

Determinação da atividade inibitória da NO sintase por 4-oxo-pteridinas e 4-oxo-5,6,7,8-tetraidropteridinas: Um modelo teórico

Catarina De Nigris Del Cistia^{1,2} (PG) e Carlos Mauricio R. Sant'Anna^{1*} (PQ)

¹Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRRJ. santanna@ufrj.br

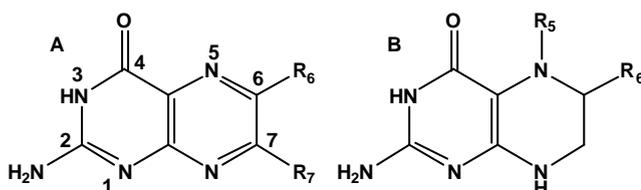
²Curso de Farmácia, Centro Universitário de Barra Mansa - UBM

Palavras Chave: 4-oxo-pteridinas, NO sintase, método semi-empírico

Introdução

A inibição da NO sintase pode ter uma série de aplicações terapêuticas. Um estudo recente de nosso grupo¹ levou ao desenvolvimento de um modelo, baseado em considerações sobre os termos que influenciam a atividade de inibidores enzimáticos,² capaz de prever a inibição da NO sintase por um conjunto de 4-oxo-pteridinas 6-substituídas, sintetizadas por Kotsonis *et al.*³ Apresentamos agora um modelo mais extenso, que foi capaz de prever a atividade de um conjunto de 4-oxo-pteridinas 6,7-dissubstituídas e de 4-oxo-5,6,7,8-tetraidropteridinas 5,6-dissubstituídas, des-crito na tabela 1.

Tabela 1. Compostos avaliados neste estudo.



Comp.	R ₅	R ₆	R ₇	IC ₅₀ (μM) ³
1A	-	C ₆ H ₅	H	26
2A	-	ClC ₆ H ₄	H	27
3A	-	H	naftil	33
4B	CH ₂ OCO	-	-	35
5B	CSNHCC ₆ H ₅	H	-	50
6B	H	CH ₂ NH ₂	-	32
7B	H	CH ₂ NHCH ₃	-	20
8B	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	25

Resultados e Discussão

Considerações sobre os termos que influenciam a atividade de inibidores enzimáticos² permitem propor a seguinte equação:

$$RT \ln K_i = c_1(\Delta G_{solv} + c_2)^2 + c_3 \Delta H_{comp} + c_4 N_{LR} + c_5$$

onde K_i é a constante de inibição enzimática, ΔG_{solv} a energia livre de solvatação, ΔH_{comp} a entalpia de complexação, N_{LR} o número de ligações do inibidor, imobilizadas pela interação inibidor/enzima e os coeficientes c_1 - c_5 são obtidos ajustando-se a equação a valores experimentais de K_i . Usamos neste estudo os valores de IC_{50} , já que valores de K_i não foram determinados.

Para que o novo modelo pudesse incluir as estruturas descritas, foi necessário ampliar o modelo inicial¹ pela seleção dos resíduos de aminoácidos e moléculas de água situados a até 6 Å do inibidor co-cristalizado no sítio ativo da NOS, depositada no PDB 29^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

(código 1DMJ)³. Os 8 compostos das séries A e B foram inseridos neste sítio e os complexos foram minimizados com o método PM3⁴ do programa Mopac 2002 (Fujitsu, Co.), mantendo-se fixos os átomos das ligações peptídicas. ΔH_{comp} foi calculado como a diferença entre o ΔH_f do complexo e o somatório do ΔH_f dos seus componentes separados. Os valores de ΔG_{solv} foram calculados com o método SM5.4 do programa PC Spartan Pro (Wavefunction, Inc.). Os valores de N_{LR} foram obtidos por inspeção visual dos complexos após minimização.

Os coeficientes c_1 - c_5 foram obtidos pela aplicação do modelo de regressão múltipla aos dados disponíveis. Os valores de atividade calculada pela equação apresentam boa correlação ($R^2 = 0,842$) com os dados experimentais (fig. 1).

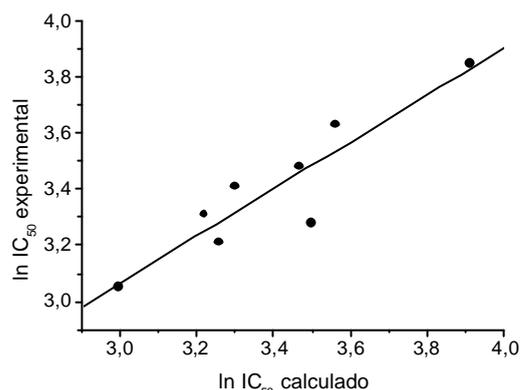


Figura 1. $\ln(IC_{50})$ experimental X $\ln(IC_{50})$ calculado

Conclusões

A inclusão de um conjunto maior de amino ácidos do sítio ativo da NO sintase, em comparação com nosso modelo anterior, permitiu que um maior número de interações enzima/inibidor fossem incluídas no cálculo da entalpia de interação. Isso permitiu que um grupo com maior variabilidade estrutural tivesse suas atividades inibitórias (expressas como IC_{50}) adequadamente previstas.

Agradecimentos

CNPq, Faperj, LASSBio/UFRJ.

¹Del Cistia, C. N.; Sant' Anna, C. M. R., Livro de Resumos da 28^a RASBQ, 2005, MD081.

²Oliveira, F.G., Dissertação de Mestrado, IQ/UFRJ 2005.

³ Kotsonis, P. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 49133.

⁴Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.* 1989, 10, 209.