

Análise da interação competitiva entre cloroquina, imipramina e clorpromazina com o grupo heme

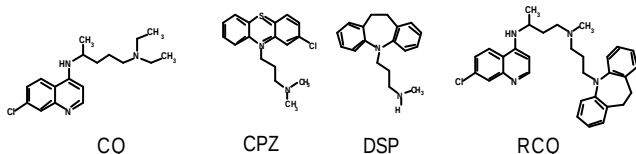
Vanessa A. Otelo (PG), Antonio Carlos Sant'Ana (PQ), Mauro A. La-Scalea (PQ), Elizabeth I. Ferreira (PQ), Dalva L. A. Faria (PQ), Carla M. S. Menezes (PQ) casmenezes@yahoo.com

¹LAPEN, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; ²LEM, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Palavras Chave: cloroquina, grupo heme, antimalárico

Introdução

A malária é a principal infecção tropical, situação especialmente causada pela resistência do plasmódio aos antimaláricos disponíveis. Contudo, a cloroquina (CQ), derivado 4-aminoquinolínico é ainda considerada útil. O mecanismo de ação desta é atribuído à interação com o grupo heme (hematina) ou, por interferência no processo posterior de polimerização. Agentes moduladores da resistência (AMR) são apontados como capazes de restaurar o efeito terapêutico de fármacos. Entretanto, os AMR clorpromazina (CPZ) e imipramina (IMP) apresentaram atividade antimalárica intrínseca em cepas brasileiras de *P. falciparum* resistentes à CQ. Estes compostos possuem características estruturais comuns à CQ,¹ como verificado por resultados de modelagem molecular e de espectroscopia já obtidos.² Recentemente, composto formado pela junção da CQ e IMP, derivado RCQ, mostrou-se mais ativo que a CQ.³ Frente ao exposto e em continuidade a nosso estudo, este trabalho tem por objetivo prever por uso da modelagem molecular (MM) e avaliar por estudo espectroscópico (UVVIS), a interferência no processo de interação da CQ com o grupo heme quando associados IMP e CPZ.



No estudo de MM, empregou-se o método semi-empírico AM1 (Spartan O2, v.119). As espécies monoprotonadas (CQ.H⁺, CPZ.H⁺, IMP.H⁺ e RCQ.H⁺) e diprotonadas (CQ.2H⁺ e RCQ.2H⁺) foram adotadas. Os estudos espectroscópicos foram realizados em aparelho Shimadzu UV-3101PC.

Resultados e Discussão

Os mapas de distribuição de HOMO da CQ.H⁺, IMP.H⁺ e CPZ.H⁺ (pH fisiológico, 7,4), encontram-se sobre os respectivos sistemas heterocíclicos. Diferentemente, os orbitais de LUMO estão distribuídos sobre o anel quinolínico da CQ.H⁺ e próximos ao nitrogênio protonado da cadeia lateral,

da IMP.H⁺ e CPZ.H⁺. Em concordância, na RCQ.H⁺ se observa distribuição de LUMO sobre o anel quinolínico, enquanto os orbitais de HOMO localizam-se sobre o anel iminodibenzílico. Estas características indicam a possibilidade de interação intramolecular entre os núcleos presentes na RCQ.H⁺ (estado gasoso e solvatado), a qual é evidente no potencial eletrostático (MEP). Nas espécies CQ.2H⁺ e RCQ.2H⁺ (prováveis no vacúolo digestivo do parasita, pH 5,5), a diminuição da distribuição eletrônica sobre o núcleo quinolínico, fortalece a interação observada. Análise UVVIS das bandas características dos compostos quando em associação CQ + CPZ e CQ + IMP indica a ocorrência da provável interação, devido a alterações nas bandas na região de 200 a 260 nm. No entanto, em presença do grupo heme esta interação seria desfeita, como verificado pela análise da banda Soret,⁴ sendo o anel quinolínico da CQ o mais provável sítio de interação. Este resultado está de acordo com estudo cinético em que se observam alterações na banda Soret mais significativas na presença da CQ do que em CPZ e IMP (Figura), tanto em pH 7,4 como 5,5. A falta de planaridade dos anéis da CPZ e IMP poderia ser a causa desta diferença.

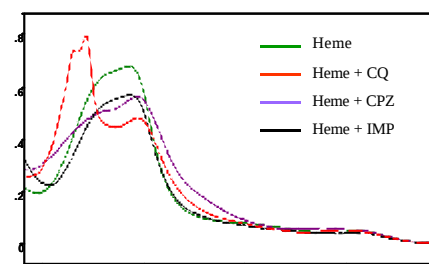


Figura- Espectros UVVIS, compostos e grupo heme.

Conclusões

As análises por MM e UVVIS indicam a ocorrência de interação e conseqüente competição entre os três sistemas heterocíclicos na ligação ao grupo heme. A maior afinidade parece ser do anel quinolínico.

Agradecimentos

CAPES-ProDoc, CNPq.

¹Menezes, C.M.S., Ferreira, E. I. *Drugs Design Rev On-Line*. **2005**, 2, 409; ² Otelo, V.A. et al. *The 3rd Braz. Symp. Med. Chem.*, 2006, S3-178. ³Burguess, S.J. et al. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5623. ⁴Egan, T.J. *J. Inorganic Biochem.* **2006**, 100, 916.