

Aplicação de dinâmica molecular em um conjunto de bioisósteros do hidroximetilnitrofural, potencialmente antichagásicos

Hamilton M. Bigatão* (PG), Gustavo H. G. Trossini (PQ), Márcio H. Zaim (PQ), Kerly F. M. Pasqualoto (PQ), Elizabeth I. Ferreira (PQ) - * bigatao@yahoo.com

LAPEN, Depto. de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Palavras Chave: Doença de Chagas, Dinâmica Molecular, Nitroderivados

Introdução

A doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, completa cem anos em 2009, mas os fármacos disponíveis na terapêutica, benznidazol e nifurtimox, são ativos somente na fase aguda da doença, que é de difícil diagnóstico.¹ O hidroximetilnitrofural (NFOH) se mostrou antichagásico promissor, com maior atividade *in vitro* em relação ao benznidazol, além de possuir menor toxicidade que o nitrofural, seu precursor.² Planejaram-se e estão sendo sintetizados no LAPEN, vinte e dois bioisósteros do NFOH. As diferenças estruturais encontram-se no anel aromático e na cadeia lateral [semicarbazona (oxigênio) ou tiossemicarbazona (enxofre)]. Neste estudo preliminar, desenvolveram-se simulações de dinâmica molecular (DM) para cada composto do conjunto, a fim de se identificar os compostos energeticamente mais favoráveis. Para tanto, as contribuições de energia de deformação axial ($E_{stretch}$), deformação angular (E_{bend}), deformação torsional (E_{tors}), van der Waals (E_{vdW}), eletrostática (E_{el}), Lennard-Jones e interações do tipo 1-4 (E_{1-4}), solvatação (E_{solv}) e ligação hidrogênio (E_{Hb}) foram calculadas. A soma destas contribuições de energia corresponde à energia total do sistema (E_{total}), considerada como o parâmetro de comparação entre os diferentes derivados do NFOH.

Resultados e Discussão

As estruturas tridimensionais do conjunto de 22 derivados do NFOH, na forma neutra, foram construídas (HyperChem 7.5), considerando como referência a estrutura cristalografada da nifuroxazida (código LEQTAC).³ A otimização de energia de cada ligante foi realizada em campo de força MM+ sem quaisquer restrições e calcularam-se as cargas atômicas parciais pelo método semi-empírico AM1 (HyperChem 7.5). O programa MOLSIM 3.2 (The Chem21 Group, Inc.) foi utilizado para a minimização de energia e para o desenvolvimento das simulações de dinâmica molecular (DM) de cada ligante. Simulações de DM de 100.000 passos, cada passo de 1 fs, a 310 K, foram processadas e registraram-se arquivos trajetória a cada 20 passos, resultando em perfil de amostragem conformacional

de 5.000 confôrmeros para cada ligante. Selecionou-se a conformação de menor energia mínima de cada ligante e calcularam-se as contribuições de energia de solvatação e de ligação hidrogênio. A partir daí, obtiveram-se os valores de E_{total} para a comparação entre os ligantes investigados. Os compostos que se mostraram energeticamente mais favoráveis contêm semicarbazona na cadeia lateral [isotiazol, imidazol1 (2-nitro) e tiofeno] (Tabela 1 e Figura 1).

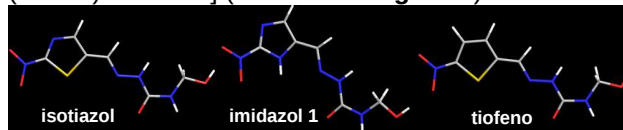


Figura 1. Ligantes energeticamente mais favoráveis. Os confôrmeros de menor energia mínima estão representados em modelo tubo (carbonos na cor cinza, hidrogênios em branco, nitrogênios em azul, oxigênio em vermelho e enxofre em amarelo) (ViewerLite).

Os três compostos menos favoráveis energeticamente contêm tiossemicarbazona na cadeia lateral [furano, benzeno e imidazol2 (4-nitro)] (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de E_{total} para os três ligantes mais e menos energeticamente favoráveis resultantes da DM

Composto	O/S	E_{total} (kcal/mol)	Composto	O/S	E_{total} (kcal/mol)
Tiofeno	O	-87,24	Benzeno	S	19,06
Imidazol 1	O	-64,46	Furano	S	-4,21
Isotiazol	O	-59,26	Imidazol 2	S	-6,54

Conclusões

De acordo com a metodologia aplicada, os bioisósteros de NFOH energeticamente mais favoráveis foram aqueles que apresentavam semicarbazona na cadeia lateral. Outros métodos e programas de DM serão empregados para o mesmo conjunto a fim de se comparar os resultados.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP, CNPq

¹ <http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/default.htm>, 2004; ² Chung, M. C.; Martinelli, T. F.; Gonçalves, M. T. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4779; ³ Pniewska, B.; Januchowski, M. *Pol. J. Chem.* **1998**, *72*, 2629.