

ESTUDO COMPUTACIONAL DA PENTAMIDINA E DERIVADOS ANTIMALÁRICOS

Marcos D. G. Pizon^{1*}, Antonio F. de Figueiredo², Heriberto R. Bitencourt³, Tainara G. Coelho¹
José Ciriaco-Pinheiro¹

¹Laboratório de Química Teórica e Computacional (LQTC), UFPA, Belém, PA, Brasil

²Laboratório de Solos e Plantas (LSP), IFPA, Castanhal, PA, Brasil

³Laboratório de Síntese Orgânica (LabSint), UFPA, Belém, PA, Brasil

e-mail: marcos.pizon@icen.ufpa.br

De acordo com a OMS, a malária continua ameaçando a saúde global¹. Neste trabalho, pentamidina (**1**) e derivados² (Figura 1) com atividade contra malária *falciparum* são estudados com o potencial eletrostático molecular (*molecular electrostatic potential, MEP*) e com a interação ligante-receptor³. O método HF/6-31*⁴, foi usado na otimização completa dos compostos e a conformação mais estável permitiu a obtenção das propriedades investigadas. Para a pentamidina (**1**), as regiões de V(r) são: -120,48 kcal/mol em (vermelho) a -26,86 kcal/mol (amarelo) e +19,83 a (verde) e +66,52 kcal/mol (azul). Para o derivado **2**, essas regiões são: -116,72 kcal/mol (vermelho) a -21,14 kcal/mol (amarelo) e +26,67 (verde) a +74,67 kcal/mol (azul). Enquanto o derivado **3** evidencia as regiões: -122,36 kcal/mol em (amarelo) a -75,93 kcal/mol (vermelho) e +17,16 (verde) a +63,38 kcal/mol (azul), Figura 2a. Em adição, as regiões de **1**, **2** e **3** nos mapas de MEP (vermelho e amarelo) são suscetíveis a ataque eletrofílico por um receptor biológico; o composto **2**, mais ativo (IC₅₀ = 0,006 µM), apresenta uma estrutura contendo os anéis benzênicos, os substituintes (grupos amidinos) e os grupos éter (-O-) presentes na pentamidina. O número de átomos C entre os grupos éter deve ser inferior a três para que a molécula apresente a conformação adequada para interagir com o receptor biológico. Na Figura 2b, são destacados os resíduos do receptor biológico que interagem com o derivado **2** (IC₅₀= 0,006µm), ou seja: SER111, ASN108, ILE112, LYS117, GLU110, PRO113. Portanto, estudos computacionais sugerem que novos derivados de pentamidina devem preservar sua conformação, o perfil de MEP e de interação ligante-receptor para maximizar a atividade antimalárica.

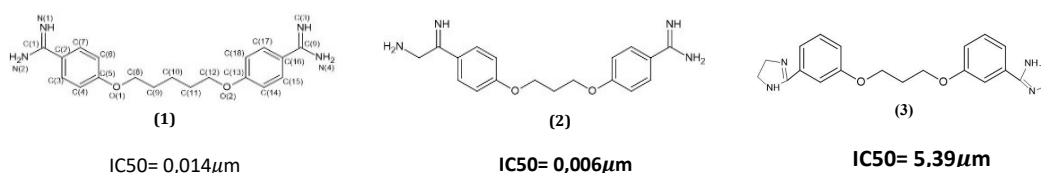


Figura 1: Estruturas-2D pentamidina (**1**) e derivados **2**, **3**

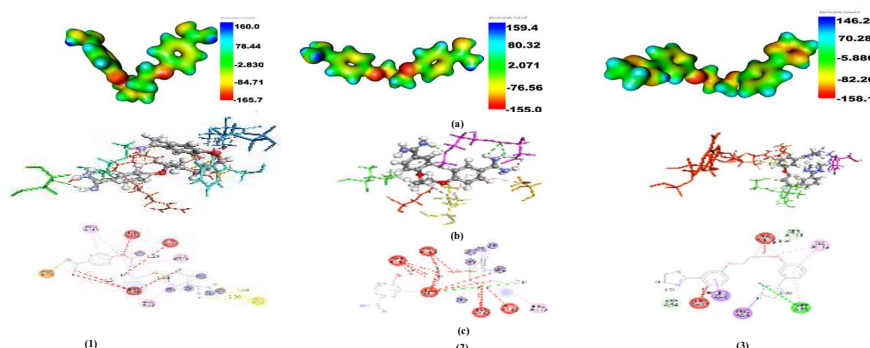


Figura 2: Mapas de MEP (a) e interação com o receptor biológico 3D (b) e 2D (c) dos compostos **1**, **2** e **3**

Agradecimentos: LQTC/UFPA, FAPESPA.

[1] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). World Malaria Report 2024. OMS, Genebra, 2024.

[2] BAKUNOV, S. A. et al. Journal of Medicinal Chemistry, 52, 5763, 2009.

[3] BERMAN, H. M. et al. Nucleic Acids Research, 28, 235, 2000.

[4] Frisch, M. J. et al. Gaussian 98. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.