

Potencial Eletrostático (MEP) e Análise Multivariada para Derivados de Artemisinina com Atividade Antimalárica

Trícia N. Cardoso* (IC)¹, Rafael R. C. Bastos (IC)¹, Alessandra C. G. Sobrinho (IC)¹, Júlio L. Miranda (IC)¹, William A. Consolação (IC)¹, José C. Pinheiro (PQ)¹.

E-mail: tricianoronha_@hotmail.com

¹Faculdade de Química – ICEN – Universidade Federal do Pará, Belém (PA), 66075-110.

Palavras Chave: Artemisinina, Modelagem, Atividade Anti-malárica.

Introdução

A artemisinina é um sesquiterpeno lactona que apresenta um anel 1,2,4-trioxano. A artemisinina foi identificada como um constituinte ativo em Qinghao (*Artemisia annua*) em 1972. A classe de compostos artemisininas mostra um vasto intervalo de atividade contra muitos parasitas in vivo incluindo *Plasmodium*, *Leishmania*, *Schistosoma*, *Tripanosoma* e *Toxoplasma*¹. O objetivo do presente trabalho é fazer o estudo da atividade anti-Toxoplasma de dihidroartemisininas através da modelagem molecular para obtenção de mapas de potencial eletrostático (MEPs) e análise multivariada (PCA e HCA) que evidenciem uma possível atividade anti-malárica.

Resultados e Discussão

A otimização da geometria do composto e os parâmetros geométricos calculados para o anel 1,2,4-trioxano. Com a geometria da conformação mais estável da artemisinina construímos as demais geometrias dos derivados e realizamos a busca conformacional para cada estrutura, as mesmas sendo usadas para obtenção dos mapas de potencial eletrostático MEP. Os compostos do conjunto treinamento estudados exibiram mapas de MEP similares ao da artemisinina, pois todos eles ostentam superfícies de contornos próximas ao anel 1,2,4-trioxano. Os derivados têm a região do MEP mais negativa próximo do anel trioxano (vermelho) envolvido na complexação com a heme da hemoglobina. Isto evidencia que todos os compostos estudados são ativos contra o clone K1 do *Plasmodium falciparum*². Na etapa de análise multivariada, variáveis foram auto-escaladas para reduzir a dimensão da matriz de dados foi usado os valores do coeficiente de correlação de Pearson. Quatro descritores foram selecionados pela análise dos dados: LUMO+1 (Energia do orbital molecular desocupado um nível acima do mais baixo), Q12a (Carga do carbono 12^a), TMD (Momento do Dipolo Total) e POL (Polarização). A figura 1 expõe o gráfico dos "scores" PC1-PC2 para os compostos. Os compostos ativos situam-se na parte direita do gráfico e os menos ativos na parte esquerda. Na figura 2, mostra-se o gráfico dos "loadings" PC1-PC2. De acordo com essa figura, os compostos mais ativos têm principalmente contribuição dos descritores Q12a e POL. Enquanto os menos ativos

têm principal influência dos descritores LUMO+1 e TMD.

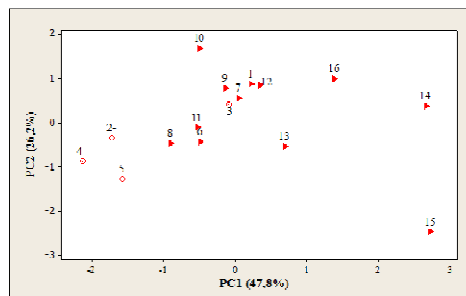


Figura 1. Gráfico dos "scores" PCI-PC2 para os compostos do conjunto de treinamento

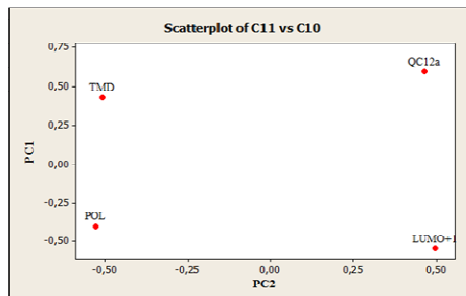


Figura 2. Gráfico dos "loadings" PC1-PC2

Conclusões

Através da modelagem molecular de derivados de artemisinina pode-se inferir que um conjunto dos mesmos apresentam propriedades químicas e moleculares que precisam ser submetidos à testes biológicos para uma possível alternativa de fármacos para o tratamento anti-malárico.

Agradecimentos

À UFPA (Universidade Federal do Pará) e ao LQTC (Laboratório de Química Teórica e Computacional).

¹Silva, L. F. R. Tese (Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas), Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2009.

²Mcphee, S. J.; Papadakis, M. A. e Rabow, M. W. Current: Medicina (Iange) - Diagnóstico e Tratamento. Editora: MCGRAW-HILL BRASIL; N° de Páginas: 1816; Encadernação: Brochura.