36° ERSBQ - MG
ENCONTRO REGIONAL DA
DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA
A química atráves do tempo
reflexões sobre o passado, presente e futuro
da humanidade
22 a 24 de NOVEMBRO de 2024
DIAMANTINA - MG

SINERGIZANDO ESTRUTURA E FUNÇÃO: ÁCIDOS CINAMOILIDROXÂMICOS COMO POTENTES INIBIDORES DE UREASE

Luciana P. S. Viana[1*], Giovanna M. Naves[1], Isabela G. Medeiros[1], Ari S. Guimarães[2*], Emilly S. Sousa[2], Josué C. C. Santos[2], Nathália M. L. Freire[2], Thiago M. de Aquino[2], Luzia V. Modolo[3], Ângelo de Fátima[1], Cleiton M. da Silva[1*]

[1] Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 31.270-901.
[2] Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Química e Biotecnologia, Maceió, Alagoas, Brasil, 57072-900.
[3] Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 31.270-901.

***e-mail:** lucianapsv.ufmg@gmail.com, cleitonmsufmg@yahoo.com*

Os ácidos hidroxâmicos (AHs) formam uma classe de compostos conhecida por inibir importantes metaloenzimas contendo Ni(II), como as ureases, responsáveis por catalisar a hidrólise de ureia em amônia e ácido carbâmico.[1] Desde sua descoberta como inibidores de urease em 1962 por Kobashi *et al*., os AHs tem sido investigados como potenciais fármacos no tratamento de infecções causadas por micro-organismos ureolíticos patogênicos, como as bactérias *Helicobacter pylori* e *Proteus mirabilis*.[2] Além de sua aplicação medicinal, AHs também podem ser explorados como aditivos no desenvolvimento de fertilizantes de eficiência aumentada, uma vez que, ao inibir a atividade enzimática mitigam a perda de ureia por volatilização de amônia.[3] Nesse contexto, o presente trabalho compreende o planejamento estrutural, síntese e avaliação da atividade inibidora de urease de uma série de híbridos moleculares de ácidos hidroxâmicos com aceptores de Michael (Figura **1**).[4] A estratégia de hibridação molecular tem como objetivo maximizar os efeitos inibitórios, visto que aceptores de Michael são reconhecidos inibidores de urease. Os compostos avaliados foram obtidos partindo-se dos aldeídos aromáticos substituídos por grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica e sua atividade antiureolítica determinada pelo método do indofenol. A interação urease-ligante foi avaliada por espectroscopia de UV-vis e fluorescência molecular, sendo também investigada a resposta aos grupos sulfidrila por ensaio de Ellman.

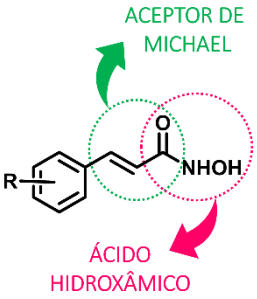


Figura 1. Estrutura geral dos ácidos hidroxâmicos sintetizados.

Os ácidos cinamoilidroxâmicos sintetizados mostraram-se potentes inibidores de urease com valores de CI_{50} entre 12,8-3,8 µM, sendo observado que a atividade é proporcional a eletrofilia do carbono β. Estudos de bioquímica clássica mostraram que os híbridos moleculares são inibidores mistos, enquanto a ausência do aceptor de Michael resulta em uma inibição competitiva. Esses resultados foram corroborados pelos estudos biofísicos de interação indicando que o ácido hidroxâmico interage com o sítio ativo da enzima enquanto o aceptor de Michael se liga a um sítio alostérico, um resíduo de cisteína próximo do centro catalítico. Devido o potencial dos ácidos cinamoilidroxâmicos como candidatos a fármacos no tratamento de infecções causadas por micro-organismos ureolíticos, foi depositada a patente que prevê sua aplicação como inibidores de urease.[5]

Agradecimentos: CNPq, CAPES, FAPEMIG, Rede Mineira de Bioestimulantes e Fertilizantes de Eficiência Aumentada e INCT em Inibidores de Urease de Interesse Agrícola e Medicinal.

[1] Marmion, C. J., Griffith, D., Nolan, K. B. European Journal of Inorganic Chemistry, 15, 2004, 3003.
[2] Kobashi, K. Hase, J., Uehara, K. Biochimica et Biophysica Acta, 62, 1962, 380.
[3] Cantarella, H. et al. Journal of Advanced Research, 13, 2018, 19.
[4] Viana, L. P. S. et al. Bioorganic Chemistry, 146, 2024, 107247.
[5] da Silva, C. M., de Fátima, A., Modolo, L. V., Viana, L. P. S. Uso de análogos do ácido cinamoilidroxâmico em composições inibidoras de urease e processo. Nº da patente BR1020230180647. Depositada em 06/09/2023.