

Síntese, modelagem molecular e atividade biológica de derivados da digoxina.

Silmara G. Alves (PG)¹, Soraya M. F. Oliveira (IC)², Moacyr Comar Jr.(PQ)², Alex G. Taranto (PQ)², Leandro A. O. Barbosa (PQ)³, Marco T. C. Pessoa (PG)³, Sayonarah C. Rocha (IC)³, Luis Eduardo M. Quintas (PG)⁴, François G. Noël (PQ)⁴, Luciana M. Silva (PQ)⁵, José F. P. Villar (PQ)^{1*}.
*zevillar@ufsj.edu.br

¹Laboratório de Síntese Orgânica, UFSJ - Campus Centro Oeste Dona Lindu ² Laboratório de Modelagem Molecular, UFSJ - Campus Centro Oeste Dona Lindu ³ Laboratório de Bioquímica Celular, UFSJ - Campus Centro Oeste Dona Lindu ⁴ Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, UFRJ, Instituto de Ciências Biomédicas ⁵Laboratório de Biologia Celular e Inovação Biotecnológica, FUNED

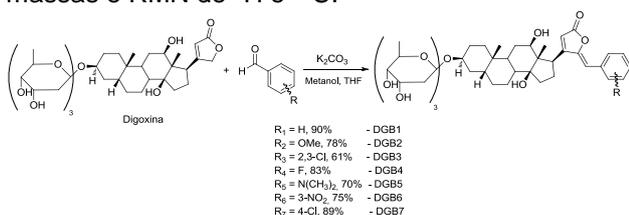
Palavras Chave: digoxina, síntese, ancoragem molecular.

Introdução

Os glicosídeos cardíacos consistem em uma classe de compostos conhecida por sua ampla aplicação no tratamento cardiovascular. Estas substâncias são caracterizadas por inibir a enzima Na,K-ATPase provocando o aumento da concentração de sódio no interior celular e ativando o trocador Na⁺/Ca²⁺.^{1,2} A digoxina é um glicosídeo cardíaco extraído da planta do gênero *Digitalis*. Este composto é do tipo cardenolídeo apresentando em sua estrutura química um núcleo esteróide ligado a uma glicona e um anel lactônico de 5 membros α,β -insaturado³. Neste trabalho descrevemos a síntese, modelagem molecular e alguns resultados preliminares de atividade biológica.

Resultados e Discussão

Os compostos derivados da digoxina (**1**) foram preparados através da condensação em meio básico com diferentes aldeídos aromáticos (esquema 1) e caracterizados por espectrometria de massas e RMN de ¹H e ¹³C.



Esquema 1. Método sintético.

Simulação de ancoragem da digoxina, ouabaína e DGB1 foi realizada utilizando AutoDock Vina⁴, empregando a estrutura cristalina com código PDB: 3A3Y. A re-dock de ouabaína foi realizado com objetivo de validar o sistema (figura 2).

Como resultado, a energia de ligação de ouabaína, digoxina e DGB1 foram -8,5, -6,3, -6,2 e Kcal / mol, respectivamente. Adicionalmente, a conformação farmacofórica de DGB1 é diferente dos glicosídeos naturais, pois o anel aromático acopla em uma bolsa hidrofóbica no receptor.

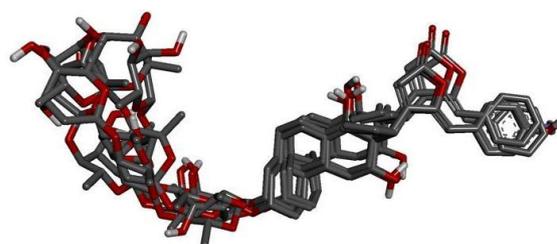


Figura 1: Re-dock da ouabaína (PDB: 3A3Y)

Os ensaios biológicos realizados foram para verificar a atividade antitumoral em células de carcinoma de colo uterino (HeLa) e cólon intestinal (RKO) e a interação com a Na,K-ATPase. O efeito na atividade da Na,K-ATPase foi realizado em preparações de membrana de hemisfério cortical de rato e de rim humano. Esses ensaios demonstraram que todos os compostos inibiram em algum grau a Na,K-ATPase (Kd variando entre 0,3 a 20 micromolar) sendo que a DGB1 não apresentou efeito inibitório na Na,K-ATPase. A atividade antitumoral foi realizado apenas com a DGB1 e mostrou citotoxicidade baixa (IC50= 100 micromolar para HeLa e 54 micromolar para RKO). O tratamento de 48h de DGB1 em células intactas demonstrou um aumento na atividade Na,K-ATPase em 51%.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados sete compostos derivados da digoxina e os resultados de modelagem molecular podem ajudar no desenvolvimento de novos compostos mais seletivos e ativos. Os resultados preliminares de atividade biológica são interessantes e com a finalização dos ensaios poderemos avaliar melhor.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPEMIG, UFRJ, UFPR e UFSJ

¹ Newman, R.A.; Yang, P.; Pawlus, A.D. e Block, K.I, *Mol. Interv.* **2008**, 8, 1.

² Mijatovic, T.; Quaquebeke, E.V.; Delest, B.; Debeir, o.; Darro, F. e Kiss, R. *Biochim. Biophys. Acta*, **2007**, 1776, 1.

³ Prassas, I. e Diamandis, E.P., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7, 11.

⁴ Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, 31, 455