

ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR DE ANÁLOGOS DO LUPEOL COM ATIVIDADE ANTIMALÁRICA E ANTI-INFLAMATÓRIA

LEITE, Káallyta Barros¹; MELO, Eduardo Borges de²; GOMES, Adriane da Silveira³

¹ Estudante de Iniciação Científica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Iporá - GO. kallytabarros@hotmail.com; ² Colaborador – Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste; ³ Orientadora – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Iporá - GO. adriane.gomes@ifgoiano.edu.br.

RESUMO: O presente trabalho teve por objetivo realizar estudos de modelagem molecular dos análogos do lupeol, derivados naturais e sintéticos descritos na literatura, com atividade antimalárica e anti-inflamatória, no intuito de eleger um conjunto de “compostos líderes” teóricos, que apresentem informações relevantes para a condução das modificações químicas que estão sendo executadas no esqueleto do lupeol. O composto (Código ZINC 08448996) encontrado pela triagem tem boas probabilidades de ser detentor de atividade antimalárica. Os 52 compostos encontrados na base de dados ZINC se enquadraram ao farmacóforo obtido para os derivados de lupeol com atividade anti-inflamatória.

Palavras-chave: Lupeol, Antimalárica, Anti-inflamatória, Modelagem Molecular.

INTRODUÇÃO

Os triterpenos pentacíclicos como o lupeol, betulina e ácido betulínico, da família dos lupanos, têm apresentado várias atividades biológicas, entre as quais, vale destacar, as atividades antimalárica e anti-inflamatória (YUNES; CECHINEL FILHO, 2009).

Nesse sentido, o presente trabalho teve por objetivo realizar estudos de modelagem molecular dos análogos do lupeol, derivados naturais e sintéticos descritos na literatura, com atividade antimalárica e anti-inflamatória.

MATERIAL E MÉTODOS

O lupeol e outros 11 compostos derivados descritos na literatura com atividade inibitória experimental antimalárica (ácido betulínico, ácido messagênico A e B, betulina, betulinaldeído, metilbetulinato, amida do ácido betulínico, 3-(Z)-cafeoilupeol, 3-O-(3'-hidroxieicosanoil)lupeol, 3-O-[(2'-(tetracosiloxi)acetil]lupeol, z'-3-O-[(1"-hidroxioctadeciloxi)-2'-hidroxipropanoil]lupeol); e, ainda, outros nove compostos derivados do lupeol também descritos com atividade anti-inflamatória (ácido betulínico, ácido messagênico, betulina, betulinaldeído, metilbetulinato, amida do ácido betulínico, 3-(Z)-cafeoilupeol, 3-O-(3'-hidroxieicosanoil)lupeol, 3-O-[(2'-(tetracosiloxi)acetil]lupeol, z'-3-O-[(1"-hidroxioctadeciloxi)-2'-hidroxipropanoil]lupeol) foram construídos no programa HyperChem e otimizados pelo método semi-empírico Austin Model 1 (AM1) no software Gaussian 0.9. A partir dos compostos otimizados foi realizada a

detecção dos farmacóforos através do servidor on line PharmaGist (<http://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PharmaGist/>), sendo utilizado o lupeol como composto pivô para sobreposição dos derivados. Posteriormente, os farmacóforos resultantes, para o grupo de compostos antimaláricos e anti-inflamatórios, com a maior pontuação e o maior número de ligantes sobrepostos foram utilizados para triagem virtual na base de dados ZINC (<http://zinc.docking.org>), através do servidor ZincPharmer (<http://zincpharmer.csb.pitt.edu/pharmer.html>), com intuito de obter moléculas drug-like.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos estudos de modelagem molecular para o reconhecimento do farmacóforo, foi utilizado o lupeol como composto pivô para sobreposição de compostos triterpênicos descritos na literatura com atividade antimalárica e anti-inflamatória.

Farmacóforo é o arranjo espacial de características químicas, o qual é essencial para uma molécula interagir com um receptor alvo, determinando uma atividade biológica. Uma vez identificado o farmacóforo, este pode ser empregado para triagem virtual, uma ferramenta que tem como objetivo principal identificar compostos de uma base de dados de estruturas químicas virtuais que tenham propriedades similares a fármacos (drug-like), tendo assim, maior probabilidade de se ligar a um determinado alvo molecular. A triagem virtual usa abordagens computacionais para avaliação rápida e rentável

de grandes bases de dados virtuais de compostos químicos, a fim de identificar um conjunto de candidatos a serem sintetizados e examinados experimentalmente para suas determinadas atividades biológicas (SCHNEIDMAN-DUHOVNY et al., 2008).

A identificação de modelos farmacofóricos para os derivados de lupeol com atividade antimalárica e anti-inflamatória são de suma importância para a triagem virtual de compostos na base ZINC Database, uma vez que permite o reconhecimento de novos compostos que possam apresentar atividade antiplasmódica e anti-inflamatória, respectivamente.

Nesse sentido, após a otimização dos compostos com atividade antimalárica, foi realizada a detecção do farmacóforo, o qual foi formado por sete características farmacofóricas (seis pontos hidrofóbicos e um acceptor de ligação hidrogênio).

Após a triagem virtual baseada no modelo farmacofórico obtido foi encontrado na base de dados ZINC um composto (Código ZINC 08448996) que se enquadrava neste farmacóforo (Figura 1), tendo um desvio da raiz quadrada média (RMSD) de 0.614. O RMSD indica o erro na sobreposição do farmacóforo ao ligante e deve ter o menor valor possível.

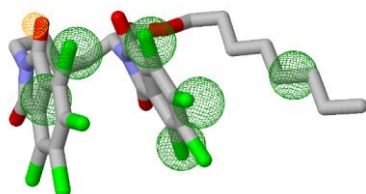


Figura 1. Composto derivado da triagem virtual sobreposto ao farmacóforo dos derivados de lupeol com atividade antimalárica.

Ademais, também foi realizada a identificação de um modelo farmacofórico para os derivados do lupeol com atividade anti-inflamatória, o qual foi utilizado para a triagem virtual de compostos na base ZINC Database, com intuito de encontrar novos compostos que possam apresentar atividade inibitória sobre a enzima *Glycogen Synthase Kinase 3* (GSK3).

Assim como o farmacóforo obtido para os compostos derivados do lupeol com atividade antimalárica, o farmacóforo resultante para os derivados de lupeol com atividade anti-inflamatória também foi formado por 7 características farmacofóricas (6 pontos hidrofóbicos e um acceptor de ligação hidrogênio).

Após a triagem virtual baseada no modelo farmacofórico, obtido para os derivados de lupeol com atividade anti-inflamatória, foram

encontradas 52 moléculas na base de dados ZINC que se enquadravam neste farmacóforo. Posteriormente, os compostos encontrados na base de dados, os quais possuem o mesmo farmacóforo dos derivados de lupeol com atividade anti-inflamatória, serão utilizados para realizar o procedimento de Docking para estimar aqueles que teriam melhores afinidades de ligação com a enzima GSK3.

CONCLUSÃO

Nos estudos de modelagem molecular, composto (Código ZINC 08448996) encontrado pela triagem tem boas probabilidades de ser detentor de atividade antimalárica, sendo necessários testes biológicos para esta confirmação. Se confirmado, este composto pode vir a constituir novo composto protótipo de agentes antimaláricos.

Os 52 compostos encontrados na base de dados ZINC se enquadraram ao farmacóforo obtido para os derivados de lupeol com atividade anti-inflamatória. Assim, esses serão submetidos a estudos de *Docking* para detecção dos compostos com melhores resultados energéticos, os quais terão boas probabilidades de apresentarem atividade inibitória sobre a GSK3.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, à FAPEG e ao IF Goiano – Câmpus Iporá.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SCHNEIDMAN-DUHOVNY, D.; DROR, O.; INBAR, Y.; NUSSINOV, R.; WOLFSON, H. J. PharmaGist: a webserver for ligand-based pharmacophore detection. *Nucleic Acids Research*, v.36, p.223-228, 2008.

YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO, V. **Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia**. 2. ed. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí, 2009.