

Estudo de dinâmica molecular para avaliação conformacional de pró-fármacos dendriméricos de 3-hidroxi-flavona, potencialmente antichagásicos e leishmanicidas

Soraya S. Santos (PG)*¹, Jeanine Giarolla (PD)¹, Kerly F. M. Pasqualoto (PQ)², Elizabeth I. Ferreira (PQ)¹ - *soraya.ssantos@yahoo.com.br

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

²Laboratório de Bioquímica e Biofísica – Instituto Butantan

Palavras Chave: leishmaniose, doença de Chagas, pró-fármacos, dendrímeros e modelagem molecular.

Introdução

Doença de Chagas e leishmaniose são doenças tropicais superneglenciadas, que afetam regiões de extrema pobreza. Os quimioterápicos disponíveis para ambas as doenças são escassos, de eficácia limitada, de alta toxicidade e suscitam casos de resistência.^{1,2} Dendrímeros têm sido utilizados como excelentes candidatos a transportadores de fármacos.³ Considerando a necessidade de descoberta e desenvolvimento de novos agentes antichagásicos e leishmanicidas, a 3-hidroxi-flavona apresentou atividade promissora, com menor toxicidade que os agentes atualmente disponíveis na terapêutica.⁴ No entanto, a 3-hidroxi-flavona apresenta baixa solubilidade em fluidos orgânicos, o que dificultaria o processo de absorção. Desta forma, planejaram-se dendrímeros contendo quatro focos centrais diferentes: propanodiamina (PDA), butanodiamina (BDA), hexanodiamina (HXDA) e melamina (MEL); ácido L-glutâmico (agente espaçante) e 3-hidroxi-flavona, como composto bioativo. O objetivo deste estudo é a aplicação de métodos de modelagem molecular, em especial, de simulações computacionais de dinâmica molecular, para obter informações sobre o arranjo conformacional e respectivos parâmetros termodinâmicos (energia potencial total (Etot)) dos pró-fármacos dendriméricos contendo 3-hidroxi-flavona. Estas informações podem ser utilizadas para otimizar o processo de planejamento dos pró-fármacos investigados.

Resultados e Discussão

Diferentes pró-fármacos dendriméricos contendo uma ramificação foram construídos com base em estruturas cristalografadas depositadas no *Protein Data Bank* (PDB) (HyperChem 7.51). A energia de cada modelo molecular foi minimizada em campo de força MM+ e as cargas atômicas parciais foram calculadas pelo método semiempírico AM1 (HyperChem 7.51). O programa MOLSIM 3.2⁵ foi utilizado para a minimização de energia (método de Declive Máximo 500 iterações e Gradientes Conjugados 20.000 iterações) e para as simulações de dinâmica molecular (SDM). SDM com esquema progressivo de aquecimento foram realizadas [50 ps a 50 K; 100 K; 200 K; 100 ps a 300 K e 310 K; subsequentemente SDM de 1 ns a 310 K]. Arquivos trajetória foram gerados a cada 20 passos, resultando em 50.000 conformações para cada modelo molecular. A

conformação de menor energia de cada modelo foi selecionada, minimizada e a energia potencial total e avaliaram-se o número de ligações de hidrogênio como parâmetros relacionados ao arranjo estrutural (Figura 1). Dos quatro modelos moleculares construídos inicialmente, o que se mostrou energeticamente mais favorável foi o dendrímero contendo MEL (-87,00 kcal/mol), provavelmente por apresentar menor grau de liberdade. Além disso, esta molécula apresentou uma ligação de hidrogênio, cuja contribuição de energia foi de -80,90 kcal/mol. Os demais dendrímeros contendo PDA, BDA e HXDA apresentaram valores de energia potencial total de 26,05; 29,84 e 34,24 kcal/mol, respectivamente. O valor mais elevado de energia potencial total do dendrímero com HXDA foi possivelmente decorrente do maior número de graus de liberdade.

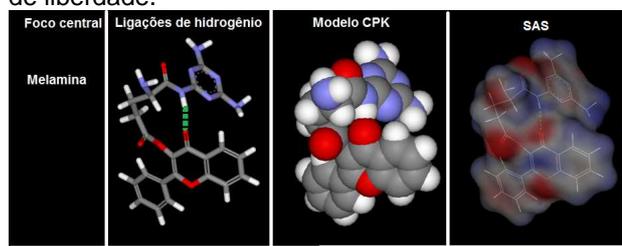


Figura 1. Visualização dos modelos moleculares 3D (linha, CPK e Superfície de Acessibilidade ao Solvente - SAS) para o modelo de pró-fármaco dendrimérico com uma ramificação de 3-hidroxi-flavona e melamina, como foco central, selecionado da SDM.

Conclusões

Do ponto de vista estrutural, o modelo com uma ramificação contendo melamina, como foco central foi energeticamente mais favorável. Os estudos dos dendrímeros contendo PDA, BDA e HXDA, com duas ramificações, e MEL, com duas e três ramificações, estão em andamento.

Agradecimentos

FAPESP (processo 12/19031-0, 12/50034-6).

¹Santos, D.O et al. *Parasitol. Res.* **2008**, 103, 10;

²Coura, J. R.; Pereira, J. B. *Acta tropica*, **2010**, 115, 5. ³Emanuele, A. D.; Attwood, D. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, 2147; ⁴Tasdemir, D.; Kaiser, M.; Brun, R.; Yardley, V.; Schmidt, T.J.; Tosun, F. Rüedi, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 1352. ⁵Doherty, D. *MOLSIM: Molecular Mechanics and Dynamics Simulation Software*, version 3.2 – User's Guide. The Chem21 Group Inc., IL, EUA, 2002.