

**INFLUÊNCIA DE DERIVADOS DE CHALCONA E CUMARINA EM CÉLULAS DE SACCHAROMYCES CEREVISIAE COM DISFUNÇÃO AUTOFÁGICA**

*Nathália Valle Costa (nathaliavallec@ufrj.br)*

*Karine Falcão Dos Santos (karinefalcao1997@gmail.com)*

*Arthur E. Kummerle (akummerle@hotmail.com)*

*Cristiano Jorge Riger (cjriger@yahoo.com.br)*

A autofagia desempenha um papel fundamental na reciclagem celular, envolvendo diversos mecanismos que removem componentes citoplasmáticos disfuncionais. É um processo de adaptação que permite as células a sobreviverem em condições de estresse, como a privação de nutrientes, altamente conservado é essencial para homeostase celular. Doenças neurodegenerativas, câncer e outras patologias podem estar associados a problemas envolvendo essa via de degradação; compreender a modulação da autofagia é de grande interesse terapêutico. As chalconas e cumarinas são compostos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, com potencial terapêutico, ou seja, podem auxiliar no processo de autodigestão de proteínas mal dobradas. Essas moléculas podem ser modificadas sinteticamente para otimizar sua conformação molecular, e conseqüentemente, sua atividade biológica. As chalconas são flavonóides com estrutura base composta por dois anéis aromáticos, ligados a uma cadeia  $\alpha,\beta$ - insaturada carbonílica. E as cumarinas pertencem a classe das benzopironas, sua estrutura consiste em composto heterocíclico aromático contendo um anel

benzeno e uma pirona (lactona). O objetivo deste trabalho é investigar a influência de derivados desses compostos no sistema autofágico, utilizando como modelo *Saccharomyces cerevisiae* com seu genoma intacto (BY4741) e o mutante isogênico em um gene relacionado à via autofágica ( $\Delta$ atg8). Foi realizado uma varredura com concentrações de 5  $\mu$ M , 10  $\mu$ M e 50  $\mu$ M, utilizando o marcador de atividade metabólica resazurina. Nessas concentrações de ambos os compostos, não houve toxicidade para ambas as cepas em 24 horas de tratamento. A viabilidade celular em meio de cultura que ativa o processo de autofagia em levedura, também em 24 horas, demonstrou que a 50  $\mu$ M para o derivado de chalcona, as células apresentaram sobrevivência de  $80,15 \pm 19,47$  % em BY4741. Em cepa mutante ( $\Delta$ atg8), com 50  $\mu$ M, o derivado de chalcona em meio com restrição de nitrogênio causa perda de  $37,42 \pm 7,52$  %, da viabilidade celular na linhagem mutante ( $\Delta$ atg8). O derivado de cumarina, por sua vez apresentou o inverso, perda da viabilidade celular em BY4741. A concentração de 5  $\mu$ M do derivado de cumarina, apresentou  $73,68 \pm 5,00$  % em cepa mutante ( $\Delta$ atg8) não demonstrou diferença do controle, porém em cepa controle (BY4741) apresentou valores de  $64,48 \pm 5,06$  %, perda da viabilidade celular. Esses resultados mostram que concentrações de 50  $\mu$ M são tóxicas para o derivado de chalcona em meio indutor de autofagia, possivelmente desencadeando a morte programada, apoptose. Por outro lado, concentrações baixas como 5  $\mu$ M para o derivado cumarínico parecem insuficientes para promover a adaptação celular em condições de privação nutricional, embora não apresentem toxicidade em meio rico de crescimento.

Palavras-chave: autofagia; derivado de chalcona; derivado de cumarina; levedura.