

## Estudos *in silico* do metabolismo do candidato a protótipo de fármaco antiasmático LASSBio-596

Juliana C. L. Cavaion<sup>1</sup> (PG), Lídia M. Lima<sup>2</sup> (PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>2</sup> (PQ), Valéria de Oliveira<sup>1</sup> (PQ), Carolina H. Andrade<sup>1</sup> (PQ)

\*julianacavaion@yahoo.com.br

<sup>1</sup> Laboratório de Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Palavras Chave: Docking, Modelagem Molecular, Metabolismo.

### Introdução

A descoberta de fármacos é um complexo multidisciplinar que tem a Química Farmacêutica Medicinal como eixo central do processo. O Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) desenvolveu, através da hibridação da talidomida com a arilsulfonamida e o sildenafil, um novo candidato a protótipo de fármaco antiasmático denominado LASSBio-596. Este composto foi originalmente planejado como agente anti-TNF $\alpha$  e inibidor das fosfodiesterases 4 e 5. Sua estrutura química está representada na figura 1.<sup>1,2</sup>

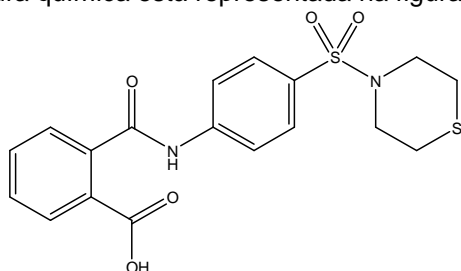


Figura 1. Estrutura do LASSBio-596

Neste trabalho, realizou-se o estudo *in silico* do metabolismo do protótipo LASSBio-596, empregando-se metodologias de modelagem molecular e *docking* com a isoforma CYP2C9.

### Resultados e Discussão

A estrutura cristalográfica do complexo CYP2C9-FLP (código no PDB: 1R9O, resolução 2,0 Å) foi utilizada para os cálculos de *docking*. As simulações de *docking* foram realizadas empregando-se a ferramenta MOE-Dock do programa *Molecular Operating Environment 2009.10* (Chemical Computing Group, Inc.), sendo os cálculos preliminares realizados com o ligante co-cristalizado (flurbiprofeno) de forma a se reproduzir a sua orientação cristalográfica no complexo original com o CYP2C9. A estrutura do protótipo LASSBio-596 foi construída e otimizada no programa MOE utilizando o campo de força MMFF94 e o método AM1 para calcular as cargas parciais. As poses que obtiveram uma distância menor que 5 Å foram submetidas a

simulações de dinâmica molecular para proporcionar o relaxamento do sistema. Uma das poses obtidas apresenta-se em posição favorável para a sulfoxidação do LASSBio-596 ( $d = 4,2$  Å). A figura 2 ilustra as interações 3D do LASSBio-596 no sítio ativo do CYP2C9, em posição favorável à sulfoxidação.

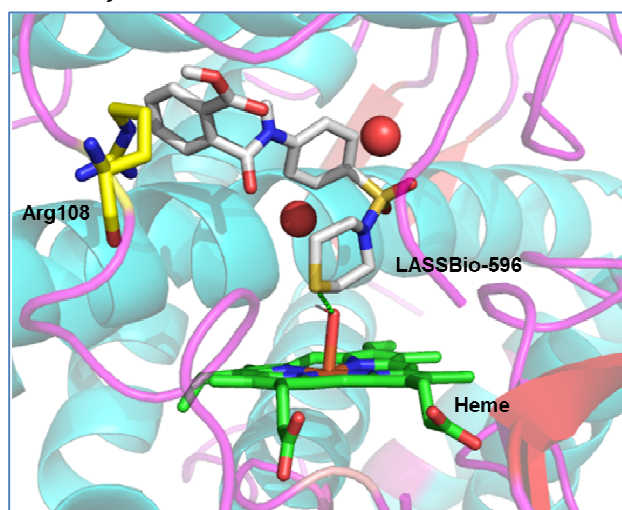


Figura 2. Docking do LASSBio-596 no CYP2C9.

### Conclusões

A metodologia empregada mostrou-se adequada, pois reproduziu a estrutura do complexo original CYP2C9-FLP (RMSD 0,63 Å). As poses de interações do LASSBio-596 no sítio ativo do CYP2C9 foram analisadas pelo programa MOE-Dock permitindo a flexibilidade do receptor. A energia de interação da melhor pose obtida do *docking* foi  $-5,72$  kcal/mol. O átomo de enxofre do anel tiomorfolina está a uma distância de 4,2 Å do ferro do heme, o que sugere que o metabolismo possa ocorrer por sulfoxidação.

### Agradecimentos

CNPq, INCT – INOFAR, CAPES e FUNAPE.

<sup>1</sup> Lima, L. M. *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2002**, *10*, 3067–3073.

<sup>2</sup> Rocco, P. R. M. *et al.*, *Revista Virtual de Química*. **2010**, *2* (1), 10-27.