

Efeitos dos substituintes das *N*-fenil-*N*-*R*₁-*R*₂-fenil-*p*-metoxibenzamidas na interação com Albumina Sérica Bovina (ASB)

Daniela Zanoni Bausen (IC)¹, Camilla Cortes Cordeiro Barboza* (IC)¹, Luís Felipe Lage da Rocha (IC)¹, Cláudio Eduardo Rodrigues-Santos (PQ)¹, Aurea Echevarria (PQ)¹, Dari Cesarin-Sobrinho (PQ)¹

e-mail: Camillacortescordeiro@yahoo.com.br

¹ Instituto de Ciências Exatas - Departamento de Química - PPGQ, UFRuralRJ, Seropédica, RJ

Palavras Chave: Diarilbenzamidinas, ASB, Fluorescência,

Introdução

A leishmaniose é transmitida ao homem pela fêmea de um flebotomíneo infectada. Por muito tempo a leishmaniose era associada à doença ocupacional de trabalhadores florestais, mas hoje já se sabe que pode ser transmitida até em ambientes domésticos. A cada ano surgem aproximadamente, 1.500.000 casos de leishmaniose cutânea.^{1,2} Recentemente o grupo NUSQUIMED sintetizou uma série de diarilbenzamidinas com promissora atividade antileishmania. Com o intuito de avançar nos estudos desta classe resolveu-se verificar a interação destes compostos com a albumina, um carreador de suma importância para os fármacos. Este trabalho relata os efeitos dos substituintes das diarilbenzamidinas na interação com a albumina sérica bovina (ASB) através dos estudos de supressão de fluorescência.

Resultados e Discussão

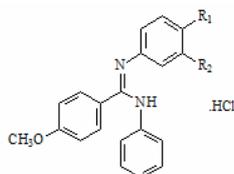
Os valores termodinâmicos ΔG° , ΔH° e ΔS° foram obtidos através das equações de Stern-Volmer modificado equações (1a e b) e van't Hoff (equação 1c)³, tabela 1.

$$\frac{F_0}{F_0 - F} = \frac{1}{fK_a} \left[\frac{1}{[Q]} + \frac{1}{f} \right] \quad \text{eq 1a}$$

$$\log\left(\frac{F_0 - F}{F}\right) = \log K_b + n \log [Q] \quad \text{eq 1b}$$

$$\ln K_a = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad \text{eq 1c}$$

Tabela 1. Valores para os parâmetros termodinâmicos ΔG° , ΔH° , ΔS° , *n* (número de interações) e σ .



Compostos	ΔH° (kJ.mol ⁻¹)	ΔS° (JK ⁻¹ .mol ⁻¹)	ΔG° (kJ.mol ⁻¹)	<i>n</i>	σ
1 R ₁ = H R ₂ = Br	-12,2289	0,045346	-25,9689	1,11147	0.39
2 R ₁ = H R ₂ = CH ₃	5,083967	0,099548	-25,0792	1,13799	-0.07
3 R ₁ = H R ₂ = Cl	-28,2693	-0,01242	-24,5047	1,1329	0.37
4 R ₁ = H R ₂ = NO ₂	20,41047	0,149747	-24,963	1,11048	0.71
5 R ₁ = OH R ₂ = H	2,998067	0,090166	-24,3222	1,18207	-0.37
6 R ₁ = H R ₂ = H	2,431694	0,089239	-24,6078	1,11057	0
7 R ₁ = CH ₃ R ₂ = H	1,318875	0,085931	-24,7183	1,11671	-0.17
8 R ₁ = F R ₂ = H	13,35558	0,122067	-23,6309	1,1394	0.06
9 R ₁ = NO ₂ R ₂ = H	7,216826	0,111716	-26,6332	1,07617	0.78
10 R ₁ = CH ₃ R ₂ = H	2,724536	0,091016	-24,8533	1,16967	-0.27

Como pode ser observado na tabela 1, a interação das diarilbenzamidinas com a albumina são efetivas ($\Delta G^\circ < 0$),

demonstrando que, provavelmente, estes compostos poderiam ser facilmente carregados por esta proteína. Além disso, verifica-se que o fator entrópico é predominante, com exceção do composto **3**, há aumento da entropia na cavidade de interação das albuminas com as diarilbenzamidinas ($\Delta S^\circ > 0$). Através da relação entre a estrutura (no caso, σ , Hammett) dos compostos e as propriedades (QSPR) das albuminas, foram construídos modelos. Como pode ser visto na equação 2, as interações são favorecidas por grupos retiradores de elétrons, fato bastante interessante, haja visto que estes mesmos grupos favorecem a atividade antileishmania. Foi possível obter uma boa correlação ($R = 0,96$), juntamente com um ótimo valor de coeficiente de predição ($Q^2 = 0,87$), porém, alguns compostos não se ajustaram neste modelo (outliers).

Equação 2 $\Delta G^\circ = -1,95 (\pm 0,68)\sigma - 25,08 (\pm 0,25)$
 $N = 7, R = 0,96, s = 0,26 F = 53,85 Q^2 = 0,87$
 outliers: **3, 4 e 8**

Outro ponto a destacar foi a o número de interação das diarilbenzamidinas com a albumina (*n*), como pode ser visto na equação 3, os grupos doadores de elétrons favorecem o aumento de ligações entre os compostos e a albumina. Mais uma vez foi possível obter uma boa correlação ($R = 0,94$) com um expressivo valor de coeficiente de predição ($Q^2 = 0,77$), apresentando dois outliers (**6 e 7**). Possivelmente estes grupos favorecem a disponibilidade dos pares de elétrons dos nitrogênios, possibilitando possíveis ligações de hidrogênio, fato que a princípio contradiz a verificação anterior, mas, já é sabido que as interações que predominam nas cavidades das albuminas são interações hidrofóbicas, por isso o aumento da disponibilidade dos pares de elétrons do nitrogênio, através de grupos doadores de elétrons faz com que os compostos se tornem menos hidrofóbicos.

Equação 3. $n = -0,074 (\pm 0,026)\sigma + 1,14 (\pm 0,012)$
 $N = 8, R = 0,94, s = 0,012, F = 45,93, Q^2 = 0,77$
 outliers: **6 e 7**

Conclusões

Através dos estudos de supressão de fluorescência pode-se verificar que as diarilbenzamidinas interagem efetivamente com a albumina sérica bovina, e que estas interações são favorecidas por grupos retiradores de elétrons.

Agradecimentos

UFRRJ, CAPES, FAPERJ e CNPq

¹Genestra, M.; Echevarria, A.; Cysne-Finkelstein, L.; Vignólio-Alves, L.; Leon, L. *Nitric Oxide*, 8, 1-6, 2003. ²Croft, S. L.; Coombs, G. H. *Trends in Parasitology*, 19 (11). 502-508, 2003. ³Chen, G. Z.; Huang, X. Z.; Xu, J. G.; Zheng, Z. Z. *The methods of fluorescence analysis*, Science Press, Beijing, 1990.