

Mírian S. Costa (PG), Márcia M. C. Ferreira (PQ)\*

\*marcia@iqm.unicamp.br

Instituto de Química / Universidade Estadual de Campinas - Unicamp / Campinas – SP / CEP: 13083-970

Palavras-Chaves: artemisinina, heme, cálculo semi-empírico.

No desenvolvimento e descobrimento de uma droga é de suma importância conhecer seu mecanismo de ação, pois auxilia no desenvolvimento de novas drogas mais efetivas. Normalmente a droga tem seu efeito mediado por um alvo específico, um receptor. Caso a estrutura do complexo droga-receptor seja conhecida, as interações entre a droga, que no estudo em questão é a artemisinina, e o receptor (heme) podem ser investigadas com mais detalhes. O objetivo deste trabalho foi investigar teoricamente a interação existente entre a artemisinina (QHS) e o heme, estudando a barreira de rotação entre ambos. Durante esta etapa utilizaram-se os programas SPARTAN e TITAN, com o método semi-empírico PM3. Existem vários estudos a respeito da interação heme-artemisinina. Tonmunphean e colaboradores<sup>1,2</sup> estudaram a interação entre a artemisinina e 29 derivados e o heme e entre a artemisinina e cinco tipos diferentes de estruturas do heme. Cheng e colaboradores<sup>3</sup> analisaram a interação existente entre o heme e 23 análogos da artemisinina. Pinheiro e colaboradores<sup>4</sup>, pertencentes ao nosso grupo de pesquisa, analisaram a interação existente entre a artemisinina e quatro análogos da mesma com o heme. Para os cálculos à vácuo, observou-se que a região de menor energia entre o heme e a artemisinina compreende os ângulos de rotação entre 20,00 a 80,59°. Foi feito o refinamento da barreira rotacional neste intervalo, obtendo a menor energia ( $\Delta H_f = - 100,86 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) existente no complexo QHS-heme corresponde ao ângulo de rotação de 51,90°. Na configuração de menor energia entre o heme e a artemisinina foram encontradas 22 interações C-H... $\pi$  que estão de acordo com os valores permitidos de 2,0 Å a 3,0 Å (erros de  $\pm 0,1 \text{ Å}$ ). Analisando o potencial eletrostático da conformação mais estável do complexo QHS-heme, tem-se uma idéia da distribuição das regiões polares (em vermelho), a qual encontra-se ao redor da ligação peróxido. As partes polares e hidrofóbicas (grupos metil) do fármaco estão respectivamente direcionadas para as partes polares (área central Fe-N) e hidrofóbicas (grupos metil e etil) do receptor heme. Basicamente somente o anel da porfirina e quatro átomos da artemisinina foram fixados. Devido os grupos propionatos do heme estarem fixos durante os cálculos em questão, não se observaram interações efetivas entre os átomos de oxigênio destes grupos com os átomos de hidrogênio da artemisinina. A conformação de menor energia do complexo solvatado heme-QHS possui seis ligações hidrogênio com os grupos propionatos. Estas ligações hidrogênio conferem estabilidade ao complexo, gerando uma estrutura que possui menor calor de formação ( $\Delta H_f = - 700,168 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) que aquela realizada com cálculos à vácuo.

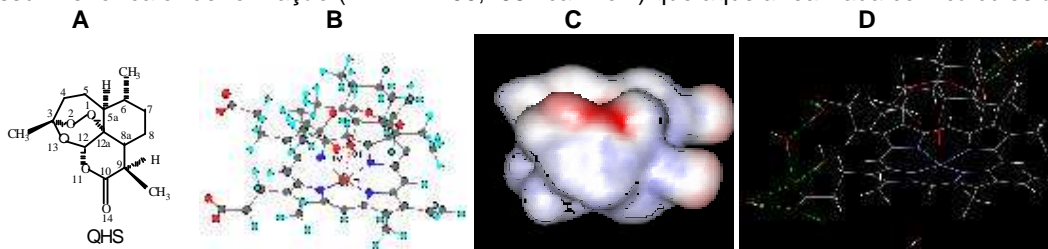


Figura: A: Estrutura da artemisinina. B: Conformação de menor energia entre artemisinina-heme, onde os átomos do ângulo diedro estão destacados. C: Potencial eletrostático para a conformação de menor energia. D: Conformação de menor energia para o complexo heme-QHS solvatado, onde as ligações de hidrogênio estão em verde.

<sup>1</sup>Tonmunphean, S.; Parasuk, V.; Kokpol, S. *J. Molec. Model.*, 7,26-33, 2001. / <sup>2</sup>Tonmunphean, S.; Parasuk, V.; Kokpol, S. *Quant. Struct. Act. Relat.*, 19, 475-483, 2000. / <sup>3</sup>Cheng, F.; Shen, J.; Luo, X.; Zhu, W.; Gu, J.; Ji, R.; Jiang, H.; Chen, K. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 2883-2891, 2002. / <sup>4</sup>Pinheiro, J. C.; Kiralj, R.; Ferreira, M. M. C. *QSAR & Combinatorial Science*, 22, 830-842, 2003.