

Modelagem molecular em estudos de liberação de dendrímeros potencialmente antichagásicos e leishmanicidas

Jeanine Giarolla¹ (PG)* (jeanineg@usp.br), Daniela G. Rando¹ (PQ), Kerly F. M. Pasqualoto¹ (PQ), Márcio H. Zaim¹ (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 dendriméricos, modelagem molecular

Introdução

Doença de Chagas e leishmaniose são doenças negligenciadas e representam um grande problema de saúde pública. Os quimioterápicos disponíveis na terapêutica são tóxicos e de eficácia discutível.¹ Assim, a descoberta e desenvolvimento de novos antichagásicos e leishmanicidas fazem-se necessárias. O hidroximetilnitrofural (NFOH), sintetizado em nossos laboratórios, é um promissor candidato a fármaco para o tratamento da doença de Chagas.² Por outro lado, princípios ativos naturais como os flavonóides quercetina e 3-hidroxiavona mostraram boa atividade *in vitro* e foram inativos ou com baixa atividade *in vivo* contra estas doenças.³

Dendrímeros contendo *mio*-inositol (foco central), ácido L-málico (espaçante) e NFOH, 3-hidroxiavona e quercetina (compostos ativos) foram planejados como potenciais pró-fármacos quimioterápicos. O objetivo deste trabalho é a utilização de metodologias de modelagem molecular para a obtenção de informações sobre o modo de liberação dos compostos ativos de dendrímeros de primeira geração contendo 4, 5 ou 6 *dendrons* na presença de esterases inespecíficas.

Resultados e Discussão

As estruturas 3D de cada dendrímero contendo *mio*-inositol, ácido L-málico e NFOH, 3-hidroxiavona e quercetina, em suas formas neutras, foram construídas com o programa HyperChem 7.51. As estruturas cristalografadas do PDB utilizadas como referência para a construção dos modelos de NFOH, 3-hidroxiavona e quercetina foram 1yKI, 1e8W, 2gOI, respectivamente. A minimização de energia de cada modelo foi realizada utilizando mecânica molecular (MM+) nos programas HyperChem e MOLSIM 3.2. Cargas atômicas parciais foram calculadas utilizando o método semi-empírico AM1 (HyperChem). Os modelos otimizados foram utilizados como estruturas iniciais para o desenvolvimento de simulações de dinâmica molecular (DM) (200.000 passos, cada passo 1fs, 300 K). Os arquivos trajetória foram salvos a cada 20 passos, resultando em 10.000 conformações para cada modelo. Selecionaram-se dos perfis de amostragem conformacional as conformações de

menor energia mínima de cada modelo e calcularam-se as contribuições de ligação de 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 de -8.5 a 8.5 e⁻². A Figura 1 apresenta o confôrmero de menor energia mínima do dendrímero de primeira geração contendo 4 *dendrons* de quercetina. Os valores negativos no MPE (alta densidade eletrônica) estão em vermelho e os positivos, em azul (baixa densidade eletrônica). Observou-se que o carbono C_i do grupo carbonila próximo à ligação com foco central é mais suscetível ao ataque nucleofílico enzimático por apresentar menor densidade eletrônica e impedimento estérico, quando comparado ao C_q.

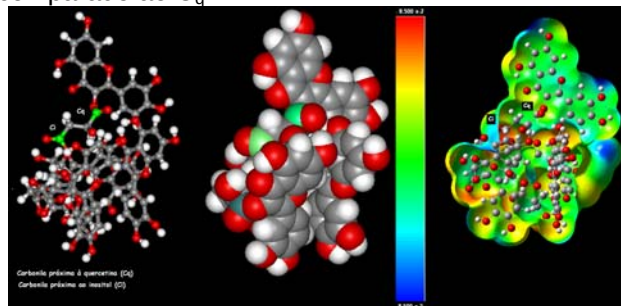


Figura 1. Visualização 3D dos modelos (ball and stick e CPK) e MPE do dendrímero contendo 4 *dendrons* de quercetina.

Conclusões

O modelo do dendrímero contendo 4 *dendrons* de quercetina apresentou a região do C_i do grupo carbonila como a mais provável para o ataque nucleofílico enzimático. As análises para os compostos contendo 4 *dendrons* de 3-hidroxiavona e NFOH, 5 e 6 *dendrons* de quercetina, 3-hidroxiavona e NFOH estão em andamento.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP pelo suporte financeiro (01/01192-3) e bolsas (07/59416-0 06/00116-5).

¹ Chung, M. C. *et al.*, *Molecules* **2008**, 18, 616.

² Chung, M. C. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4779

³ Tasdemir, D. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2006**, 50, 1352.