

Modelagem molecular na liberação de fármacos dirigidos micelares do ácido anacárdico ligado ao hidroximetilnitrofural e helenalina

Vanessa Otelo¹ (PG)* (vaotelo@usp.br), Kerly F. M. Pasqualoto¹ (PQ), Márcio H. Zaim¹ (PQ), Carlota O. R. Yagui¹ (PQ), Elizabeth I. Ferreira¹ (PQ)

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

Palavras Chave: doença de Chagas, leishmaniose, pró-fármacos micelares, modelagem molecular

Introdução

Doença de Chagas e leishmanioses são doenças negligenciadas que afetam especialmente países subdesenvolvidos.¹ É imperativa a busca por novos antichagásicos, considerando-se que não há fármacos eficazes contra a parasitose. A latência é processo de modificação molecular que permite o aprimoramento de compostos bioativos por meio de transportadores adequados.² O uso de micelas como transportadores de fármacos, para prolongar a ação e diminuir a toxicidade, tem sido crescente.³ Por meio de grupos diretores específicos, podem se obter fármacos dirigidos. Por outro lado, o hidroximetilnitrofural (NFOH),² a helenalina (HLN)⁴ e o ácido anacárdico⁵ apresentam atividade tripanomicida e se constituem em candidatos promissores para o tratamento de ambas as parasitoses. O grupo diretor tiomanosídeo confere especificidade aos macrófagos, em que se encontram os parasitos. Face à necessidade de cisão dos compostos bioativos de suas matrizes micelares, o presente estudo tem por objetivo a aplicação da modelagem molecular para obter informações sobre a liberação de constituintes dos monômeros formadores de micela: tiomanosídeo-ácido anacárdico-NFOH (Mon1) e tiomanosídeo-ácido anacárdico-HLN (Mon2).

Resultados e Discussão

As estruturas 3D dos monômeros Mon1 e Mon2 nas formas neutras foram construídas no programa HyperChem 7.51. Utilizaram-se as estruturas 3D do PDB códigos 1YKI e 1JPC como referência para o desenho do NFOH e tiomanosídeo, respectivamente. A minimização de energia foi realizada em campo de força empírico (MM+) (HyperChem 7.51 e MOLSIM 3.2). Cargas atômicas parciais foram calculadas com o método semi-empírico AM1 (HyperChem 7.51). Os modelos minimizados foram utilizados como estruturas iniciais para o desenvolvimento de simulações de dinâmica molecular (DM) e geração dos perfis de amostragem conformacional (PAC). Estudo preliminar de DM foi realizado para estabelecer o protocolo ideal dos monômeros investigados, considerando o equilíbrio do sistema e valores de energia total (E_{TOTAL}). Os valores de desvio de posições atômicas (RMSd, *root-mean square*

deviation) não foram utilizados como critério já que as estruturas de referência correspondiam a porções de cada unidade e não aos monômeros completos. Desenvolveram-se simulações de 100 ps (100.000 passos, cada passo 1 fs) a 300 K e massas fictícias (5.000 uma) foram atribuídas somente aos átomos do grupo diretor. Arquivos trajetória foram salvos a cada 20 passos (5.000 conformêros). O conformêro de menor energia mínima foi selecionado, a partir do equilíbrio, e as contribuições de energia de ligação H e de solvatação calculadas (MOLSIM 3.2). O conformêro de Mon1 apresentou E_{TOTAL} de 35,95 kcal/mol. Cargas de potencial eletrostático foram calculadas para o conformêro de Mon1 (método *ab initio* HF/6-31G*, Gaussian G03). Mapa de potencial eletrostático (MPE) foi visualizado em superfície Connolly, faixa de coloração de -7.1 (vermelho) a +7.1 e^{-2} (azul) (Fig.1). Observou-se que o carbono C₁ do grupo diretor é mais suscetível ao ataque nucleofílico enzimático por apresentar menor densidade eletrônica (cor mais azulada) e impedimento estérico que o C₂.

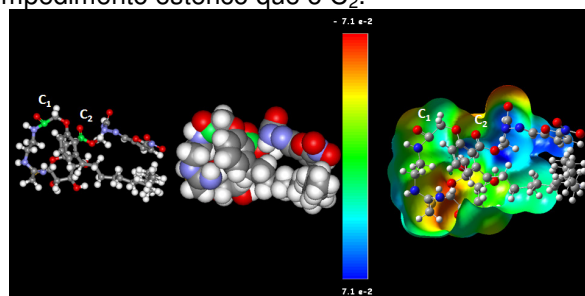


Figura 1. Visualização 3D dos modelos (bola-palito e CPK) e MPE do conformêro Mon1 selecionado da DM.

Conclusões

Para o monômero Mon1, a região mais provável para o ataque nucleofílico enzimático e consequente liberação é a do C₁ do grupo diretor. Estudos para Mon2 e simulações de agregados com mais de uma unidade monomérica para os dois sistemas estão em andamento.

Agradecimentos

FAPESP (processo 01/01192-3), CNPq e CAPES

¹Urbina, J. A., *Acta Trop.*, **2009**, em impressão; ²Chung, M. C. *et al.*, *Molecules*, **2008**, *18*, 616; ³Rangel-Yagui, C.O. *et al.*, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **2005**, *8*, 147; ⁴Schmidt, T.J. *et al.*, *Planta Medica*, **2002**, *68*, 750; ⁵Pereira, J.M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8889.