

## ESTUDO COMPARATIVO DA ATIVIDADE ANTIMALÁRICA DE TRITERPENOS PENTACÍCLICOS

\***Marlon Marques V. de Melo Filho<sup>1a</sup>(IC), Kelson Mota T. Oliveira<sup>1a</sup>(PQ), Jefferson R. A. Silva<sup>1b</sup>(PQ), Noam S. Gadelha<sup>1a</sup>(PG), Aristeu S. da Fonseca<sup>1a</sup>(PG)**

<sup>1a</sup>Grupo de Química Teórica e Computacional (GQTC); <sup>1b</sup>Grupo de Química de Produtos Naturais e Desenvolvimento de Métodos Analíticos (QPNMA). <sup>1</sup>DQ/ICE – UFAM. Bloco 10, Setor Norte. Av. Rodrigo O.J. Ramos, 6200, Japiim, 69077-000, Manaus – Amazonas.

\*e-mail: [marlonvieirademelo@gmail.com](mailto:marlonvieirademelo@gmail.com)

Palavras-chave: ácido botulínico, ácido melaleuco, Autodock, DFT

### INTRODUÇÃO

A redução da sensibilidade do *Plasmodium sp* a medicamentos antimaláricos recomendados anteriormente coloca uma aumento da carga sobre os programas de controle da malária, bem como sobre os sistemas nacionais de saúde nos países endêmicos. Estudos com Ácido Botulínico contra parasitas *Plasmodium falciparum* in vitro, mostraram resultados expressivos.<sup>1</sup> Quatro moléculas isoladas da *A. amazonicus* no QPNMA, com esqueleto triterpênico pentacíclico, têm mostrado graus diferentes de atividade contra o *P. falciparum*. Três destes compostos são apresentados na literatura como ótimos candidatos para o desenvolvimento de um tratamento mais eficiente contra a malária e outras doenças parasitárias. Os quatro compostos, depois de isolados, foram identificados por meio de análise espectroscópica (ver fig. 1). Suas estruturas foram estudadas por meio de abordagem teórica visando determinar que fatores estruturais e eletrônicos que poderiam ser determinantes no grau de atividade.

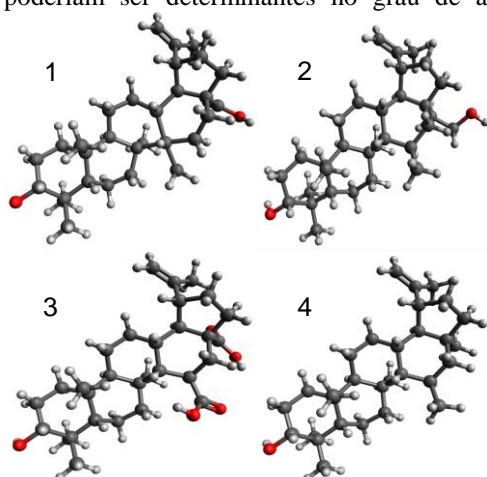


Figura 1. Configuração dos triterpenos em 3D 1-Ácido Betulínico, 2 – Betulina, 3- Ácido Melaleucico e 4- Lupeol

### PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os cálculos foram realizados utilizando PC INTEL Core™ i5 (4 GB RAM), em plataforma Debian LINUX (Versão 14.0) para calcular as propriedades estruturais e eletrônicas das quatro moléculas. Na otimização geométrica de rotina foi empregado a teoria do funcional de densidade (DFT),

e a base com bases 6-31G e funcional B3LYP, por meio do Programa Gaussian03. O AutoDock foi utilizado para analisar as possíveis interação existente dos triterpenos candidatos a fármacos com uma enzima alvo.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura aponta a carboxila como forte candidato responsável pela atividade do ácido betulínico, e a hidroxila nos demais compostos. Estruturalmente os compostos apresentaram grande similaridade em distâncias e ângulos no esqueleto lupânico. Da mesma forma, os resultados demonstraram diferenças mínimas nos mapas de potencial, ou de densidade eletrônica, devido a presença do grupo COOH. O que se faz mais evidente na Betulina que possui uma hidroxila em seu lugar, e ainda assim apresenta boa atividade. Por outro lado, o ácido melaleucico, tendo dois grupos COOH não apresentou experimentalmente nenhuma atividade. Considerando que tanto OH como COOH são responsáveis pela atividade, a explicação para a inatividade do melaleucico deve ser procurada em outros aspectos além do estrutural e eletrônico. Estudando a interação com enzimas digestivas do *P. Falciparum*, foi possível observar que a interação do ácido melaleucico com a enzima alvo não apresentou ligações de hidrogênio, enquanto o lupeol, betulina e ácido botulínico apresentam ligações de hidrogênio, mostrando assim interação com a enzima alvo.<sup>2</sup>

### CONCLUSÃO

É possível compreender que a inatividade do ácido melaleucico ocorre devido a falta de interação com a enzima alvo, mostrando que essa atividade é determinada também pela seletividade enzimática.

### AGRADECIMENTOS

FAPEAM, CNPq

I.M. S. de Sá : J. F. O. Costa : R. Ribeiro dos Santos: M. B. P.

Soares : Antimalarial activity of betulinic acid and derivatives in vitro against *Plasmodium falciparum*, 2008.

2.World Health Organization, Drugs against parasitic diseases: R&D methodologies and issues. 2003.