

SILVA; Emanuel Henrique Da ¹, LACERDA; Fagner Mulinari ², VELLOSO; Marcia Helena R. ³, ARAUJO; Débora Pereira ⁴

RESUMO

A curcumina e seus derivados curcuminoides são compostos naturais presentes em um arbusto comum na Índia chamado de *Curcuma longa*. Ela é obtida da desidratação e moagem do rizoma da planta, gerando um pó amarelo, amplamente usado como tempero na culinária indiana. Este pó amarelo é conhecido no Brasil pelo nome de açafrão. Esses compostos apresentam em sua estrutura uma β -dicetona com propensão de complexar metais, que pode se ligar aos íons níquel do sítio ativo da enzima urease e competir com o substrato ureia. A ureia é um dos fertilizantes nitrogenados mais utilizados no mundo. Entretanto, a sua principal desvantagem é a perda de nitrogênio por volatilização de amônia, proveniente da ação de ureases produzidas por bactérias, fungos e plantas no solo. Já existem tecnologias para reduzir essas perdas, como ureia revestida com polímeros e adição de inibidores de urease ao fertilizante. Contudo, essas tecnologias são patentes estrangeiras e por isso agregam valor ao fertilizante de produção barata, gerando altos custos na produção agrícola. Portanto, o presente projeto selecionou onze análogos sintéticos da curcumina disponíveis na base de dados PubChem, com diferentes substituições nos anéis aromáticos para a realização do docking molecular com o sítio ativo da enzima urease, cuja estrutura está registrada no banco de dados Protein Data Bank. Para isso, utilizou-se o programa Autodock4, e para os cálculos empíricos e complementares utilizou-se o programa MOPAC2016. A partir da comparação das energias de ligação e das constantes de inibição, avaliou-se se a curcumina e seus análogos possuem a capacidade de inibir a enzima urease. Entre os compostos testados, nove demonstraram ser promissores inibidores da enzima urease, apresentando energia de ligação entre -7,24 e -5,12 kcal/mol, quando comparados com o substrato ureia (-4,10 kcal/mol). O composto que demonstrou maior interação com a enzima urease foi o análogo com o grupo hidróxi na posição *meta* do anel aromático, por realizar grande número de ligações de hidrogênio, possibilitando a interação ânion- π e ligação de hidrogênio com o ASP 556(a). Além disso, o oxigênio desse grupo realiza uma segunda ligação de hidrogênio com o resíduo VAL 529(a) melhorando a ancoragem e reduzindo as distâncias das ligações. O segundo composto com a menor energia de ligação foi o análogo com um átomo de flúor na posição *para* do anel aromático, realizando ligações de halogênio e hidrogênio; seguido pelo análogo com o grupo hidróxi na posição *orto*, que fez uma ligação de hidrogênio e do tipo ânion- π com o ASP 556(a). A curcumina tem como substituinte um grupo metóxi e hidróxi nas posições 3 e 4, respectivamente, interagindo com o resíduo ASP 556(a) somente por ligação ânion- π , e não por ligação de hidrogênio, além de ser um composto mais volumoso aumentando o impedimento estérico. Entre os compostos avaliados, somente dois foram considerados inviáveis, por apresentarem uma energia de ligação positiva. Como metas futuras, pretende-se sintetizar os análogos mais promissores para realizar o teste *in vitro*, e posteriormente *in vivo* (no solo), e comparar com os resultados de docking molecular.

PALAVRAS-CHAVE: Docking, Fertilizantes, Síntese

¹ Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus, emanuel2017.henrique@gmail.com

² Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus, fagnerlacerda06@gmail.com

³ Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus, marcia.velloso@ufes.br

⁴ Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus, de_quimicaufjf@yahoo.com.br

¹ Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus, emanuel2017.henrique@gmail.com
² Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus, fagnerlacerda06@gmail.com
³ Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus, marcia.veloso@ufes.br
⁴ Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus, de_quimicaufjf@yahoo.com.br