

Modelagem molecular em estudos de liberação de pró-fármacos dendriméricos potencialmente antibacterianos

Janaína O. Pupo¹ (IC)* (janapupo07n@gmail.com), Jeanine Giarolla¹ (PG), Kerly F. M. Pasqualoto¹ (PQ), Elizabeth I. Ferreira¹ (PQ)

¹LAPEN, Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, SP.

Palavras Chave: pró-fármacos dendriméricos, modelagem molecular, cloranfenicol

Introdução

A epidemia de bactérias multi-resistentes é uma preocupação mundial.¹ Sendo assim, a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos é necessária. Apesar da atividade antibacteriana de amplo espectro, o cloranfenicol apresenta efeitos adversos graves que, muitas vezes, podem evitar seu uso.²

Dendrímeros são novas arquiteturas moleculares, nas quais os compostos são formados por um foco central e ramificações repetidas partindo deste centro (*dendrons*). Estes sistemas têm sido utilizados como excelentes transportadores de fármacos.³

Pró-fármacos dendriméricos contendo *mio*-inositol (como foco central), ácido L-málico (espaçante) e cloranfenicol (composto ativo) foram planejados para a obtenção de moléculas potencialmente antibacterianas. Pretende-se, com esta estratégia, obter a liberação lenta e diminuição da toxicidade do fármaco. Como o *mio*-inositol contém 6 hidroxilas, dendrímero de primeira geração com até 6 *dendrons* (ácido L-málico e cloranfenicol) pode ser obtido. Frente ao exposto, o objetivo deste estudo é utilizar metodologias de modelagem molecular para investigar o modo de liberação do cloranfenicol dos pró-fármacos dendriméricos em presença de esterases inespecíficas.

Resultados e Discussão

As estruturas 3D dos dendrímeros contendo *mio*-inositol, ácido L-málico e cloranfenicol em suas formas neutras foram construídas no programa HyperChem 7.51. Os modelos 3D de *mio*-inositol, ácido L-málico e cloranfenicol foram construídos utilizando como referência as coordenadas das estruturas 1z2p, 3dr3 e 1usq, respectivamente, depositadas no PDB. A minimização de energia de cada modelo foi realizada em campo de força empírico (MM+) sem quaisquer restrições (programas HyperChem 7.51 e MOLSIM 3.2). Calcularam-se as cargas atômicas parciais com o método semiempírico AM1 (HyperChem 7.51). Os modelos minimizados foram submetidos a simulações de dinâmica molecular (DM) [200.000 passos, cada passo 1 fs, 300 K] (MOLSIM 3.2). Arquivos trajetórias foram salvos a cada 20 passos, 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

resultando em 10.0000 conformações para cada modelo. Selecionaram-se as conformações de menor energia mínima de cada modelo, a partir da região de equilíbrio da DM, e calcularam-se as contribuições de energia de ligação H e de solvatação, além de cargas de potencial eletrostático (ChelpG) (método *ab initio* HF/6-31G*, Gaussian G03). O mapa de potencial eletrostático (MPE) de cada modelo foi visualizado em superfície Connolly, em faixas de coloração -7.0 a 7.0 e⁻². A Figura 1 apresenta o confórmero de menor energia mínima do dendrímero contendo 1 *dendron* de ácido L-málico e cloranfenicol. Os valores negativos no MPE (alta densidade eletrônica) estão em vermelho e os positivos, em azul (baixa densidade eletrônica). Observou-se que o carbono carbonílico próximo ao cloranfenicol (C_c) é mais suscetível ao ataque nucleofílico enzimático por apresentar menor densidade eletrônica e impedimento estérico, quando comparado ao C_i (carbono carbonílico próximo ao inositol).

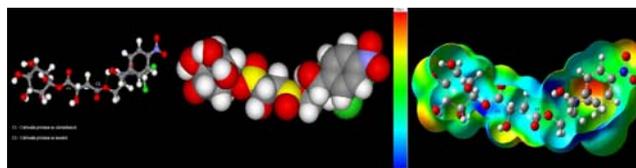


Figura 1. Visualização 3D dos modelos (bola-palito e CPK) e MPE do dendrímero contendo 1 *dendron* de ácido L-málico e cloranfenicol.

Conclusões

O modelo do dendrímero contendo 1 *dendron* apresentou a região do C_c do grupo carbonila como a mais provável para o ataque nucleofílico enzimático. As análises para os compostos contendo 2, 3, 4, 5 e 6 *dendrons* estão em andamento.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP pelo suporte financeiro (01/01192-3) e bolsa de doutorado (07/59416-0).

¹ Santos, D.; Silva, L.; Silva, N. *Braz. J. Infect. Dis.* **2006**, 3, 1413.

² Ghisalberti, D.; Masi, M.; Pages, J.M.; Chevalier, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 328, 1113.

³ Cheng Y.; Xu, Z.; Ma, M.; Xu, T. *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 123.