

# Modulação das afinidades de ligantes *N*-acil-hidrazônicos por Cu<sup>2+</sup> via variação do ângulo de mordida: otimização do potencial como MPACs

Daphne S. Cukierman<sup>1</sup> (PG), Patrícia R. Ferreira<sup>1</sup> (IC), Nicolás A. Rey<sup>1\*</sup> (PQ)

<sup>1</sup> LABSO-Bio, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)

\* nicoarey@puc-rio.br

Rua Marquês de São Vicente, 225, Gávea, Rio de Janeiro, RJ – 22451-900, Brasil

Palavras Chave: constante de formação, complexos de coordenação, hidrazonas, MPAC, doenças neurodegenerativas

## Introdução

Certas doenças neurodegenerativas têm sido classificadas como patologias amiloidogênicas, por estarem associadas à agregação amiloide de proteínas específicas. As doenças de Alzheimer e Parkinson são as amiloidoses que mais acometem pacientes no mundo e estão relacionadas com a agregação do peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e da proteína  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -Syn), respectivamente, sendo o envelhecimento o principal fator de risco.<sup>1</sup> O cobre é um metal redox-ativo com tendência a se acumular no cérebro, catalisando reações de Haber-Weiss e Fenton, responsáveis pela formação de espécies reativas de oxigênio, que atacam as sinapses ocasionando morte neuronal. Além disto, este metal se liga ao  $A\beta$  e à  $\alpha$ -Syn, aumentando suas velocidades de oligomerização e a toxicidade dos oligômeros resultantes.<sup>2</sup> A utilização de MPACs (do inglês *Metal-Protein Attenuating Compounds*) como agentes moduladores destas interações anômalas metal-proteína deriva da hipótese metálica das doenças neurodegenerativas, e visa à regulação da homeostase metálica no cérebro acometido por estas patologias.<sup>3</sup> Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa provou a potencialidade de *N*-acil-hidrazonas como MPACs no contexto de diferentes doenças amiloidogênicas, demonstrando sua eficácia *in vitro*, *in cell* e *in vivo*.<sup>4-6</sup> O presente trabalho apresenta a caracterização da constante de afinidade de dois ligantes *N*-acil-hidrazônicos de estrutura relacionada, e traça uma correlação entre seus valores e o ângulo de mordida nos complexos.

## Resultados e Discussão

A determinação das estequiometrias dos complexos, assim como suas constantes de formação em 1% DMSO/água foram realizadas através do Método da Variação Contínua (Job Plot), utilizando espectroscopia molecular no Ultra-Violeta/Visível a 25 °C. Os ligantes hidrazônicos estudados apresentam estrutura relacionada, sendo ambos derivados da droga anti-tuberculose isoniazida. A diferença está na presença de um anel nitrogenado de 6 membros (*orto*-piridina – HPCIH) *versus* um de 5 membros (cuja identidade não pode ser revelada devido a questões de propriedade intelectual –

X11NH) no precursor carbonílico. A proposta é gerar diferentes ângulos de mordida no complexo, com variações da ordem de 5°, o que teria um impacto direto na afinidade do ligante pelos íons metálicos envolvidos em patologias neurodegenerativas. Ambos ligantes formaram complexos de estequiometria ML com constantes elevadas, apresentando log K de 5,72 (X11NH) e 6,16 (HPCIH). Portanto, a estabilidade do complexo contendo o maior ângulo de mordida é quase 3 vezes menor. A ação MPAC exige uma faixa de constantes de afinidade muito específica, considerando que o ligante deve ser forte o suficiente para competir com as proteínas patológicas pela ligação ao íon metálico, mas não tão forte a ponto de se ligar irreversivelmente ao biometal, que não se encontra em excesso. Além disto, o ligante não deve competir pela ligação de metais presentes em outras metaloproteínas fisiológicas. Neste contexto, a variação observada representa uma modulação importante dentro da estreita faixa de trabalho desejável.

## Conclusões

No presente trabalho, as constantes de formação de dois complexos de Cu<sup>2+</sup> com moduladores *N*-acil-hidrazônicos de estrutura relacionada, HPCIH e X11NH, foram determinadas. Ambas as hidrazonas estudadas mostram potencial anti-amiloidogênico, conforme já evidenciado por uma variedade de ensaios *in vitro* e *in cell*. Os resultados obtidos mostram que, passando-se de um anel *orto*-doador de 6 membros para um de 5 membros, consegue-se uma diminuição sutil na afinidade do ligante pelo biometal através do aumento da tensão angular no anel quelato formado, podendo acarretar menores efeitos colaterais em prospectivos testes *in vivo* e clínicos. Devido à simplicidade sintética do sistema hidrazônico, este trabalho encoraja a geração de uma ampla biblioteca de compostos para a realização de correlações de atividade *versus* constantes de formação.

## Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPERJ.

<sup>1</sup> Ross *et al.* *Nat. Med.* **2004** *S10* <sup>2</sup> Acevedo *et al.* *J. Biol. Inorg. Chem.* **2019** *in press* <sup>3</sup> Scott *et al.* *Chem. Rev.* **2009** 109(10) 4885 <sup>4</sup> Hauser-Davis *et al.* *Metallomics* **2015** 7(5) 743 <sup>5</sup> Cukierman *et al.* *J. Inorg. Biochem.* **2017** 170, 160 <sup>6</sup> Cukierman *et al.* *J. Biol. Inorg. Chem.* **2019** *in press*