

Estudo *in silico* de liberação de fármacos dendriméricos dirigidos de primeira geração de 3-hidroxi-flavona

Andressa Polidoro¹ (PG)*, Soraya S. Santos¹ (PG)*, Jeanine Giarolla¹ (PG), Kerly F. M. Pasqualoto² (PQ), Elizabeth I. Ferreira¹ (PQ) - *andressapolidoro@yahoo.com.br

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

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

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

Introdução

A leishmaniose é considerada uma das principais doenças tropicais negligenciadas. Os agentes etiológicos são protozoários intracelulares obrigatórios do gênero *Leishmania*. A quimioterapia é limitada e os fármacos disponíveis apresentam elevada toxicidade e crescentes casos de resistência.¹ É, pois urgente, a descoberta e desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas. A 3-hidroxi-flavona apresentou promissora atividade leishmanicida com menor toxicidade que os agentes atualmente disponíveis na terapêutica. Entretanto, esse composto apresenta baixa biodisponibilidade.² Por outro lado, dendrímeros têm sido estudados como transportadores de fármacos que podem solucionar problemas de farmacocinética.³ Face ao exposto, o presente estudo tem como objetivo a utilização de métodos de modelagem molecular para prever a liberação de dendrímeros dirigidos de 3-hidroxi-flavona primeira geração em presença de enzimas hidrolíticas. Planejam-se os dendrímeros com *mio*-inositol (foco central e grupo diretor), *D*-manose (grupo diretor), ácido L(-)-málico (agente espaçante) e 3-hidroxi-flavona como composto bioativo. Estes apresentariam ação seletiva nos macrófagos, devido à presença de manose, que interage com receptores da superfície dessas células, e ação seletiva no parasito, devido à presença de inositol, envolvido no processo de biossíntese da membrana do parasita.

Resultados e Discussão

Inicialmente, o modelo molecular tridimensional (3D) com uma ramificação contendo 3-hidroxi-flavona (ligante) e grupo diretor (*mio*-inositol) foi construído e a energia foi minimizada em campo de força empírico MM+, sem qualquer restrição. Calcularam-se as cargas atômicas parciais com o método semiempírico AM1 (HyperChem 7.51). O programa MOLSIM 3.2⁴ foi utilizado para a minimização de energia (declive máximo com 500 interações; gradientes conjugados com 20.000 interações; critério de convergência de 0,1 kcal/mol) e simulações de dinâmica molecular (DM) [1 ns, cada passo 1fs, 300 K]. Arquivo trajetória foi salvo a cada 20 passos (50.000 conformações). Selecionou-se a conformação de menor energia da região de equilíbrio do perfil de amostragem conformacional (PAC). Utilizou-se este conformero, após minimização de energia, para o cálculo de cargas atômicas parciais de potencial eletrostático (ChelpG) com método *ab initio* HF/3-21G* (Gaussian G03W). O mapa de

potencial eletrostático (MPE) foi calculado em superfície Connolly (1983) e visualizado na faixa de coloração de -0,85 (vermelho intenso, maior distribuição de densidade eletrônica) a 0,85 (azul intenso, menor distribuição de densidade eletrônica) (Gaussview) (fig. 1). Os carbonos carbonílicos C₁, C₂, C₃ e C₄ foram avaliados. O MPE indicou que o carbono carbonílico C₄ seria o mais suscetível ao ataque enzimático, já que esta região possui menor distribuição de densidade eletrônica (ChelpG_{C4} = 0,973417a.u.). Além disso, a maior área de acessibilidade ao solvente também foi observada para o C₄ (região amarela na fig. 1; ViewerLite 5.0), que traduz o menor impedimento estérico.

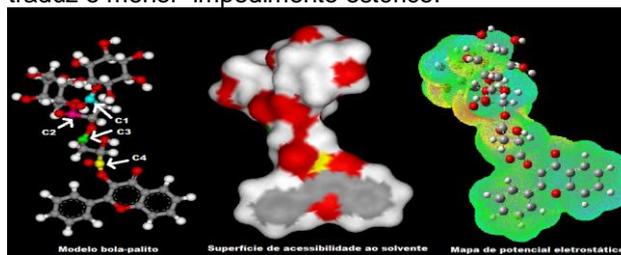


Figura 1. Visualização do modelo molecular 3D do conformero do dendrímero com uma ramificação de 3-hidroxi-flavona e *mio*-inositol selecionado do PAC (bola-palito), superfície de acessibilidade ao solvente (ViewerLite 5.0) e MPE na faixa -0,85 (vermelho intenso) a 0,85 (azul intenso).

Conclusões

Conforme os métodos aplicados, o carbono carbonílico C₄ seria o mais suscetível ao ataque nucleofílico enzimático. O estudo de modelagem dos dendrímeros com duas e três ramificações com *mio*-inositol (grupo diretor) e uma, duas e três ramificações de *D*-manose estão em elaboração.

Agradecimentos

FAPESP (07/59416-0, 10/3651-4 e 11/04864-4) e CNPq; The Chem21 Group pela licença colaborativa do MOLSIM 3.2.

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; ²Sen, G.; Mukhopadhyay, S.; Ray, M.; Biswas, T. *J. Ant. Chem.* **2008**, *61*, 1066; ³Emanuele, A. D.; Attwood, D. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, 2147; ⁴Doherty, D. *MOLSIM: Molecular Mechanics and Dynamics Simulation Software, version 3.2 – User's Guide*. The Chem21 Group Inc., IL, EUA, 2002;