

Novos Fosforamidatos: Avaliação com um Modelo Reacional do Perfil Inibitório Proposto sobre a Enzima Acetilcolinaesterase

Daniel Rosa da Silva (IC), Janaína M. R. Caixeiro (PG), Andréa J. M. Nogueira (PG), João Batista Neves da Costa (PQ) e Carlos Mauricio R. Sant'Anna* (PQ)

Departamento de Química, ICE, UFRRJ, Antiga rodovia Rio-São Paulo, km 47, Seropédica, RJ

*santanna@ufrrj.br

Palavras Chave: Método semi-empírico, fosforamidatos, modelo reacional.

Introdução

A previsão de propriedades através do uso de técnicas computacionais, como a modelagem molecular, é uma das estratégias usadas no planejamento de compostos com atividade biológica. Particularmente no caso de inibidores enzimáticos, que em geral reagem quimicamente com as enzimas, a previsão da reatividade química pode trazer informações úteis no planejamento de estruturas. Estratégias que buscam prever a reatividade através de propriedades estereoeletrônicas dos inibidores, como a superfície do potencial eletrostático e os orbitais de fronteira, têm sido exploradas. Um passo adiante nessa aproximação é o uso de propriedades da própria reação entre o inibidor e a enzima. Dando continuidade aos nossos esforços na busca de novos pesticidas da classe dos fosforamidatos¹, apresentamos neste trabalho um modelo reacional simples para a avaliação do perfil inibitório relativo de inibidores propostos da enzima acetilcolinaesterase (AChE) a partir de cálculos de entalpias de reação (ΔH_r). A inibição da enzima começa pela fosforilação de uma serina do sítio ativo da AChE, descrita em nosso modelo pelas etapas reacionais mostradas na fig. 1, nas quais foi usado o resíduo de serina desprotonado como um modelo para o sítio ativo enzimático. Os cálculos de foram realizados com o método PM3 do programa Mopac 6.0².

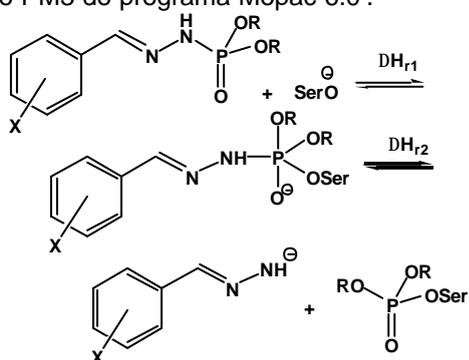


Figura 1. Etapas reacionais modeladas.

Resultados e Discussão

Na tabela 1 são apresentados os resultados de ΔH_r . Os resultados mostram que ambas as etapas são previstas como entalpicamente favoráveis. De maneira geral, pode ser observado que grupos retiradores de

elétrons são os mais favoráveis para ambas as etapas. Uma razão para isso é que o substituinte com o grupo X faz parte de produtos com carga negativa nas duas etapas, que estava associada ao ânion da serina. Os grupos isobutil também são mais favoráveis do que os grupos iso-propil. Isso pode ser explicado porque as reações foram modeladas em fase gasosa e, nessas condições, grupos mais polarizáveis têm efeito estabilizador maior sobre sítios carregados³.

Tabela 1. Valores de entalpias de reação calculadas pelo método PM3

Grupo X	ΔH_{r1} (kcal/mol)		ΔH_{r2} (kcal/mol)	
	R = iPr	R = iBu	R = iPr	R = iBu
<i>p</i> -CH ₃	-28,70	-32,28	-18,81	-13,98
<i>p</i> -OCH ₃	-25,79	-32,35	-20,57	-15,00
<i>p</i> -NH ₂	-24,88	-35,31	-18,58	-13,86
H	-26,02	-36,28	-19,36	-13,95
<i>p</i> -F	-25,94	-35,72	-21,70	-15,90
<i>p</i> -Cl	-33,30	-37,59	-16,51	-16,29
<i>p</i> -Br	-24,51	-39,27	-26,48	-16,68
CH ₂ O ₂	-27,63	-39,33	-21,50	-13,96
<i>p</i> -CN	-32,60	-42,04	-30,63	-20,13
<i>p</i> -COOH	-41,98	-45,23	-25,00	-19,41
<i>p</i> -NO ₂	-46,86	-46,86	-25,71	-24,86

Conclusões

Através das reações modeladas, o efeito relativo dos substituintes R e X em inibidores propostos da AChE pode ser avaliado em duas etapas envolvidas no processo de inibição. Grupos alquila R mais volumosos e grupos X retiradores de elétrons são relativamente mais favoráveis para essas etapas. Naturalmente, uma avaliação quantitativa dos substituintes requer a consideração dos demais amino ácidos no mecanismo, mas o modelo proposto pode ser considerado uma ferramenta útil para o "screening" rápido de grandes conjuntos de inibidores propostos.

Agradecimentos

CNPq, Faperj.

¹ Silva, D. R.; da Costa, J. B. N.; Rodrigues, J. M. e Sant'Anna, C. M. R., *X Enc. Reg. SBQ Rio* **2005**, QT01.

² Stewart, J. J. P., 1992, QCPE 455, disponível pela Indiana University, Bloomington, USA.

³ Lowry, T. H., Richardson, K. S., *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 2^a ed., Harper & Row Publishers, New York, **1981**, p. 279.