

Modelagem molecular na liberação de fármacos dendrímericos dirigidos de quercetina de primeira geração

Soraya S. Santos (PG)*, Jeanine Giarolla (PG), Kerly F. M. Pasqualoto (PQ), Elizabeth I. Ferreira (PQ) - *soraya.ssantos@yahoo.com.br

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

Palavras Chave: leishmaniose, leishmanicidas potenciais, dendrímeros dirigidos, latenciação, modelagem molecular.

Introdução

A leishmaniose é considerada uma doença tropical supernegligenciada, que afeta regiões de extrema pobreza. Os agentes etiológicos são protozoários intracelulares obrigatórios do gênero *Leishmania*. A quimioterapia é escassa, limitada e os fármacos disponíveis apresentam elevada toxicidade, bem como crescentes casos de resistência.¹ Dendrímeros têm sido utilizados como excelentes candidatos a transportadores de fármacos.² Considerando a necessidade de descoberta e desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas, a quercetina apresentou promissora atividade leishmanicida com menor toxicidade que os agentes atualmente disponíveis na terapêutica.³ O presente estudo tem por objetivo a utilização de métodos de modelagem molecular e visualização gráfica para obter informações sobre a liberação de dendrímeros dirigidos de primeira geração em presença de esterases inespecíficas. Planejaram-se os dendrímeros com *mio*-inositol (foco central e grupo diretor), *D*-manose (grupo diretor), ácido L(-)-málico (agente espaçante) e quercetina como composto bioativo. Os fármacos dirigidos de quercetina apresentam ação seletiva nos macrófagos, devido à presença de manose, e ação seletiva no parasito, devido à presença de inositol em sua estrutura molecular.

Resultados e Discussão

Compostos contendo de uma a três ramificações, com *D*-manose e *mio*-inositol, como grupo diretor externo, foram construídos e avaliados seguindo o mesmo protocolo, a fim de representar o comportamento destes sistemas poliméricos frente à ação de esterases inespecíficas. O modelo 3D com uma ramificação contendo quercetina (agente bioativo) e grupo diretor (*mio*-inositol) foi construído com base em estruturas cristalografadas extraídas do *Protein Data Bank* (PDB) sob os códigos de entrada 3HO6, 3DR3 e 3BPT (HyperChem 7.51). A energia do modelo foi minimizada em campo de força MM+ sem quaisquer restrições e cargas atômicas parciais foram calculadas com o método semiempírico AM1 (HyperChem 7.51). O programa MOLSIM 3.2⁴ foi utilizado para a minimização de energia (método de Declive Máximo 500 interações e Gradientes Conjugados 20.000 interações) e simulações de dinâmica molecular, DM [100 ps, cada passo de 1 fs, a 300 K]. Arquivos trajetória

foram gerados a cada 20 passos, resultando em 5.000 conformações para cada modelo. A conformação de menor energia de cada modelo foi selecionada e cargas de potencial eletrostático (CHELPG) foram calculadas com o método *ab initio* HF/6-31G* (Gaussian G03W). A visualização do potencial eletrostático (PE) foi gerada em superfície *Connolly*, onde regiões de maior e menor distribuição de densidade eletrônica são representadas em vermelho e em azul, respectivamente.⁵ O modelo de dendrímero com uma ramificação contendo *mio*-inositol (grupo diretor) está apresentado na Figura 1. O mapa de potencial eletrostático (MPE) indica que o carbono carbonílico C₄ seria o mais suscetível ao ataque nucleofílico enzimático, já que esta região possui menor distribuição de densidade eletrônica e, também, menor impedimento estérico, quando comparada às regiões dos carbonos C₁, C₂ e C₃.

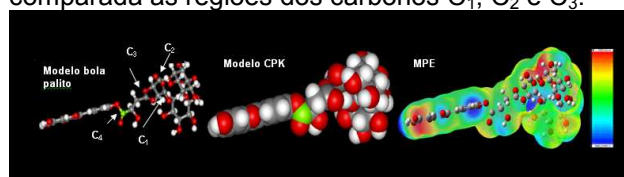


Figura 1. Visualização dos modelos 3D (bola-palito e CPK) e MEP para o modelo de dendrímero com uma ramificação de quercetina e *mio*-inositol selecionado da DM.

Conclusões

Para o modelo de dendrímero de quercetina e *mio*-inositol com uma ramificação, o ponto mais suscetível à ruptura parece ser o carbono carbonílico C₄. O estudo de modelagem dos demais dendrímeros está em andamento.

Agradecimentos

FAPESP (processo 01/01192, 07/59416-0 e 10/3651-4) e CNPq.

¹Santos, D.O.; Coutinho, C.E.R.; Madeira, M.F.; Bottinho, C.G.; Vieira, R.T.; Nascimento, S.B.; Bernardino, A.; Bourguignon, S.C.; Real, S.C.; Pinho, R.T.; Rodrigues, C.R.; Castro, H.C. *Par. Resear.* **2008**, *103*, 10; ²Emanuele, A. D.; Attwood, D. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, 2147; ³Sen, G.; Mukhopadhyay, S.; Ray, M.; Biswas, T. *J. Ant. Chem.* **2008**, 61, 1066; ⁴Doherty, D. *MOLSIM: Molecular Mechanics and Dynamics Simulation Software, version 3.2 – User's Guide*. The Chem21 Group Inc., IL, EUA, 2002; ⁵Giarolla, J.; Rando, D.G.; Pasqualoto, K.F.M.; Zaim, M.H.; Ferreira, E.I. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* **2010**, 939, 133.