

Relação entre a estrutura e a atividade antimalárica de análogos sintéticos da angiotensina II

Marcelo D. T. Torres* (IC), Mayra Chamlian (PG), Adriana F. Silva (PG), Erick L. Bastos (PQ), Vani X. Oliveira Jr. (PQ)

Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, Av. dos Estados, 5001, Bloco B, L201, 09210-170 Santo André, SP. marcelo.torres@aluno.ufabc.edu.br

Palavras Chave: peptídeos, antimaláricos,

Introdução

Angiotensina II (AGT-II) é um peptídeo com atividade pressora que apresenta ação antiesporozóica em *Plasmodium gallinaceum*, agente causador da malária em aves.¹ Análogos sintéticos de AGT-II reduziram a proliferação dos parasitas em seu hospedeiro vertebrado e inativaram mais de 75% dos esporozoítas em ensaios *in vitro*.¹ Nosso grupo sintetizou séries cíclicas (via ponte lactâmica) e lineares de análogos de AGT-II, tipos i-(i+2) e i-(i+3), e investigou experimentalmente sua atividade antiesporozóica e pressora.² Dentre os trinta peptídeos preparados, quatro apresentaram ação inibitória superior a 70%, não havendo diferença significativa entre a atividade dos análogos lineares e cíclicos.² Este trabalho descreve os métodos para modelagem dos peptídeos e o desenvolvimento de um modelo para o estudo da atividade antiesporozóica de alguns análogos da AGT-II.

Resultados e Discussão

Para a geração de descritores utilizou-se o método QM/MM sequencial (s-QM/MM).³ As estruturas dos peptídeos VC-1 a VC-30 foram construídas em conformação estendida no estado de protonação equivalente a pH 7 e os ângulos diedrais das cadeias laterais foram definidos de acordo com a mais alta probabilidade de ocorrência na biblioteca de rotâmeros de Lovell, Word e Richardson. As estruturas foram submetidas a duas etapas de minimização seguida por simulações de dinâmica molecular clássica. Utilizou-se o campo de força CHARMM e o modelo de solvatação implícita GBSW em sistema NVT com trajetórias de 1 ns de simulação. Os gráficos da energia potencial e do desvio médio quadrático em função do tempo de simulação foram utilizados para verificar a estabilidade dos conformêros a 300K. Conformêros estatisticamente não correlacionadas ($N = 100$) de cada um dos trinta peptídeos estudados foram submetidos a cálculos mecânico quânticos (COSMO-PM6) para a geração de 68 descritores.

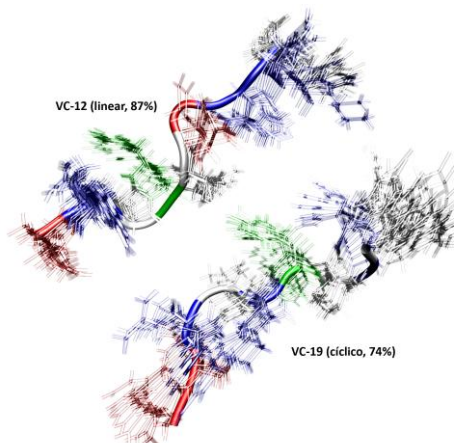


Figura 1. Análogos da AGT-II mais ativos.

A atividade antimalárica dos 12 análogos mais eficientes foi modelada utilizando-se algoritmo genético (interação binária com até 3 parâmetros); o percentual de inibição de esporos de *P. gallinaceum* (IpE) foi definida como a variável dependente. Os modelos obtidos foram classificados de acordo com a adequabilidade de Friedman (LOF). O melhor modelo obtido foi: $IpE = 21842 - 0,187E_{mag}^{IC} - 0,271D_Z + 0,012 Q_{YY}$ (adj- $R^2 = 0,9479$, R^2 -pred = 0,8889, LOF = 27,21, $N = 12$), onde, E_{mag}^{IC} é o descritor topológico magnético de Bonchev, D_Z é o componente Z do momento de dipolo e Q_{YY} é o componente YY do momento de quadrupolo.

Conclusões

O método s-QM/MM e o uso de algoritmo genético foram utilizados no estudo da variação conformacional de peptídeos análogos da AGT-II e na obtenção de descritores para a modelagem da atividade antimalárica de alguns derivados.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq.

¹ Maciel, C.; Oliveira, V. X.; Fázio, M. A.; Nacif-Pimenta, R.; Miranda, A.; Pimenta, P. F.; Capurro, M. L. *PLoS ONE* **2008**, *3*, e3296.

² Chamlian, M. *Estudos da ação de análogos cíclicos da angiotensina II nos esporozoítas da malária*. Dissertação de Mestrado; Orientador: Oliveira, V. X., UFABC, **2010**.

³ Coutinho, K.; Canuto, S. *Adv. Quantum Chem.* **1997**, *28*, 89.