

Aplicação de métodos baseados em QM para o estudo do metabolismo do montelucaste e correlação com ensaios *in vitro*

Rodolpho C. Braga^{1*} (PG), Kenneth M. Merz, Jr.² (PQ), Valéria de Oliveria¹ (PQ), Carolina H. Andrade¹ (PQ)

* rcbraga@gmail.com

¹ LabMol, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás – UFG, Goiânia, GO, Brasil.

² Quantum Theory Project, University of Florida, Gainesville, Florida, United States.

Palavras Chave: *metabolismo, montelucaste, mecânica quântica*

Introdução

O montelucaste é um fármaco antiasmático, atuando como potente inibidor da união de cisteinil-leucotrienos a seu receptor, o Cis-LT1, e deste modo bloqueia as ações farmacológicas do LTC4, do LTD4 e do LTE4.¹ O uso dos fungos filamentosos para o estudo do metabolismo *in vitro* tem demonstrado ser uma alternativa ou um complemento, devido a estes possuírem metaloenzimas capazes de mimetizarem o metabolismo de mamíferos. Essas famílias de metaloenzimas, conhecidas como citocromos P450s, são responsáveis pelo metabolismo de vários fármacos. Essas reações são catalisadas por espécies ativadas de metaloporfirinas, conhecidas como oxo-metálicas de alta valência, denominadas de Por(++)Fe(IV)O, ou composto I (Cpd I).²

Resultados e Discussão

Este trabalho descreve a utilização de métodos computacionais baseados em mecânica quântica na elucidação dos mecanismos de reações do Cpd I com o montelucaste, e a comparação com estudos do metabolismo deste fármaco *in vitro* com fungos filamentosos e a caracterização de seus metabólitos por espectrometria de massas e ¹H-RMN (figura 1).

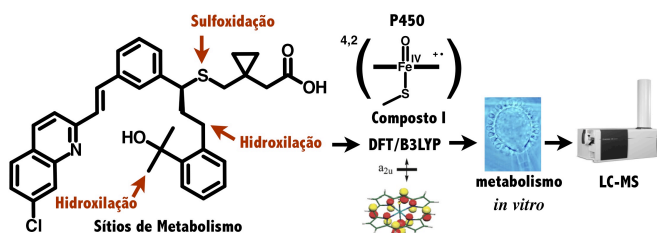


Figura 1. Esquema geral da metodologia abordada.

Os cálculos de mecânica quântica foram realizados no Jaguar 7.22 usando o método híbrido não-restritivo da teoria funcional da densidade (DFT/UB3LYP) nos estados dubleto e quarteto de spin. As geometrias foram otimizadas sem restrições usando a base LACV3P para o ferro e a base 6-31G* para o resto dos átomos (BSI). Logo após, foram feitos cálculos de energia para as geometrias previamente otimizadas usando bases BSII, que correspondem a LACV3P(Fe)/6-311+G** para os demais elementos.

A figura 2 mostra o perfil energético durante o processo de sulfoxidação do montelucaste pelo Cpd I. As reações envolvidas ocorrem pela competição de dois estados distintos de spin, conhecidos como *two-state reactivity* (TSR). Através do estado de transição ²TS_{SO} (baixo spin), o montelucaste é sulfoxidado em uma etapa concertada com barreira energética de 7.5 kcal mol⁻¹, indicando facilidade na formação deste metabólito. Outros caminhos, como o ²TS_{PO} apresentado na figura 2, explicam a auto-oxidação da porfirina encontrada experimentalmente como adutos de N-O porfirina.³

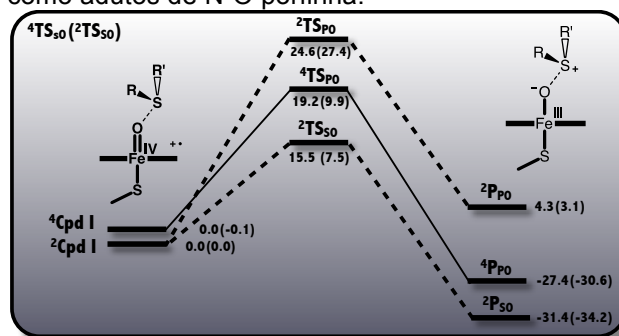


Figura 2. Estado de transição durante a sulfoxidação do montelucaste pelo Cpd I no estado de dubleto e quarteto (^{2,4}TS_{SO}).

Conclusões

Através do estudo *in silico* utilizando a mecânica quântica como ferramenta no entendimento de reações catalisadas pelo citocromo P450, foi possível prever a formação em maior quantidade do metabólito sulfóxido, formado em uma etapa concertada com menor energia de ativação. Os fungos filamentosos foram capazes de mimetizar o metabolismo humano de fase I, produzindo 5 metabólitos distintos, dentre eles, o sulfóxido.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FUNAPE.

¹ Labelle, M.; Belley, M.; Gareau, Y. *et al Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 283.

² Shaik, S.; Cohen, S.; Wang, Y.; Chen, H.; Kumar, D.; Thiel, W. *Chem Rev.* **2010**, 110, 949.

³ Shaik, S.; Lay, W.; Chen, H.; Wang, Y. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1154.