

Estudo da Relação entre Estrutura e Atividade Biológica para uma Classe de Antagonistas do Receptor AT₁

Bruna Leite Barboza (IC)^{1*}, Danielle da Costa Silva (PG)², Káthia Maria Honório (PQ)^{1,2}

*bruna.barboza@usp.br

¹ Escola das Artes, Ciências e Humanidades - USP, ² Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH) - UFABC

Palavras Chave: Receptor AT₁, Hipertensão, Quinazolinonas, Quimioinformática.

Introdução

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é responsável pelo controle da pressão arterial. Um desequilíbrio neste sistema resulta na hipertensão arterial (HA), doença caracterizada pelo comprometimento da vasodilatação e vasoconstrição. A enzima renina, liberada pelos rins, age sobre o angiotensinogênio (uma proteína hepática), originando a angiotensina I (Ang I) no plasma sanguíneo. Esta é, então, convertida pela enzima conversora da angiotensina em angiotensina II (Ang II), capaz de provocar uma intensa vasoconstrição. Em seguida, a Ang II liga-se seletivamente ao receptor AT₁ e, além disso, a Ang II promove também a liberação do hormônio aldosterona, produzido pela glândula supra-renal, aumentando o volume sanguíneo por meio do aumento da reabsorção de sódio e água¹. Compostos que interferem no SRAA vêm sendo estudados, pois são considerados importantes agentes terapêuticos no tratamento da hipertensão. Dentre as várias classes de substâncias bioativas relatadas atualmente, pode-se citar a classe das quinazolinonas². Desta forma, o principal objetivo deste trabalho é estudar a relação entre estrutura química e atividade biológica de algumas quinazolinonas descritas como importantes antagonistas do receptor AT₁ da angiotensina II.

Resultados e Discussão

A estrutura química das quinazolinonas estudadas nesse trabalho pode ser visualizada na Figura 1. Para realizar o processo de otimização da geometria dos compostos utilizou-se o método de mecânica molecular (MM+) e mecânica quântica (PM3). Alguns descritores estereoquímicos (volume e área) e lipofílicos (log P) também foram utilizados nas análises, assim como propriedades eletrônicas calculadas pelo método PM3.

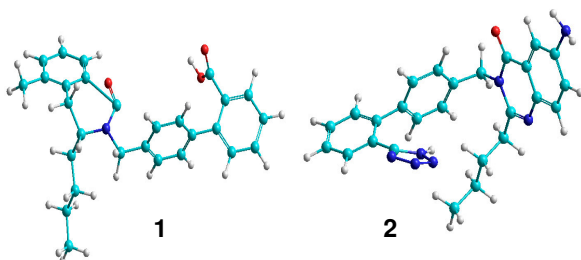


Figura 1. Estrutura química dos compostos estudados.

33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

As propriedades calculadas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Propriedades calculadas

	1	2
IC ₅₀ (nM) ²	1400	1,3
E _T (kcal/mol)	-110842,92	-112824,34
μ (Debye)	4,69	5,07
Área (Å ²)	598,73	503,45
Volume (Å ³)	1273,62	1223,79
E _H (kcal/mol)	-5,53	-20,10

Legenda: E_T - Energia Total, E_H - Energia de Hidratação.

A partir da Tabela 1, é possível observar que o composto mais potente (2) pode ser considerado mais estável devido seu valor de energia total. Em relação ao momento de dipolo (μ) pode-se verificar que as variações são mais significativas, já que o composto mais potente (2) apresenta um maior valor de momento de dipolo que o composto menos potente (1). A área superficial e o volume também apresentam diferenças significativas, ou seja, o composto menos potente (1) apresenta maior área e volume, indicando que os efeitos estereoquímicos são importantes para atividade biológica. A energia de hidratação do composto 2, indicando maior estabilidade quando há interação com moléculas de água.

Conclusões

A partir dos valores das propriedades calculadas verifica-se que há relação entre a estrutura e a atividade biológica e essas propriedades podem influenciar a interação dos compostos da classe quinazolinonas e o receptor AT₁, envolvido no processo de desenvolvimento da HA.

Agradecimentos

PIBIC - Santander, FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ De Paula, W. X.; Sinisterra, R.D.; Dos Santos, S. A. R.; Beraldo, H. *Cadernos Temáticos Química Nova na Escola*. **2005**, 6, 19.

² Allen, E. E.; De Laszlo, S. E.; Huang, X. S.; Quagliato, S. C.; Greenlee, J. W.; Chang, L. S. R.; Chen, T.B.; Faust, A. K.; Lotti, J. V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1993**, 3, 1293.