

Seleção de fármacos antimaláricos eficientes a partir de Produtos Naturais. Uso combinado de QSAR, Docking e Primeiros Princípios.

Marcelo de Freitas Lima (PQ)¹, Armando Leonelo Neto (IC)², Ricardo Stefani (PQ)^{1*}

e-mail: rstefani@cpd.ufmt.br

¹Laboratório de Química Bio-orgânica do Araguaia (LQBOA). Instituto de Ciências Exatas e da Terra. Campus Pontal do Araguaia. Universidade Federal de Mato Grosso. Pontal do Araguaia - MT

²Escola de Farmácia. Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto - MG

Palavras Chave: QSAR, malária, enzimas, lactonas sesquiterpênicas, docking, MEP.

Introdução

Dentre os produtos naturais, várias lactonas sesquiterpênicas (LSTs) são ativas contra *Plasmodium*¹.

A fim de se desenvolver novos fármacos para o tratamento de malária, as enzimas têm sido investigadas como possíveis alvos. Dentre essas enzimas, a enzima ENR (Enoyl-Acyl Reductase PDB 1NNU) tem um importante papel na formação de membrana celular e não possui nenhuma análoga humana.² Isso torna essa enzima interessante para investigações tanto em laboratório quanto por métodos *in silico*.

Com o objetivo de se entender os mecanismos de ação antimalárica de LSTs não análogas à artemisinina e avaliar a capacidade *in silico* destas LSTs de inibir a enzima ENR de *P. falciparum*, selecionou-se da literatura 26 LSTs com atividade antimalárica conhecida.

Resultados e Discussão

As estruturas das 26 LSTs selecionadas tiveram suas coordenadas 3D calculadas através do software E-CORINA, sendo que os descritores moleculares foram calculados utilizando-se o software E-Dragon 1.0. Para se criar o modelo QSAR binário, as substâncias com IC $\leq 5 \mu\text{M}$ foram marcadas como ativas (A) e as demais como inativas (I). Os descritores foram submetidos a um filtro através de algoritmo genético implementado no software WEKA. Houve a seleção de 21 descritores que foram utilizados para gerar um mapa Kohonen através do software JATOON. A rede neural foi capaz de prever a atividade de 6 LSTs (test-set) sendo que 5 LSTs foram classificadas corretamente e apenas uma de forma incorreta. A rede neural teve um RMS final de 0,9567. A análise dos dados mostrou que os melhores descritores para predição foram 3D-MORSE e os descritores relacionados a volume de Van der Waals e número de hidroxilas. Para investigar e racionalizar a habilidade das LSTs de inibir a enzima PfENR faz-se um estudo de docking utilizando o autodock 4.0, sendo que o melhor resultado foi obtido para a LST vernolido com uma

energia de ligação ao sítio ativo de -8.08 kcal/mol e um K_i estimado em 1,26 μM . Ao visualizar os resultados, pode-se observar que a melhor conformação do vernolido tem a sua hidroxila fazendo uma ligação de hidrogênio com um resíduo de alanina e interações de átomos de oxigênio com outros resíduos de aminoácidos.

Para os melhores ligantes foram calculados seus orbitais moleculares via primeiros princípios após uma análise conformacional utilizando o campo de força Tripos 5.2, presente no pacote Ghemical. O potencial eletrostático molecular (**Fig. 1**) foi obtido através do cálculo B3LYP-1/6-31G**//RHF/3-21G* usando como modelo de solvatação o método C-PCM³ implementada no pacote computacional GAMESS.

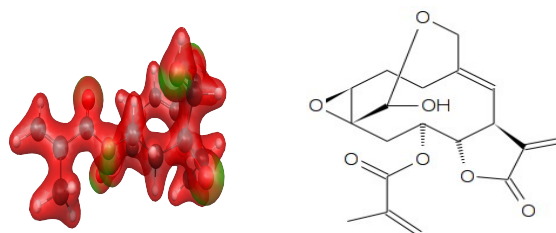


Fig. 1. Mapa tridimensional da densidade eletrônica molecular do vernolido e sua estrutura bidimensional.

Conclusões

Através da correlação dos resultados *in silico* obtidos por meio de QSAR, Docking e do mapeamento eletrostático das moléculas-candidatas por meio de primeiros princípios, foi possível analisar o MEP e os respectivos orbitais de fronteira e inferir as razões da atividade biológica destas LSTs. Foi possível também inferir que LSTs são candidatas a fármacos inibidores da enzima PfENR.

Agradecimentos

¹ Schikhard, S.; Heerden, F. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 675.

² Nicola, G.; Smith, C. A.; Lucimi, E.; Kuo, C. K.; Abagyn, R. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2007**, 358, 686.

³ Barone, V.; Cossi, M. *Biochem. Biophys. J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 1995.