

Determinação das propriedades estruturais de LASSBio-468: estudos de difração de raios-X e modelagem molecular

Silva, G. S. (PG)^{*1}; Pereira, M. A. (PQ)¹; Barbosa, M. L. C. (PG)²; Barreiro, E. J. (PQ)²; C. M. S. Menezes (PQ)²; Lima, L. M. (PQ)²; Malta, V.R.S. (PQ)¹. *givasantos@iqb.ufal.br

¹ Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular (LabCriMM), Instituto de Química e Biotecnologia (IQB), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A.C.Simões BR 104 Norte Km 97 Tabuleiro do Martins 57072-970 Maceió-AL, Brasil

² Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Caixa Postal 68024, RJ 21944-970, Brasil

Palavras Chave: difração de raios X, LASSBio-468, modelagem molecular, simbiótico

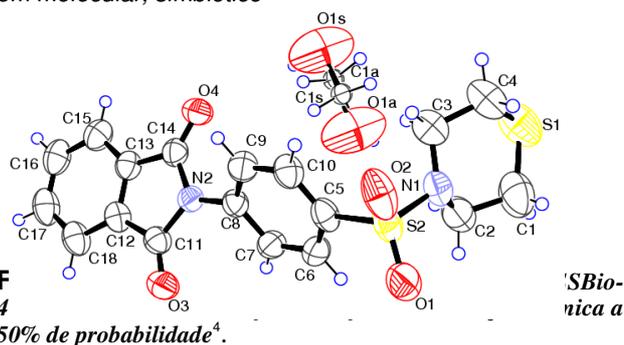
Introdução

Em continuidade aos esforços de pesquisa do LASSBio® na busca por novos candidatos a protótipos de fármacos antiasmáticos, a aplicação da abordagem fisiológica como estratégia de planejamento racional, permitiu identificar a citocina TNF α e as enzimas PDE-4 e PDE-5 como alvos promissores para o desenho de novos protótipos antiasmáticos simbióticos. Neste contexto uma série de derivados ftalimídicos-sulfonamídicos foi desenhada a partir da aplicação da estratégia de hibridação molecular entre os protótipos talidomida, sildenafil e arilsulfonamida. Desta série destacou-se LASSBio-468 como importante protótipo simbiótico com ações antiinflamatória e imunomoduladora.¹

Neste resumo serão descritos os estudos de difração de raios-X do protótipo LASSBio-468 e comparada a conformação da estrutura cristalina àquelas de menor energia obtidas através de cálculos de modelagem molecular (método semi-empírico).

Resultados e Discussão

A coleta de dados foi feita a temperatura ambiente (T = 298K) usando um difratômetro Kappa CCD of Enraf Nonius⁽²⁾ usando um detector de área do IQB/UFAL com MoK α ($\lambda = 0.71073$) e radiação monocromática. Os parâmetros cristalográficos que foram obtidos de um sistema monoclinico, num grupo especial P2nn são: a = 6.7846 (0) Å, b=12.7755 (3) Å e c = 22.3754(5) Å; Z = 4 moléculas/cela unitária, V=1939.14Å³ e F(000)=808. 26869 reflexões foram coletadas e 4295 independentes com R (int) = 0.0525. A estrutura cristalina foi resolvida usando métodos diretos e refinada anisotropicamente e refinada pelo método de mínimos quadrados sobre F³ usando o programa SHELX97⁽³⁾. R_{obs} = 0.050 e S = 1.05.



A análise do conteúdo da cela unitária permitiu a resolução estrutural da LASSBio-468, evidenciando a presença de duas moléculas de solvente (metanol) co-cristalizadas.

As distâncias interatômicas, ângulos de ligação, e ângulos diedros obtidos a partir de estudos de modelagem molecular, utilizando o método semi-empírico-AM1, estão sendo validadas com base nas informações geradas a partir dos estudos de difração de raios-X do protótipo LASSBio-468.

Conclusões

Os estudos para determinação das propriedades estruturais e geométricas do protótipo LASSBio-468 foram concluídas com êxito, através de modelagem molecular e difração de raios-X. A validação dos resultados teóricos será realizada após comparação com os dados obtidos experimentalmente (i.e. via difração de raios-X).

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPERJ, FAPEAL, INCT-INOFAR and Finep

¹Alexandre-Moreira, M.S. *et al.* (2005) *Int. Immunopharmac.* 5, 485.

²Nonius (1997 – 2000). COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands.

³Sheldrick, G.M. (1997). Shelxs-97; Shelxl-97. Program for Solution and Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.

⁴Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* 30, 565.