# Superfícies eletrônicas calculadas em um conjunto de produtos naturais inibidores da NADH-oxidase, visando atividade antichagásica

**Luciana Scotti[1] (PQ)*, Marcus Tullius Scotti[3] (PQ), Kerly Fernanda Mesquita Pasqualoto[2] (PQ), Elizabeth Igne Ferreira[1] (PQ). *luciana.scotti@gmail.com**

*[1]Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP; [2] Instituto de Química, UNICAMP; [3]UFPB-Rio Tinto.*

Palavras Chave: *produtos naturais,NADH-oxidase, superfícies eletrônicas.*

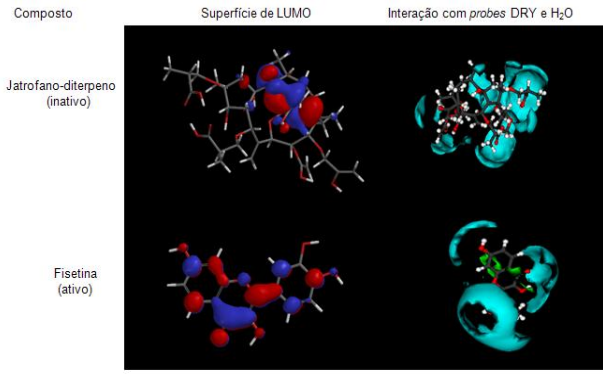
## Introdução

Os regimes convencionais de tratamento da Doença de Chagas baseiam-se em poucos e não completamente eficazes quimioterápicos. Considerando as observações resultantes de um conjunto de flavonóides e análogos investigados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, associadas às informações extraídas de estudos publicados que relacionam estrutura química e atividade biológica (*SAR*), assumiu-se a hipótese de que o mecanismo de ação destes compostos naturais no tratamento desta doença pode envolver processo de inibição enzimática mitocondrial da NADH-oxidase do parasita. Neste trabalho superfícies eletrônicas (mapa de potencial eletrostático, densidades totais de HOMO e LUMO; e superfícies de HOMO e LUMO) e visualização gráfica da interação molecular com *probes* DRY e $H_2O$ foram calculados. A análise auxiliou na elucidação do grupo farmacóforo, responsável pela atividade inibitória da NADH-oxidase, visando a aplicabilidade de produtos naturais no tratamento quimioterápico contra a doença de Chagas.

## Resultados e Discussão

Todos os compostos (40 princípios ativos naturais) foram submetidos ao mesmo ensaio de inibição enzimática (NADH-oxidase), selecionados da literatura[1]. Os modelos tridimensionais dos ligantes foram construídos considerando as coordenadas cartesianas das seguintes estruturas cristalográficas depositadas no *Protein Data Bank* (PDB): 1fm8 (resolução 2.30 Å), 2brt (resolução 2.20 Å), 1gp5 (resolução 2.20 Å), 1eyq (resolução 1.85 Å), 1fm7 (resolução 2.30 Å), 1jep (resolução 2.10 Å). As cargas atômicas parciais foram calculadas pelo método semi-empírico AM1 (HyperChem 6.0). O programa MOLSIM 3.2 (The Chem21 Group, Inc.) foi utilizado para otimizar a geometria de todos os compostos e realizar simulações de dinâmica molecular [100.000 passos; 1fs cada passo; 303 K]. Os confôrmeros de menor energia mínima foram selecionados e submetidos ao cálculo *ab initio* 6-31G*, utilizando-se o programa Spartan for Windows[2]. No Spartan calculamos e fotografamos os mapas de potencial eletrostático, densidades totais de HOMO e LUMO, e ainda, as superfícies moleculares de HOMO e LUMO. Após o cálculo *ab initio,* os compostos foram salvos no formato .sdf e importados para o programa VolSurf+. Calcularam-se os mapas 3D selecionando os *probes* DRY e $H_2O$.

Podemos observar as diferenças nas superfícies eletrônicas e visualizar a interação de um composto ativo e inativo em meio hidrofílico e hidrofóbico. Abaixo podemos observar os mapas 3D obtidos em composto ativo (fisetina) e inativo (jatrofano-diterpeno) quanto às superfícies de LUMO e interação *probes* DRY e $H_2O$.




Sendo: cinza átomos de carbono, branco=hidrogênio, vermelho=oxigênio, azul=interação com *probe* $H_2O$ e verde=interação com *probe* DRY.

## Conclusões

Observamos que a superfície de LUMO por toda estrutura molecular e maior interação hidrofóbica nos compostos ativos.

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Gabriele Cruciani, Universidade de Perugia (Itália), pela licença colaborativa do programa VolSurf+, ao The Chem21 Group, Inc pelas licenças dos programas MOLSIM 3.2 e à FAPESP pelo apoio financeiro.

---

[1] Hodnick et al., *Biochem. Pharm.***1987,** *36,2873* **1994,** *47,573*; Bohmont et al., *J. Nat. Prod.* **1987,** *50,427*; Betancur-Galvis et al., *J. Ethnopharm.* **2003**, *85,279; Plant. Med.*,**2003,** *69,177*.

[2] *SPARTAN MODEL HOMEPAGE FOR WINDOWS*, disponível em http://www.wavefun.com/products/windows/SpartanModel/win_model.html, acesso em **29/12/2008**.

[3]Cruciani G., Pastor M., Guba W., *Eur. J. Pharm.. Sci.* **2000**,*11, S29-S39.*