

Relação Estrutura-Atividade de derivados da lapachona como agentes tripanossomicidas de baixa citotoxicidade

Alessandra M. T. de Souza, (PG)¹, Vitor F. Ferreira (PQ)^{1*}, Alessandra Jorqueira (PG)¹, Robson M. Gouvêa (IC)¹, Helena Carla Castro (PQ)², Dilvani O. Santos (PQ)², Saulo C. Bourguignon (PQ)², Milton N. da Silva(PQ)¹, Maria C. B. V. de Souza (PQ)¹, Humberto P. Araújo⁴, Carlos R. Rodrigues^{3*}

*ceguito@vm.uff.br , rangel@pharma.uff.br

¹Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Depto. de Química Orgânica – PGQO.

²Universidade Federal Fluminense, Instituto de Biologia, Depto. de Biologia Celular e Molecular.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, ModMolQSAR.

⁴Fundação Oswaldo Cruz, INCQS, Depto. de Imunologia, RJ.

Palavras Chave: SAR, antiparasitários, β -lapachona

Introdução

A Doença de Chagas é uma doença endêmica causada pelo *Trypanosoma cruzi*, que pertence ao grupo das doenças mundialmente negligenciadas. O tratamento para esta patologia ainda é insatisfatório e possui freqüentes efeitos colaterais.¹

As quinonas têm sido alvo de diversos estudos farmacológicos, uma vez que apresentam variadas propriedades, incluindo a atividade tripanossomicida. Recentemente sintetizamos novas quinonas (1,2-naftoquinonas) apresentando modificações no anel C e no grupo quinona, com o intuito de observar a importância dessas subunidades para a propriedade antiparasitária. Neste trabalho utilizamos a modelagem molecular no estudo desta série, objetivando-se elucidar a Relação Estrutura-Atividade (SAR), para a determinação dos requisitos estruturais e estereoeletrônicos que possam orientar o planejamento de novos candidatos tripanossomicida mais potentes e com baixo perfil de toxicidade.

Resultados e Discussão

As estruturas dos compostos 1, 4-7, 1a, 4a-7a foram minimizadas e a geometria de equilíbrio foi obtida no vácuo usando o método semi-empírico AM1 do programa SPARTAN'04. Os mapas de potencial eletrostático das moléculas (MEPs), coeficientes de orbitais de HOMO e LUMO, os momentos dipolo e o cLogP das moléculas foram calculados (Figura 1). Uma análise geral mostrou que os valores de energia de HOMO obtidos diminuem juntamente com a atividade, para a maioria das naftoquinonas, com exceção do composto 5, que possui a contração do anel C. Similarmente, os valores calculados de lipofilicidade (cLogP) também decresceram, sugerindo que tanto os valores de HOMO quanto a lipofilicidade são parâmetros importantes para a atividade biológica. Os resultados indicam que o anel C de seis membros define uma orientação específica do oxigênio, que pode ser importante para a interação com o alvo celular do parasita.

A presença do centro redox das quinonas tem sido diretamente relacionada com sua atividade tripanossomicida.² Entretanto, com a adição de um grupo epóxido no núcleo quinona observa-se que o composto 7a foi o mais ativo de toda a série, mostrando que o sistema quinona não é essencial para a atividade em questão. O estudo teórico mostra que a presença desse grupo muda o perfil eletrônico e estérico da molécula (Figura 1), diminuindo o momento dipolo, a lipofilicidade (cLogP) e de forma interessante também a citotoxicidade destes compostos.

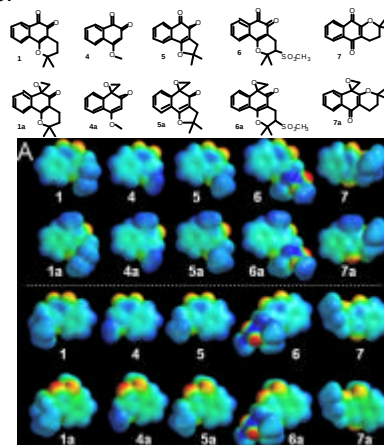


Figura 1. Comparação entre quinonas **1**, **4-7** e os epóxidos análogos **1a**, **4a-7a**. (A) Frente (acima) e posterior (abaixo) do mapa molecular do potencial eletrostático (MEP) superposto sobre a densidade eletrônica de 0.002 e/a.u.³

Conclusões

Neste estudo podemos concluir que: a) o anel C (com seis membros) nos compostos em estudo é importante para uma perfeita interação com o sítio receptor b) a subunidade quinona não é essencial para a atividade tripanossomicida visto que o derivado epóxido 7a foi o mais ativo; c) a lipofilicidade e o HOMO são parâmetros importantes para esta atividade.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ, UFF.

¹Sosa-Estani, S.; Armenti, A.; Araújo, G.; Viotti, R.; Lococo, B.; Ruiz-Vera, B.; Vigliano, C.; de Rissio, A.M.; Segura, E.L. *Medicina (B Aires)* **2004**, 64, 1.

²da Silva, M. N.; Ferreira, V.F.; de Souza, M.C.B.V. *Quim Nova*. **2003**, 26 (3), 407-416.