

## Importância da Estrutura Eletrônica de Fármacos Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II

Danielle da Costa Silva<sup>1\*</sup> (PG), Vani Xavier de Oliveira Júnior<sup>1</sup> (PQ), Kátia Maria Honório<sup>1,2</sup> (PQ)  
\*[danielle.silva@ufabc.edu.br](mailto:danielle.silva@ufabc.edu.br)

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

Palavras Chave: Angiotensina, Hipertensão arterial, Métodos químico-quânticos.

### Introdução

O controle da pressão arterial é realizado pelo sistema renina-angiotensina (RAS). Nesse sistema, a enzima renina, de origem renal, age sobre o angiotensinogênio, uma proteína hepática, para originar, no plasma sanguíneo, um decapeptídeo denominado angiotensina I (Ang I). Esta é convertida, por uma hidrólise catalisada pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA), à angiotensina II (Ang II), octapeptídeo, provocando a vasoconstrição e aumentando assim o fluxo sanguíneo através da retenção de Na<sup>+</sup> e água pelos rins, decorrente da ligação com receptor AT<sub>1</sub>, de alta afinidade, com a Ang II<sup>1</sup>. Dentre os diversos tratamentos para a hipertensão arterial, a classe de medicamentos bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA II) possui um dos maiores benefícios clínicos comprovados, por apresentar excelente perfil de tolerabilidade<sup>2</sup>. Novas formas de tratamento para a patologia supracitada podem surgir a partir de pesquisas sobre a Ang II e sua interação o receptor AT<sub>1</sub>, como alvo biológico de interesse. Neste trabalho, os objetivos são: caracterizar a estrutura eletrônica de dois fármacos, da classe BRA II, empregados no tratamento da HA e relacionar as propriedades calculadas com a resposta biológica apresentada pelos compostos estudados.

### Resultados e Discussão

As estruturas das substâncias estudadas nesse trabalho podem ser visualizadas na Figura 1. A otimização da geometria e o cálculo das propriedades eletrônicas (energia total, energia dos orbitais de fronteira e momento de dipolo) foram realizados empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o funcional B3LYP e a base 6-31G, conforme implementado no pacote computacional Gaussian09.

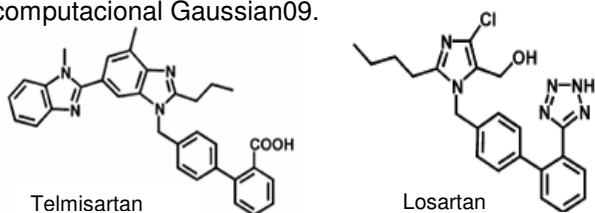


Figura 1. Estrutura química das substâncias estudadas.

Os valores das propriedades calculadas são apresentados na Tabela 1, juntamente com o valor de atividade biológica (IC<sub>50</sub>).

Tabela 1. Valores das propriedades calculadas

	Telmisartan	Losartan
IC <sub>50</sub> (nM) <sup>3</sup>	2,00	0,60
E <sub>T</sub> (u.a.)	-1645,11	-1715,67
E <sub>HOMO</sub> (u.a.)	-0,20	-0,23
E <sub>LUMO</sub> (u.a.)	-0,06	-0,05
E <sub>LUMO</sub> -E <sub>HOMO</sub> (u.a.)	0,14	0,18
μ (Debye)	1,25	4,89

A partir dos dados da Tabela 1 é possível observar algumas diferenças significativas: (i) o *gap* energético entre os orbitais HOMO e LUMO é menor para o composto menos potente (telmisartan), sugerindo que processos de transferência de carga internos são favorecidos para este composto e isto pode estar relacionado com sua menor potência; (ii) o composto que apresentou um valor de momento de dipolo mais pronunciado foi o losartan (mais potente) e isto sugere que uma maior polaridade da molécula é responsável por importantes interações eletrostáticas durante a interação substância-receptor, aumentando a resposta biológica.

### Conclusões

A partir das propriedades calculadas é possível observar que efeitos eletrônicos podem influenciar a interação entre substâncias químicas da classe BRA II e o receptor AT<sub>1</sub>, envolvido no processo de desenvolvimento da hipertensão arterial.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP e UFABC.

<sup>1</sup>Qin, Z. *Regulatory Peptides*, **2008**, 150, 1.

<sup>2</sup>Zusman, R.M. *Am J Hypertens*, **1999**, 12, 231.

<sup>3</sup>Hansen, J.L. et. al. *Eur. J. Pharmacol.*, **2008**, 590, 255.