

Seminários Gerais em Química II

Discente: Felipe Oliveira Nunes

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Rodrigues Garcez

Estudo químico dos frutos de *Aiouea trinervis* – Avaliações biológicas e *in silico* frente a *Trypanosoma cruzi*

A doença de Chagas, causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, é considerada um problema de saúde pública global, com cerca de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo. As drogas sintéticas tradicionalmente utilizadas para o tratamento têm eficácia limitada, além de causarem toxicidade sistêmica. Assim, os metabólitos secundários de plantas têm sido investigados como uma fonte alternativa promissora de agentes tripanossomicidas. Um estudo biomonitorado preliminar do extrato etanólico do xilopódio de *Aiouea trinervis*, planta da família Lauraceae, revelou a presença de butanolídeos com atividade anti-*T. cruzi*. Estudos *in silico*, realizados a partir de algoritmos computacionais, possibilitam a avaliação do potencial biológico de uma grande quantidade de compostos em um curto período de tempo e, dentre eles, destaca-se o *docking* molecular, técnica capaz de calcular a energia de ligação teórica necessária para a ligação de estruturas químicas ao sítio ativo de uma enzima. Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o potencial biológico e *in silico* frente a *T. cruzi* dos frutos e cúpulas de *A. trinervis*. Para tanto, o extrato etanólico dos frutos foi particionado subsequentemente entre MeOH/H₂O 9:1 e hexano; MeOH/H₂O 1:1 e CH₂Cl₂; e MeOH/H₂O 1:1 e AcOEt, enquanto o extrato etanólico das cúpulas foi re-extraído com CH₂Cl₂. As fases hexânicas e diclorometânica dos frutos e o extrato diclorometânico das cúpulas foram submetidos a diferentes processos cromatográficos de separação, como de adsorção, exclusão e cromatografia líquida de alta eficiência, visando ao isolamento e purificação dos seus constituintes. As estruturas dos compostos obtidos foram estabelecidas com base nas análises dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C-1D e 2D e CLAE-DAD-EM/EM. Para os estudos de *docking molecular* foram usadas as enzimas de *T. cruzi* gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase glicossomal (GAPDH) e cruzaina. A estrutura da obtusilactona A (um dos butanolídeos isolados anteriormente da espécie) foi usada como base para modelagem molecular, sendo também avaliados os parâmetros farmacocinéticos dos compostos promissores. Como resultado, o estudo químico dos frutos e cúpulas levou, até o momento, ao isolamento de outras cinco substâncias, sendo uma amida sulfonada, (*E*)-3-(metilsulfinil)-*N*-fenetilacrilamida, uma lignana, sesamina, e três butanolídeos, (*S,E*)-4-hidróxi-5-metileno-3-tridecilidenodi-hidrofuran-2(3H)-ona, (*R,E*)-4-hidróxi-5-metileno-3-pentadecilidenodi-hidrofuran-2(3H)-ona e (*R,E*)-4-hidróxi-5-metileno-3-heptadecilidenodi-hidrofuran-2(3H)-ona, além de alguns triglicerídeos. Com exceção da sesamina e dos triglicerídeos, os demais compostos são inéditos na literatura. Quanto ao potencial biológico, o extrato, as fases hexânica e diclorometânica dos frutos, os três butanolídeos e a amida sulfonada apresentaram atividade frente a formas epimastigotas de *T. cruzi*. A modelagem molecular da obtusilactona A levou a três butanolídeos teóricos potencialmente ativos frente às enzimas testadas. Os butanolídeos isolados e teóricos, juntamente com a amida sulfonada, apresentaram parâmetros farmacocinéticos favoráveis. Os resultados obtidos dos estudos *in silico* evidenciaram o potencial da classe dos butanolídeos como agentes anti-*T. cruzi*, fato confirmado pelos resultados dos ensaios biológicos com as substâncias isoladas.

Palavras-Chaves: Doença de Chagas, *Aiouea trinervis*, butanolídeos, *docking* molecular