Araújo (IC)^a, Lucas C. P. Barreiros (IC)^a, Guilherme R. Oliveira (PQ)^b, Thiago O. Lopes^a (PG), Heibbe C. B. Oliveira (PQ)^a, João V. D. Molino (PG)^c, Camilla C. C. Silva (PG),^c Brenno A. D. Neto(PQ)^a, Gustavo H. G. Trossini(PQ)^c, Wender A. Silva(PQ)^a.

a) Institute of Chemistry, IQ-UnB, University of Brasília, 70904-970, P.O.Box 4478, Brasília, Brazil. b) Institute of Chemistry, University Federal of Goiás, C.P. 131, CEP 74001-970, Goiânia, Brazil c) FCF, University of São Paulo, 05508-900, São Paulo, Brazil

Palavras Chave: Chalconas Fluorescentes, Docking Molecular, Cálculos DFT.

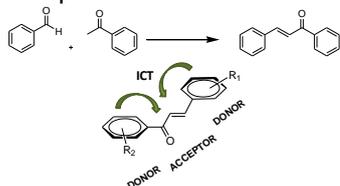
Introdução

A doença de Chagas é uma protozoose causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*. Essa doença é considerada pela Organização Mundial de Saúde como uma doença negligenciada. Assim, o desenvolvimento de novos fármacos faz-se extremamente necessário.¹ A cruzaina, uma cisteíno-protease foi selecionada como alvo para o estudo e desenvolvimento de novos agentes antitripanossoma.² Neste contexto, chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-ones) pertencem à família dos flavonóides, e geralmente possuem atividades biológicas interessantes, vem sendo reportadas como inibidores de cruzaina.^{3,4,5}

Diante do exposto, neste trabalho descrevemos estudos da interação entre chalconas fluorescentes e o sítio ativo da cruzaina, visando mecanismo de ação pelo resíduo catalítico Cys25.

Resultados e Discussão

Foram sintetizadas doze chalconas fluorescentes via condensação de Claisen-Schmidt, como mostrado no Esquema 1.



Esquema 1. Síntese geral de chalconas e desenho racional de seus análogos fluorescentes.

De modo a avaliar a complementaridade molecular entre as chalconas sintetizadas e a cruzaina, realizou-se estudos de docagem molecular (GOLD 5.1). Observou-se boa afinidade entre as chalconas e a cruzaina visto os grupos aromáticos na S2 e o carbono carbonílico próximo a Cys25, sugerindo o mecanismo de ação proposto (Figura 1). Para caracterizar e corroborar sua reatividade, comportamento eletrônico, bem como os resultados do *docking* molecular foram realizados cálculos de DFT.

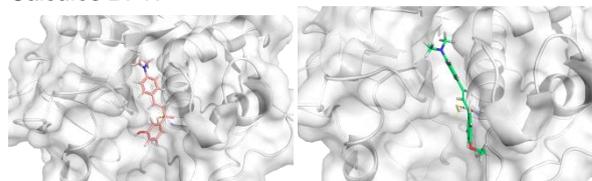


Figura 1. Docking molecular de chalconas com grupos doadores.

As otimizações das geometrias das chalconas nos estados fundamental (S_0) e primeiro excitado (S_1) foram realizadas no nível de cálculos (TD-)B3LYP/6-311+g(2d,p).

Os orbitais HOMO estão concentrados no fragmento do N,N dimetilamino, enquanto o LUMO são mais distribuídos, mas mostram claramente uma tendência para o conjugado grupo C=C-C=O da estrutura (sistema de Michael). Além disso, como representado na Figura. 2, ambos HOMO e LUMO são do tipo π .

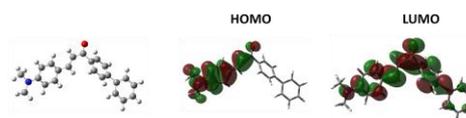


Figura 2. Representação de orbitais moleculares (HOMO e LUMO) de uma chalcona fluorescente.

Ensaio de inibição da cruzaina com os compostos demonstraram inibição enzimática entre 20-60 % na concentração 100mM.

Conclusões

Os resultados obtidos para a série de chalconas fluorescentes demonstra que essa classe química é um excelente ponto de partida para a busca de novos antichagásicos.

Agradecimentos

CNPq, DPP-UnB, FAPESP

¹ Z. Nowakowska, Eur. J. Med. Chem., 2007, 42, 125.

² Sajid, M.; McKerrow, J. H. Mol. Biochem Parasitol. 2002, 1221, 159.

³ Xavier, M. et al. Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 4764.

⁴ Borchhardt, D. M. et al. D. J. Braz. Chem. Soc. 2010, 21,142.

⁵ Vital, D. G. et al. Lett. Drug Disc. Design, 2014, in press.