



**11ª Jornada Científica e
Tecnológica do IFSULDEMINAS**
& **8º Simpósio de
Pós-Graduação**

**ESTUDO TEÓRICO COMPUTACIONAL DE ANÁLOGOS DE CHALCONA COM
POTENCIAL AÇÃO ANTIMALARIAL.**

Carolina P. Dias¹; Douglas P. Azevedo²; Adriana C. de Faria³; Luiz F. Motta⁴

RESUMO

A malária é uma doença parasitária que aflige principalmente países com menor índice de desenvolvimento mundial. De acordo com a OMS, a malária representa enorme problema de saúde pública em mais de 90 países, onde é considerada endêmica e estima-se uma ocorrência anual entre 300 a 500 milhões de casos novos. O objetivo desta pesquisa é prever a atividade biológica antimalárica de análogos de chalcona através da Química Teórica Computacional. As estruturas químicas dos análogos foram desenhadas em 2D e visualizadas em 3D. Inicialmente realizou-se a minimização energética destas estruturas químicas utilizando método semiempírico PM3. Posteriormente, realizou-se a otimização da geometria dos análogos empregando DFT (Teoria do Funcional de Densidade). Após otimização geométrica e análise conformacional dos análogos a energia estérica reduziu consideravelmente obtendo estruturas químicas estáveis. Até agora foram calculadas 78 propriedades moleculares de natureza hidrofóbica, termodinâmica, estereoquímica e eletrônica para 20 análogos de chalcona. Todos os análogos não violaram a regra de Lipinski.

1. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença sistêmica causada por protozoários do gênero *Plasmodium Falciparum*. É das parasitoses que já causou danos a milhões de pessoas, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais, atingindo aproximadamente 40% da população de mais de cem países. Estima-se que ocorrem no mundo cerca de 300 a 500 milhões de novos casos. Atualmente, é considerada como uma das principais causa de óbito mundial, levando a um milhão de mortes/ano.

Inicialmente o indivíduo apresenta mal-estar, cefaléia e indisposição. Em seguida, nota-se a ocorrência de febre periódica elevada resultando acesso malárico que é caracterizado primeiramente por calafrios, seguindo de sensação de calor e sudorese. Enfim, a infecção resulta em um quadro clínico muito mais complexo (febre alta, hemólise maciça, danos cerebrais, falência renal, hepatoesplenomegalia e anemia intensa) podendo resultar em morte (OMS, 2000).

O aumento na incidência de cepas resistentes do parasita representa o maior obstáculo à quimioterapia antimalárica. Os parasitas da malária apresentam mecanismos de escape que mascaram a ação de imunológica do hospedeiro, dificultando a defesa natural contra estes agentes (HISAEDA, et al., 2005).

1 Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: ; alcarolinadiaz85@gmail.com.

2 Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: ; douglasradioqui@gmail.com.

3 Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: ; adrianafaria2012@gmail.com.

4 Orientador, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: ; luiz.motta@ifsuldeminas.edu.br.

Através da Química Teórica Computacional, é possível prever os prováveis tipos de interações intermoleculares e os envolvimentos energéticos no processo de complexação ligante-bioreceptor. Através do estudo QSAR é possível prever a atividade biológica experimental com a estrutura química dos análogos de chalcona (BARREIRO, 2009).

A Regra de Lipinski prediz de uma maneira bastante simples se uma molécula possui ou não características promissoras a um fármaco. Basicamente, as técnicas utilizadas em QSAR consideram a existência de uma relação entre as propriedades moleculares de uma série de análogos com a respectivas atividades biológicas experimentais (LIPINSKI, 2004).

Uma importante categoria de flavonóides destaca-se por apresentar moléculas com potencial farmacológico: as chalconas. Derivados de chalcona são cetonas α,β -insaturadas. São compostos químicos encontrados abundantemente em fontes naturais, em especial, plantas superiores, podendo ainda ser obtidos por síntese orgânica, pela reação entre cetonas e aldeídos aromáticos em meio alcalino. O objetivo deste trabalho é realizar estudo QSAR com intuito de correlacionar a estrutura química dos análogos de chalcona com a atividade biológica anti-*Plasmodium falciparum*.

2. MATERIAL E MÉTODOS

As estruturas químicas dos análogos de chalcona inicialmente foram desenhadas em 2D e visualizadas em 3D utilizando o programa ACD/ChemSketch® Freeware versão 2018. Logo após, realizou-se a minimização energética empregando o Método Quântico Semi-empírico PM3 (Parametric Method 3) com auxílio do programa Arguslab® Freeware versão 4.0 e as energias estéricas das estruturas químicas foram tabeladas.

Com o objetivo de obter os mínimos locais das estruturas químicas dos análogos, foi realizado a otimização da geometria molecular por Teoria do Funcional de Densidade (DFT), via método híbrido B3LYP empregando a função de base 6-31G*, utilizando simultaneamente o Método Simplex para simular os análogos em ambiente aquoso com constante dielétrica 78,4 com auxílio do programa Molecular Modeling Pro Plus® versão 6.3. Finalmente, as energias estéricas das estruturas químicas foram tabeladas após utilizar o método DFT.

A análise conformacional foi executada para todas as estruturas químicas (Figura 1) utilizando simultaneamente o giro de 10° das ligações simples entre os anéis aromáticos utilizando a constante dielétrica de ambiente aquoso. A análise conformacional será realizada no programa Molecular Modeling Pro Plus® versão 6.3. Os confôrmeros de menor energia obtidos foram utilizados na Análise Química Quântica QSAR para calcular diversas propriedades moleculares.

A segunda etapa do estudo QSAR consistiu na determinação do cálculo de diversas propriedades moleculares utilizando os confôrmeros de menor energia de cada estrutura química dos análogos de chalcona. Foram calculados os parâmetros físico-químicos de natureza:

hidrofóbica, hidrofílica, solubilidade, eletrônica, estereoquímica, termodinâmica, topológica, dimensional e constitucional. Os Programas Computacionais e os Bancos de Dados de Quimioinformática utilizados no cálculo dos descritores moleculares são: Programas e Pacotes Computacionais: ACD/ChemSketch® Freeware versão 2018; Arguslab® Freeware versão 4.0; Molecular Modeling Pro Plus® versão 6.3; ChemSitePro® versão 9.0, ChemSpider® Freeware versão 2014. Banco de Dados: Molinspiration Cheminformatics.

Posteriormente será realizado a Análise Quimiométrica com intuito de obter uma equação multidimensional que justifique a atividade biológica dos análogos de chalcona.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O método híbrido utilizado (Minimização Energética: PM3 + Otimização Geométrica: DFT), em conjunto com a Análise Conformacional reduziu de forma considerável a energia estérica das estruturas químicas, resultando os confôrmeros com energia mais baixa para todos os análogos de chalcona.

Até o presente momento foram calculadas 78 propriedades moleculares para os 20 análogos, ou seja, obteve-se uma matriz de dados de 20 análogos (amostras) contendo 78 descritores (variáveis). Os descritores calculados são de natureza hidrofóbica/hidrofílica, solubilidade, eletrônica, termodinâmica, dimensional e topológica.

Os descritores determinados utilizando o banco de dados de Quimioinformática: Molinspiration Cheminformatics (<http://www.molinspiration.com>) da empresa NOVARTIS, o Estudo Farmacocinético *In Silico* indicou que se o composto obedecer a regra de Lipinski, apresentará elevada taxa de absorção intestinal, solubilidade em líquidos teciduais e permeabilidade por membranas biológicas. Os descritores obtidos do banco de dados também avaliam as propriedades físico-químicas com objetivo de selecionar compostos promissores para a síntese orgânica.

Neste trabalho verificou-se que todos os análogos não violaram a regra de Lipinski. Segundo Lipinski, os critérios a serem analisados são: Peso Molecular (PM), o qual não deve exceder 500 Da; o log P (logaritmo do coeficiente de partição), cujo valor limite é 5; Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio (SDLH), Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio (SALH), que não devem ultrapassar a 5 e 10, respectivamente e a Área Superficial Polar (ASP) deverá ser menor que 140 Å² (LIPINSKI et al, 2004).

4. CONCLUSÕES

No primeiro momento, realizou-se a Modelagem Molecular, o método híbrido utilizado reduziu de forma considerável a energia estérica das estruturas químicas, resultando os confôrmeros de mais baixa energia para todos os análogos. No segundo momento, foram calculados diversos descritores,

totalizando 78 propriedades moleculares para os 20 análogos de chalcona. No terceiro momento, foi realizado o estudo Farmacocinético *In Silico* e observou-se que nenhum composto violou a regra de Lipinski. Espera-se por intermédio da Análise Quimiométrica obter um modelo multidimensional contendo 4 descritores que justifique a atividade biológica experimental dos análogos de PSA.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Química Computacional e Quimiometria (LQCQ) do IFSULDEMINAS: *Campus* Pouso Alegre.

REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J. A. **Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo**. Revista Virtual de Química. v.1, p.26-34, 2009.

HISAEDA, H.; YASUTOMO, K.; HIMENO, K. **Malaria: immune evasion by parasites**. The International journal of Biochemistry & Cell Biology. 2005; 37:700-706.

LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B-W.; FEENEY, P.J. **Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings**. Advanced Drug Delivery Reviews. v.46, p.3-26, 2004.

OMS. **Tratamento da malária grave e complicada: guia de condutas práticas**. 2. ed. Brasília: Gráfica e Editora Brasil, 2000. 60 p.

WHO. **Severe falciparum malaria**. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2000; 94:1-90.