

Estudo *in silico* de candidato potencial a fármaco dirigido de hidroximetilnitrofural com manana

Marina C. Primi¹ (PG)* (marinaprimi@usp.br), Kerly F. M. Pasqualoto² (PQ), Elizabeth I. Ferreira¹ (PQ)

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

² Laboratório de Bioquímica e Biofísica, Instituto Butantan, SP.

Palavras Chave: doença de Chagas, leishmaniose, tuberculose, fármacos dirigidos, modelagem molecular

Introdução

Doença de Chagas, leishmaniose e tuberculose são doenças negligenciadas consideradas prioridade no Brasil.¹ Apesar das doenças negligenciadas atingirem mais de um bilhão de pessoas no mundo, o arsenal terapêutico disponível não é adequado, apresentando toxicidade elevada e resistência crescente.² Dessa forma, destaca-se a importância no desenvolvimento de novos fármacos mais seguros e eficazes para estas patologias. Nesse contexto, a liberação de fármacos em sítios específicos através da estratégia de fármacos dirigidos é considerada promissora na obtenção de derivados com alta seletividade de ação.

Com base nesta estratégia, planejou-se um composto constituído de hidroximetilnitrofural (NFOH) e manana como candidato potencial a fármaco dirigido. O polímero de manose (manana) é um transportador adequado, já que direciona a liberação do fármaco em receptores de manose,³ que são encontrados na superfície de macrófagos.³ O NFOH é considerado composto protótipo por possuir ação potencial tripanomicida⁴, leishmanicida⁵ e tuberculostática (dados não publicados). O presente estudo teve como objetivo a aplicação de métodos de modelagem molecular (dinâmica molecular, cálculo de propriedades e visualização gráfica) para buscar a conformação mais estável, investigar as respectivas propriedades moleculares e, desta forma, poder inferir o provável comportamento, em nível molecular, do composto NFOH-succinilmanana na presença de esterases inespecíficas.

Resultados e Discussão

O modelo molecular tridimensional (3D) do composto contendo manana (representada por um trímero de manose), ácido succínico e NFOH, na sua forma neutra, foi construído em campo de força empírico MM+ sem quaisquer restrições (HyperChem 7.51). Estruturas cristalografadas do trímero de manose (1JPC; Wright & Herter, 1996) e do NFOH⁶ foram utilizadas como geometrias de referência. As cargas atômicas parciais foram calculadas com o método semi-empírico AM1 (Hyperchem 7.51). Os métodos de declive máximo e gradientes conjugados foram empregados para a minimização de energia do modelo molecular 3D do composto NFOH-succinilmanana (MOLSIM 3.2, Doherty 1994). Na busca por um conformero energeticamente estável, procedeu-se à simulação de

dinâmica molecular (DM) de 1 ns (1.000.000 passos; 0,001 cada passo) a 310 K (MOLSIM 3.2). Arquivo trajetória foi salvo a cada 20 passos (50.000 conformeros). Selecionou-se a conformação de menor energia da região de equilíbrio do perfil de amostragem conformacional (PAC) e utilizou-se este conformero, após minimização de energia, para o cálculo de cargas atômicas parciais de potencial eletrostático (ChelpG) com método *ab initio* HF/6-31G* (Gaussian G03W). A energia potencial total do conformero selecionado do PAC (fig.1) foi -111,26 kcal/mol. O mapa de potencial eletrostático (MPE) foi calculado em superfície Connolly (1983) e visualizado na faixa de coloração de -0,7 e⁻² (vermelho intenso, maior distribuição de densidade eletrônica) a 0,7 e⁻² (azul intenso, menor distribuição de densidade eletrônica) (Gaussview) (fig. 1). Os carbonos carbonílicos C₅₈ (próximo ao NFOH) e C₆₂ (próximo à manana) apresentaram carga ChelpG positiva (0,93 e 0,68, respectivamente). Apesar do C₅₈ possuir carga mais positiva que o C₆₂, de acordo com a superfície molecular de acessibilidade ao solvente (ViewerLite 5.0), a área do C₆₂ é maior, mais disponível (área em amarelo), que a do C₅₈ (totalmente impedido, área escondida na superfície) (fig. 1).

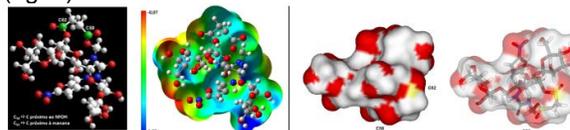


Figura 1. Visualização do modelo molecular 3D (bola-tubo ou bola-palito) do conformero NFOH-succinilmanana selecionado do PAC, do respectivo MPE e da superfície de acessibilidade ao solvente.

Conclusões

A avaliação do MPE e da superfície molecular de acessibilidade ao solvente sugere que o C₆₂ (mais próximo da manana) seria o mais suscetível ao ataque nucleofílico enzimático, pois apresenta carga ChelpG positiva e se encontra estericamente disponível.

Agradecimentos

FAPESP (processo 2011/03793-6); The Chem21 Group, Inc. pela licença colaborativa do MOLSIM 3.2.

¹Ministério da Saúde, *Rev. Saúde Pública*. **2010**, *44*, 200;²WHO, www.who.int, **2009**;³Gazi, U.; Martinez-Pomares, L. *Immunobiology*. **2009**, *214*, 554.;⁴Chung, M. C. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4779; ⁵Santos, K. S. C. R. *et al. Resumo apresentado no XI ENPQF*. **2010**.; ⁶Doriguetto, A. C. *et al. Acta Cryst.* **2005**, *E61*, 2099.