

SCREENING VIRTUAL DOS FAMILIAS DE DERIVADOS N-BENCENOSULFONILOS DE BENZIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE CRUZIPAINA EN *TRIPANOSOMA CRUZI* : UNA COMPARACIÓN

Gisele Miana, D. Mariano A. Vera y María Rosa Mazzieri

Dto.de Farmacia, FCQ, UNC, Córdoba, 5000, Argentina, mrmazzie@fcq.unc.edu.ar
CONICET, Dpto. de Química, FCEyN, UNMdP, Mar del Plata, 7600, Argentina.

Introducción

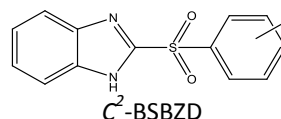
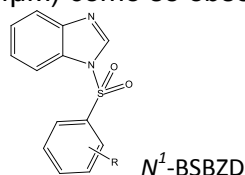
Una quimioteca de *N*-bencenosulfonilos de heterociclos bioactivos, diseñada y sintetizada en nuestros laboratorios, ha sido sometida a *screening* de actividad antiparasitaria y citotoxicidad¹⁻⁴. De los primeros 109 compuestos ensayados, 10 de ellos mostraron IC50 menores a 10 μM frente a *Trypanosoma cruzi* (*Tc*). La quimioteca continua en expansión, por lo que, además de ser sometida a cribados biológicos permanentes, se ha propuesto llevar a cabo en forma simultánea *screening* virtuales frente a diferentes dianas terapéuticas y moleculares relacionadas a la bioquímica del *Tc*. La cruzipaina es una enzima clave para el ciclo de vida de este parásito agente etiológico de la enfermedad de Chagas y ha sido identificada como un potencial blanco terapéutico para dicha enfermedad.

Materiales y Métodos

Para el *screening* virtual de nuevos agentes antichagásicos, se seleccionó la estructura cristalográfica del complejo cisteína proteasa-N-MePip-F-HF-VSF (CP-K11777). Sobre la que se realizó el *docking* de 16 derivados *N*-Bencenosulfonilos de Benzimidazol (*N*-BSBZD) y de los derivados C²-BSBZD que surgieron inesperadamente luego de estudios de estabilidad de algunos de los derivados *N*-BSBZD sintetizados. Las estructuras de los ligandos fueron optimizadas con métodos de DFT (B3LYP/6-31+G*). Además, utilizando el programa ADT 4.2 se analizó la mejor pose de ligado del inhibidor, la cual correlaciona con la informada por estudios de rayos X⁵.

Resultados

Al realizar una comparación de las poses de ligado y de las constantes de inhibición (K_i) calculadas para los 16 derivados de cada serie muestran valores con tres órdenes de magnitud más altos que la de K11777, tomado como referencia ($K_i=0,00964\mu\text{M}$) como se observa en la siguiente Tabla:



R	Energía (kcal/mol)	K_i (μM)	R	Energía (kcal/mol)	K_i (μM)
2,3,5,6-tetrametil	-6,74	11,44	2,3,5,6-tetrametil	-7,25	4,85
4-NHCOCH ₃	-6,61	14,3	4-C(CH ₃) ₃	-6,94	8,22
4-C(CH ₃) ₃	-6,52	16,72	4-COCH ₃	-6,86	9,39
4-Br	-6,40	20,31	4-NHCOCH ₃	-6,79	10,58
4-CH ₃	-6,39	20,88	4-Br	-6,53	16,29
4-COCH ₃	-6,37	21,56	4-Cl	-6,37	21,53

Conclusiones

Debido a los resultados obtenidos al comparar ambas familias se concluye que,

- los derivados C²-BSBZD han demostrado tener mejor K_i que los derivados N-BSBZD,
- los derivados C²-BSBZD poseen una interacción adicional de puente hidrógeno la cruzipaina, ya que ahora tiene el NH de la posición 1 libre,
- con respecto al modo de ligado, que involucra contactos con los residuos Cis25 y His162, se observa algunos ubican el SO, bioisómero de CO, en una posición similar a la del carbonilo del inhibidor en las cercanías del sitio, mostrando similitudes y diferencias, dependiendo del tipo de sustituyente sobre el grupo bencenosulfoamido.
- la mejor pose de ligado del derivado 4-NHCOCH₃ de la familia N¹-BSBZD ubica el CO de la acetamida en una posición similar a la del inhibidor peptídico.

Referencias

- 1- Pagliero, R.J.; Lusvarghi, S.; Pierini, A.B.; Brun, R.; Mazzieri, M.R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 142-50.
- 2- Pagliero, R.J.; Pierini, A.B.; Brun, R.; Mazzieri, M.R.; *Lett Drug Des Discov.* **2010**, 7, 461470.
- 3- Hergert LY, Nieto M, Becerra MC, Albesa I, Mazzieri MR. *Lett Drug Des Discov.* **2008**, 5, 313.
- 4- Becerra MC, Guiñazú N, Hergert LY, Pellegrini A, Mazzieri MR, Gea S, Albesa I. *Exp. Parasitology* **2012**, 131, 57-62.
- 3- Kerr, I.; Lee, J.; Farady, C.; Marion, R.; et al; *J. Biol. Chem.* **2009**, 284,25697.