

Perfil metabólico *in silico* de Protótipo *N*-Acilidrazônico Cardioativo

Aline Guerra M. Fraga^{ab}(PG)*, Nelilma C. Romeiro^a(PQ), Carlos A. M. Fraga^{ab}(PQ) e Eliezer J. Barreiro^{ab}(PQ)
agmfraga@yahoo.com.br

^aLASSBio, Faculdade de Farmácia; ^bInstituto de Química, UFRJ, RJ, Brazil, 21944-971.

Palavras Chave: citocromo, docking, GOLD.

Introdução

Segundo a concepção moderna da Química Medicinal¹, a chave para o desenvolvimento de um novo fármaco consiste em minimizar os fatores imprevisíveis desta molécula, fato que tem induzido o crescente emprego de técnicas *in silico* aliadas a novas tecnologias de predição em estudos de ADME nas etapas iniciais do desenvolvimento de um candidato a fármaco, visando minimizar os riscos de falência nos estágios finais deste processo². Dentre as propriedades farmacocinéticas avaliadas³, merece especial destaque o metabolismo, em face da dificuldade de sua predição em função do comportamento dos fármacos depender não só de propriedades físicoquímicas, mas também das características particulares dos sistemas enzimáticos envolvidos⁴. A maioria das etapas determinantes do metabolismo de fármacos é dependente das enzimas oxidativas do CYP450. Vários programas computacionais têm sido eficientemente empregados para prever o comportamento metabólico de protótipos e candidatos a fármacos nos estágios iniciais de seu desenvolvimento³.

Neste contexto, analisamos o comportamento metabólico do protótipo cardioativo LASSBio-294⁵, empregando programas para predição de metabólitos Pallas (Compudrug) e Meteor (Lhasa Ltd.) e em seguida empregando técnicas de docking com o programa GOLD (CCDC), confirmamos os resultados preditos.

Resultados e Discussão

A utilização dos programas Pallas e Meteor permitiu prever os metabólitos para LASSBio-294 descritos na Figura 1. A partir destes resultados mediu-se propriedades moleculares químicas e eletrônicas através dos programas especificados na Tabela 1, permitindo-nos concluir através de parâmetros de seletividade descrito na árvore decisão de Lewis⁶ que a isoforma de CYP450, 2C9 seria a principal responsável pela metabolização deste derivado. De posse destes resultados realizamos o docking de LASSBio-294 em CYP450 2C9 (PDB 1R90) empregando o programa GOLD (Figura 2), o que nos permitiu confirmar que a mais provável posição vulnerável ao metabolismo oxidativo deste protótipo é a posição 5 do anel tiofênico, como predito pelo programa Meteor (Figura 1).

Figura 1. Metabólitos preditos para LASSBio-294.

30^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

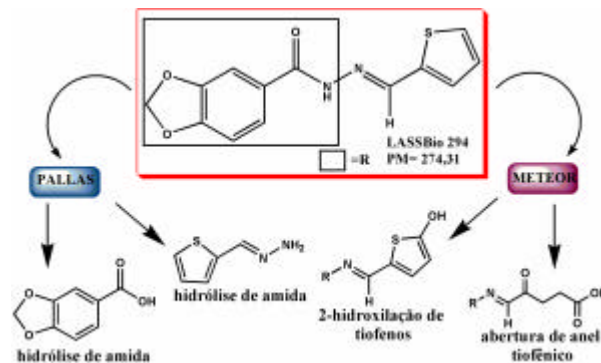
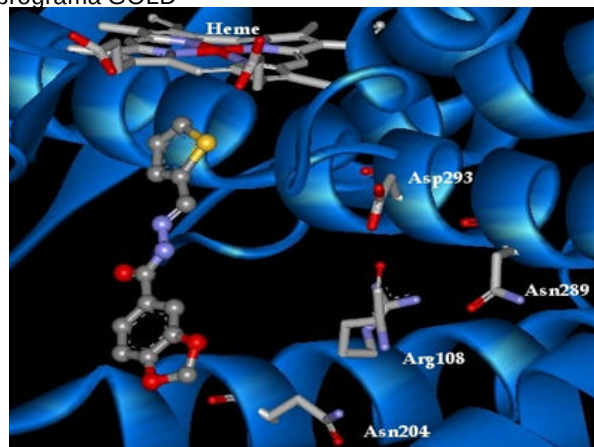


Tabela 1. Propriedades estruturais de LASSBio-294

Software	Parâmetros aferidos
MolCAD (SYBYL)	Área da superfície, Volume
MMPlus	Planaridade (area molecular/ (prof. ²))
PALLAS	Pka e log P
SYBYL	E(lumo), E(homo), ?E, momento dipolo

Figura 2. Docking de LASSBio294 com CYP 2C9 usando programa GOLD



Conclusões

O metabolismo oxidativo de LASSBio-294 pela isoforma de CYP450 2C9 produzirá provavelmente o metabólito 5'-OH-tienila correspondente, seguindo o padrão predito pelo programa Meteor. Estes resultados serão confirmados através de protocolos experimentais *in vitro*, empregando microsomas hepáticos contendo a isoforma de CYP eleita.

Agradecimentos

IM-INOVAR, CAPES, CNPq, FAPERJ, PRONEX

¹Beresford, A. P. et al. (2002) *DDT* 7, 109; ²Ekins, S. et al. (2000) *J. Pharm. Toxicol. Meth.* 44, 251; ³Ekins, S. and Rose, J. (2002) *J. Mol. Graph. Model.* 20, 305; ⁴Tupernein, M. et al. (2005) *Eur. J.*

Pharm. Sci. 24, 123; ⁵Sudo, R. T. *et al.* (2001) *Brit. J. Pharmacol.* 134, 603; ⁶ Lewis, D. F. V. (2000) *Biochem. Pharmacol.* 60, 293.