

CONTRIBUIÇÃO AO MODO DE AÇÃO DOS HOMÓLOGOS E DERIVADOS DO MIRASAN*

Federico Peradejordi

Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée
(C.N.R.S.) 23, rue du Maroc, 75 019 Paris

Elson Longo

Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington
Luiz, km 235 - Caixa Postal 676, 13.560, São Carlos - S.P., Brasil.

Recebido em 06/05/83

A esquistossomose está entre as mais graves doenças parasitárias do homem. Esta infecção produz nos doentes graves perturbações nas funções circulatórias, digestivas e hepática, podendo, em certos casos, provocar a cirrose.

Os esquistossomas contaminam as populações das regiões tropicais da África, do Oriente Próximo, das Américas do Sul e Central e da Ásia Oriental. A Organização Mundial de Saúde estima em mais de duzentos milhões o número de pessoas contaminadas com esta doença (1).

Os homólogos e derivados do p-hidroximetil Mirasan (PHM) constituem os compostos mais eficazes do ponto de vista do tratamento da esquistossomose. Um grande número de estudos foi realizado com essas substâncias com o objetivo de encontrar homólogos estruturais mais ativos e menos tóxicos.

Todos os compostos derivados e homólogos do PHM possuem em comum os elementos estruturais seguintes: i) um núcleo benzênico; ii) um substituinte hidroximetil na posição *para* com relação ao grupo etileno-diamino e iii) um grupo receptor de elétrons na posição *meta* com relação ao grupo amino (1,2) (fig. 1).

O modo de ação dos derivados e homólogo PHM não está bem elucidado. As experiências concernentes as relações estrutura-atividade sugerem que todas estas substâncias possuem o mesmo modo de ação (1,3).

A melhor hipótese proposta até o presente, atribui o mecanismo de ação destas substâncias ou bloqueio dos sítios receptores da acetilcolina.

A acetilcolina foi reconhecida como um neurotransmissor que controla os movimentos dos músculos do corpo e dos intestinos do esquistossoma *mansoni* (4). Com efeito, o bloqueio desses sítios receptores foi observado por Hillman e col. (5). Esta hipótese explica a paralisia dos órgãos musculares pelos quais o verme se liga nas paredes internas da veia mesentérica. Esta paralisia provoca o transporte dos parasitas até o fígado pela corrente sanguínea. A emigração dos vermes em direção ao fígado é geralmente aceita como um critério geral da iniciação da ação terapêutica das substâncias esquistossomicidas (6). Sabe-se que os compostos anti-helmínticos produzem sobre os vermes tratados alterações morfológicas, tais como perda do peso e a destruição dos tecidos do intestino. Foi verificado que, o tratamento pela hicantona produz sobre os parasitas alterações morfológicas similares àquelas devido à morte por inanção (7).

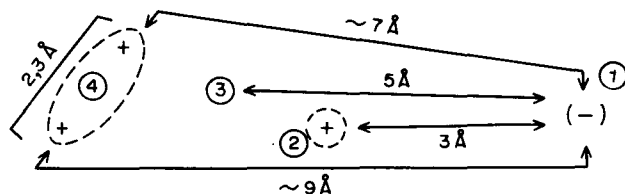
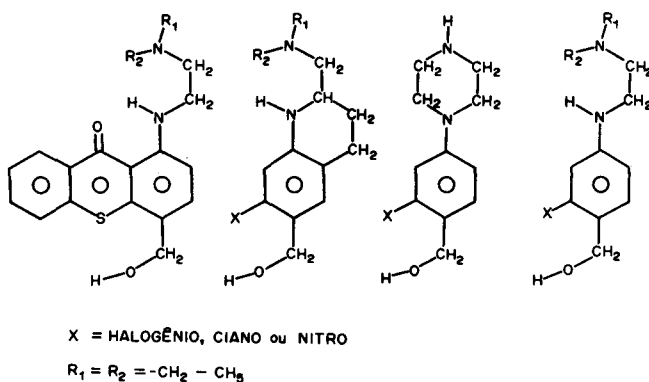


Fig. 1 Na figura superior estão relacionados os principais compostos derivados e homólogos do Mirasan. A figura inferior mostra num diagrama simples, as características essenciais do sítio receptor do esquistossoma.

Estas observações sugerem que a morte lenta dos vermes produzida pela hicantona poderia ser devido à inanção, em consequência das alterações morfológicas do intestino.

Um estudo comparativo das possibilidades conformacionais dos compostos principais derivados do Mirasan foi realizado (8), utilizando o método CNDO/2 (9). Neste trabalho procurou-se analisar a orientação espacial da cadeia etilendiamino e o grupo hidroximetil com relação ao núcleo benzênico. Anteriormente, haviam sido efetuados cálculos mecânico-quânticos das drogas lucantona e hicantona, utilizando-se dos métodos DPCILO e EHT (10,11).

Os dados conformacionais para as moléculas N-fenilpiperazina, aminoetilamino tetrahydroquinolina (oxamniquina), aminoetilamino benzeno (Mirasan) e hicantona estão relacionados na tabela 1.

Tabela 1

Compostos	Conformações preferidas	Distâncias interatômicas				Cargas líquidas			
		N ₉ ...N ₁₂	Centro do anel ...N ₁₂	C ₁ ...N ₁₂	C ₁ ...O	N ₁₂	N ₉	C ₁	O
N-fenilpiperazina	0°, 53,6°, 180°	2,98	5,67	7,17	2,28	0,200	-0,348	-0,361	-0,553
Aminometiltetra-hidroquinolina	0°, 60°, 208°	2,99	5,02	7,36	2,28	0,138	-0,468	-0,366	-0,553
Aminoetilamino-benzêno	0°, 60°, 180°	2,88	5,56	7,64	2,28	0,129	-0,450	-0,361	-0,553
Hicantona (20)	0°, 76,5°, 197,8°	3,03	5,60	8,10	1,79	0,217	-0,459	-0,405	-0,343
Acetilcolina (12, 14)	a) 0°, ~85°, ~180° b) 0°, ~75°, ~180°	0...N							
		3,26 3,07							
	a) carácter muscarínico b) carácter nicotínico								

Numa análise desses dados, observou-se que a cadeia lateral -N-CH₂-CH₂-N- toma a conformação preferencial (simples, antiplanar, sinclinal). Esta geometria está relacionada com a conformação biologicamente ativa proposta para a acetilcolina (12 - 14).

Deste modo, os resultados acima suportam a hipótese que o bloqueio dos sítios de ligação da acetilcolina é o mecanismo comum de ação responsável pela eficácia esquistossomocida destes compostos. Daí concluir-se que, os resultados teóricos juntamente com as observações experimentais (15 - 17), sugerem que a atividade destes fármacos pode ser explicada pelo farmacóforo comum, que engloba as características conformacionais e estruturais específicas necessárias para a atividade esquistossomocida. As diferenças de comportamento e potência dessas drogas poderiam depender da natureza do grupo N-alquil e do substituinte eletronegativo ligado na posição *meta* do anel benzênico. Por outro lado, deve-se levar em conta as modificações do anel benzênico pela substituição de grupos alquil nas diferentes posições do anel, principalmente na região próxima ao nitrogênio da cadeia lateral.

Os dados conformacionais e de distribuição de carga podem dar um diagrama do sítio receptor (figura 1). Os pontos mais importantes para a ligação com o receptor são: a) uma cavidade negativamente carregada para acomodar o nitrogênio terminal da cadeia alifática; b) uma região positiva onde o nitrogênio ligado ao anel se fixará para formar uma ligação do tipo iônica; c) uma área plana para formação de uma ligação hidrofóbica ou de Van der Waals; d) uma região positiva que acomodaria o grupo para-hidroximetil e o grupo eletronegativo. Os pontos 1 e 2 da figura 1 indicam as liga-

ções comuns nos receptores muscarínico e nicotínico dos mamíferos, enquanto que os pontos 3 e 4 indicam os pontos de ligação específica no sítio receptor do esquistossoma.

Esta região diferente do sítio receptor pode ser explicação da diferença entre os esquistossomas e os mamíferos, verificada experimentalmente.

Referências:

- 1 World Health Organisation, Tech. Rep. Ser., nº 299 (1965).
- 2 C. A. R. Baxter e H. C. Richards, J. Med. Chem., 14, 1033 (1971).
- 3 H. Mauss, H. Kolling e R. Gonnert, Med. U. Chem., 5, 185 (1956).
- 4 L. R. Barker, E. Bueding e A. R. Timms, Br. J. Pharmac., 26, 656 (1966).
- 5 G. R. Hillman e A. W. Senft, Am. J. Trop. Med. Hyg., 24, 827 (1975).
- 6 O. D. Standen, Ann. Trop. Med. Parasitol., 47, 26 (1953).
- 7 B. J. Bogitsh, J. Parasitol., 61, 237 (1975).
- 8 F. Peradejordi e E. Longo, Quantum Theory of Chemical Reactions, Editores R. Daudel, A. Pullman, L. Salem e A. Viellard, vol. III, 135 (1982).
- 9 J. A. Pople, D. P. Santry e G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, S136 (1965).
- 10 A. Korolkovas e A. N. Senapeschi, Eur. J. Med. Chem., 13, 107 (1978).
- 11 A. N. Senapeschi e A. Korolkovas, Ciência e Cultura, 32, 1533 (1980).

- ¹² C. Chothia e P. Pauling, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 65, 477 (1970).
- ¹³ C. Chothia, *Nature*, 225, 36 (1970).
- ¹⁴ C. Chothia, R. W. Baker e P. Pauling, *J. Mol. Biol.* 105, 517 (1976).
- ¹⁵ D. Cioli e P. M. Knopf, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 29, 220 (1980).
- ¹⁶ M. J. Dotson, S. H. Chu e G. R. Hillman, *Comp. Biochem. Physiol.*, 68C, 229 (1981).
- ¹⁷ G. R. Hillman, A. W. Senft e W. B. G. Gibler, *J. Parasitol.*, 64, 754 (1978).
- ¹⁸ G. R. Hillman, W. B. Gibler e S. H. Chu, *Biochem. Pharmacol.*, 25, 2529 (1976).
- ¹⁹ A. W. Senft, D. G. Senft, G. R. Hillman, D. Polk e S. Kryger, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 25, 832 (1976).
- ²⁰ C. H. Wei e J. R. Einstein, *Acta Cryst.*, B34, 2986 (1978).

NOVIDADE CIENTÍFICA

ESTUDOS DA ATIVAÇÃO DE OXIGÊNIO EM RESIDENTES DE VILA PARISI

Etelvino J. H. Bechara e Marisa H. G. Medeiros

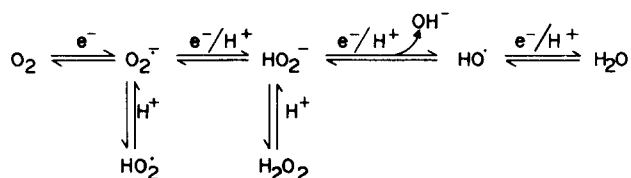
Depto. de Bioquímica do Instituto de Química da USP, São Paulo, SP.

Recebido em 02/05/83

1. INTRODUÇÃO

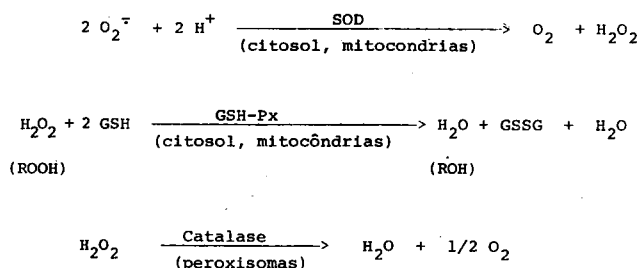
Existe hoje vasta e crescente documentação bibliográfica que comprova a associação entre as manifestações clínicas de várias desordens genéticas e adquiridas e distúrbios metabólicos no modo de utilização de oxigênio pelas células¹⁻⁵. É fato reconhecido que o acúmulo ou a baixa produção de espécies ativadas de oxigênio molecular dentro das organelas celulares, como o par superóxido/radical perhidroxila ($O_2^-/HO_2^\cdot$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila ($HO^\cdot$), resultantes da redução parcial de O_2 em sucessivas etapas de um elétron (Esquema 1) — pode ser nocivo aos organismos vivos.

Esquema 1:



As principais fontes bioquímicas de espécies ativadas de oxigênio têm sido identificadas como as ferroproteínas (hemoglobina e cit P_{450} , por ex.), as flavoenzimas (xantina oxidase, D-aminoácido oxidase, NADPH cit P_{450} redutase, etc.) e difenóis (coenzima Q, por ex.). Superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) e catalase, por outro lado, são as enzimas-chave, responsáveis pelo controle da concentração intracelular daquelas espécies ativadas, “tóxicas”, de oxigênio (Esquema 2). Estariam, assim, envolvidas na proteção biológica contra a “toxicidade de oxigênio”. Significativamente, a velocidade de biossíntese de SOD aumenta sob oxigênio hiperbárico⁶ e GSH-Px também tem sua síntese induzida por peróxidos⁷⁻⁸. Nos últimos sete anos, a ativação do oxigênio tem sido evocada para explicar manifestações neuropsiquiátricas^{1,9} (autismo, mon-

Esquema 2:



golismo, esquisofrenia, doença de Parkinson, porfiria aguda intermitente, etc.), a destruição de microorganismos invasores por fagócitos¹⁰, processos inflamatórios e crescimento de tumores malignos^{11,12}, desordens hepáticas¹³, anemias hereditárias (β -talassemia, por ex.)¹⁴, danos durante radioterapia¹⁵, envelhecimento precoce¹⁶, etc.

Em 1977, Michelson e colaboradores¹⁷ relataram que moradores da cidade de Paris apresentam níveis eritrocitários de SOD cerca de 38% mais altos que aqueles da população rural da França. A determinação da catalase eritrocitária indicou um valor cerca de 22% mais alto na população rural. Nem as causas bioquímicas, nem o significado destes resultados, foram entretanto aventadas por estes autores. Decidimos, então, investigar os níveis das enzimas SOD, GSH-Px e catalase nas hemácias de residentes de Vila Parisi — um bairro de Cubatão (SP), conhecido como uma zona de altíssima concentração industrial, com controle deficiente da poluição ambiental — e compará-los com uma amostragem da cidade de São Paulo. Almejávamos com este estudo obter informações seguras, ao nível bioquímico, que pudessem lançar alguma luz sobre possíveis conexões entre poluição ambiental, hemoglobinemia (constatada em Cubatão por P.C. Naoum e colaboradores¹⁸), toxicidade de oxigênio e malformações congênitas, já que H_2O_2 , HO_2^- e radicais $HO^\cdot$ são reconhecidamente potentes agentes mutagênicos.