

Razões da Atividade Biológica: Interações Micro- e Biomacro-moléculas

Carlos Alberto Manssour Fraga

As interações de um fármaco com o seu sítio de ação no sistema biológico ocorrem durante a chamada fase farmacodinâmica e são determinadas por forças intermoleculares: interações hidrofóbicas, polares, eletrostáticas e estéricas. Considerando os possíveis modos de interação entre o fármaco e a biofase, podemos classificá-los de maneira genérica em dois grandes grupos; estruturalmente inespecíficos e estruturalmente específicos.

► interação fármaco-receptor, forças de interação, reconhecimento molecular ◀

Fármacos estruturalmente inespecíficos

Os fármacos ditos estruturalmente inespecíficos são aqueles que dependem única e exclusivamente de suas propriedades físico-químicas, (coeficiente de partição, pKa) para promoverem o efeito biológico. Os anestésicos gerais são um exemplo clássico de substâncias que pertencem a esta classe de fármacos, uma vez que seu mecanismo de ação envolve a depressão inespecífica de biomembranas lipo-protéicas, elevando o limiar de excitabilidade celular ou a interação inespecífica com sítios hidrofóbicos de proteínas do sistema nervoso central, provocando perda da consciência. Neste caso específico, em que a complexação do fármaco com macromoléculas da biofase dá-se predominantemente através de interações de Van der Waals, a potência do fármaco está diretamente relacionada com a sua lipossolubilidade, como está exemplificado comparativamente na Figura 1, mostrando que o halotano é mais potente que isofurano (Foye e Williams, 1995).

Em alguns casos, a alteração das propriedades físico-químicas decorrentes de modificações estruturais de um fármaco pode alterar seu mecanismo de interação com a biofase. Um clássico exemplo encontra-se na classe dos anticonvulsivantes. O pentobarbital (3) é estruturalmente específico e tem ação sobre o receptor GABA

ionóforo. A simples substituição de um átomo de oxigênio por um átomo de enxofre produz o tiopental (4), cuja lipossolubilidade é maior e tem ação anestésica inespecífica (Figura 2) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997).

Fármacos estruturalmente específicos

Os fármacos estruturalmente específicos exercem seu efeito biológico pela interação seletiva com uma determinada biomacromolécula alvo, que apresenta na maior parte dos casos propriedades de enzima, proteína sinalizadora (receptor), canal iônico ou ácido nucléico. O reconhecimento do fármaco (micromolécula) pela biomacromolécula depende do arranjo espacial dos grupos funcionais e das propriedades

de superfície da micromolécula, que devem ser complementares ao sítio de ligação localizado na macromolécula, o sítio receptor. A complementaridade necessária para a interação da micromolécula com a biomacromolécula receptora pode ser ilustrada simplificada pelo modelo chave-fechadura (Figura 3). Neste modelo podemos comparar a biomacromolécula com a fechadura, o sítio receptor com o “buraco da fechadura” e as diferentes chaves com ligantes do sítio receptor, isto é, regiões da micromolécula que vão interagir diretamente com a macromolécula. Neste caso específico “abrir a porta” ou “não abrir a porta” representariam as respostas biológicas desta inte-

Os anestésicos gerais são um exemplo clássico de fármacos estruturalmente inespecíficos, uma vez que seu mecanismo de ação envolve a depressão inespecífica de biomembranas lipo-protéicas

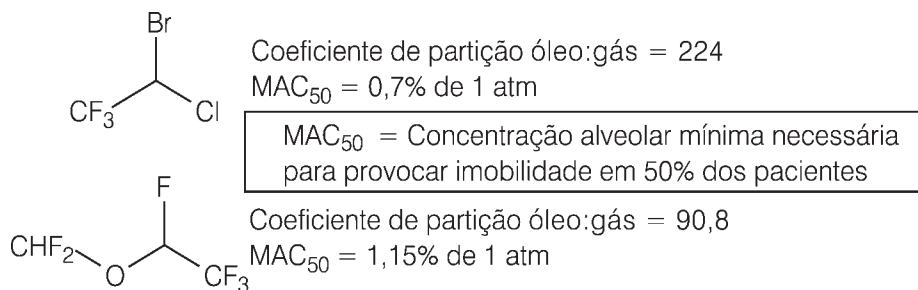


Figura 1: Correlação entre as propriedades físico-químicas e a atividade biológica dos fármacos estruturalmente inespecíficos (1) e (2).

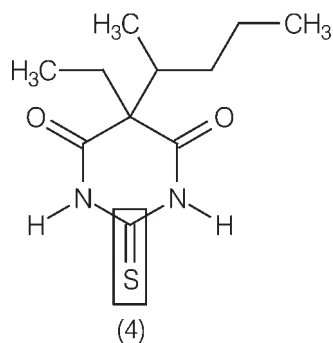
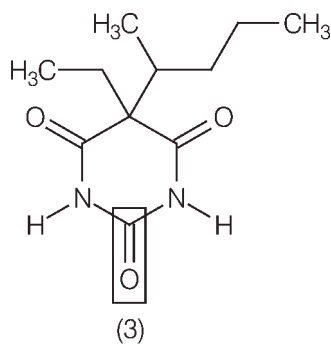


Figura 2: Influência da modificação molecular no mecanismo de ação dos barbituratos (3) e (4).

ração. A análise da Figura 3 permite-nos evidenciar três principais tipos de chaves: a) a chave original, que se encaixa adequadamente com a fechadura, permitindo a abertura da porta, corresponderia ao agonista natural (endógeno) ou substrato natural, que interage com o sítio receptor da biomacromolécula localizado respectivamente em uma proteína ou enzima, desencadeando uma resposta biológica; b) a chave modificada, com propriedades estruturais que a tornam semelhante à chave original e permitem seu acesso à fechadura e a abertura da porta, corresponderia a um agonista modificado da biomacromolécula, sintético ou de origem natural, capaz de reconhecer complementarmente o sítio receptor e desencadear uma resposta biológica qualitativamente idêntica àquela do agonista natural; e c) a chave falsa, que apresenta propriedades estruturais mínimas que permitem seu acesso à fechadura, sem ser capaz entretanto de permitir a abertura da porta, corresponderia ao antagonista, sintético ou de origem natural, capaz de ligar-se ao sítio receptor sem promover a resposta biológica e bloqueia a ação do agonista endógeno e/ou modificado, ocasionando uma resposta qualitativamente inversa àquela do agonista.

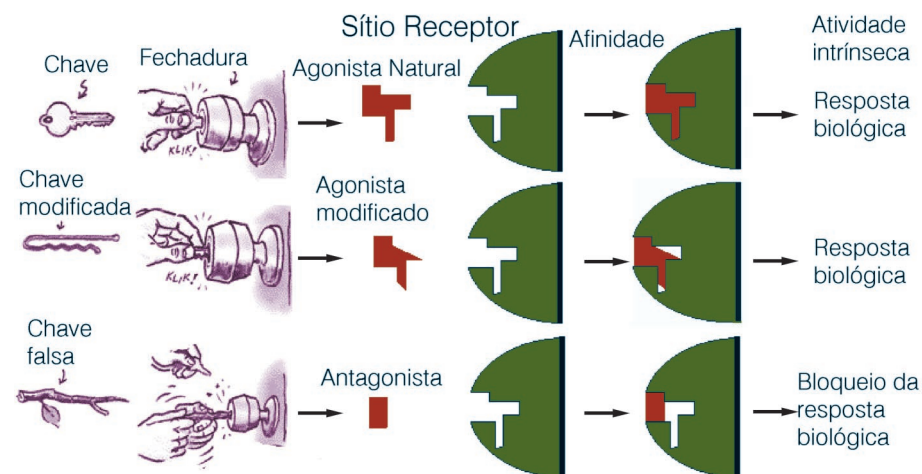


Figura 3: Modelo chave-fechadura e o reconhecimento ligante-receptor.

nando uma resposta qualitativamente inversa àquela do agonista.

Nos três casos podemos distinguir duas etapas relevantes na interação da micromolécula ligante com a biomacromolécula que contém a subunidade receptora:

a) interação ligante-receptor propriamente dita: expressa quantitativamente pelo termo *afinidade*, traduz a capacidade da micromolécula se complexar com o sítio complementar de interação;

b) produção da resposta biológica: expressa quantitativamente pelo termo *atividade intrínseca*, traduz a capacidade do complexo ligante-receptor desencadear uma determinada resposta biológica (Wermuth, 1996).

A Tabela 1 ilustra estas considerações com o exemplo das substâncias (6-8) que atuam como ligantes de receptores benzodiazepínicos, onde o fármaco diazepam (5) atua com propriedades agonistas, responsáveis pelo efeito sedante e anticonvulsivante desta classe terapêutica. Vale a pena destacar que as substâncias (6-8) são ligantes com afinidade distintas, uma vez que são reconhecidas diferentemente pelos sítios localizados no receptor. Neste caso, o composto pirrolbenzodiazepínico (8) é aquele que apresenta maior afinidade pelo receptor benzodiazepínico, seguido do derivado imidazolobenzodiazepínico (7) e por fim o derivado (6). Uma maior afinidade não traduz a capacidade do ligante produzir uma determinada resposta biológica, como podemos evidenciar pela análise comparativa dos

derivados (7) e (6), que apresentam atividades intrínsecas distintas de antagonista e agonista, respectivamente. Considerando-se a ação terapêutica desta classe, predominantemente devida à ação agonista sob receptores benzodiazepínicos, podemos concluir que o derivado (6) é, apesar de apresentar uma menor afinidade por este receptor, um melhor candidato à fármaco que o derivado (7).

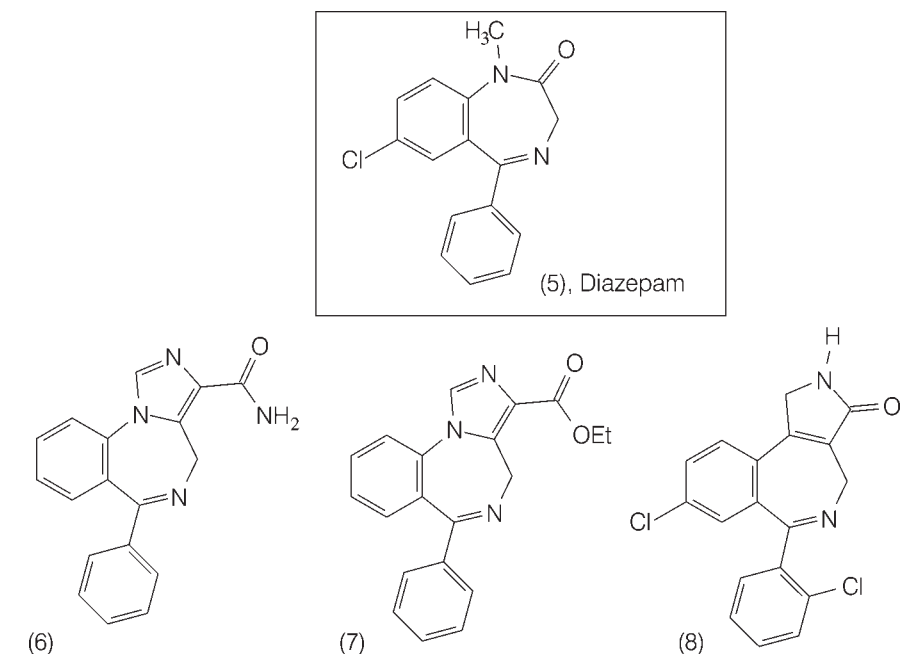
Forças relevantes para o reconhecimento molecular: Ligante/sítio receptor

Do ponto de vista qualitativo, o grau de afinidade e a especificidade da ligação micromolécula-(sítio receptor) são determinados por forças intermoleculares: eletrostáticas, de dispersão, hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e ligações covalentes (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995). Em uma interação fármaco-receptor típica normalmente ocorre uma combinação dessas forças, sendo no entanto necessário estudá-las separadamente, de modo a reconhecer sua natureza e assim propor modelos para interações ligante / sítio receptor.

Forças eletrostáticas

As forças de atração eletrostáticas são aquelas resultantes da interação entre dipolos e/ou íons de cargas opostas, cuja magnitude é diretamente dependente da constante dielétrica do meio e da distância entre as cargas. A água apresenta elevada constante dielétrica ($\epsilon = 80$), devido ao seu momento de dipolo permanente,

Tabela 1: Afinidade e atividade intrínseca de ligantes de receptores benzodiazepínicos.



Substância	Afinidade do ligante ensaio de "binding", IC ₅₀ (nM)	Atividade intrínseca do ligante
6	45	agonista
7	7,2	antagonista
8	0,1	agonista

IC₅₀ = concentração da substância necessária para produzir interação com 50% dos receptores.

podendo diminuir as forças de atração e repulsão entre dois grupos carregados e solvatados. Desta forma, na maior parte dos casos, a interação iônica é precedida de desolvatação dos íons, processo que envolve perdas entálpicas e é favorecido pelo ganho entrópico resultante da formação de moléculas de água livres (Figura 4). A força da ligação iônica, $\sim 5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, é dependente da diferença de energia da interação íon-íon vs. a energia dos íons solvatados (Figura 4) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennell, 1981, Wolff, 1995).

Alguns aminoácidos componentes de proteínas apresentam um terceiro

grupo ionizável, além da carboxila e do grupo amina, entre os quais forma-se a ligação peptídica. Este terceiro grupo encontra-se ionizado em pH fisiológico (7,4). É o caso dos aminoácidos básicos, arginina e lisina (com carga positiva) e dos aminoácidos ácidos, glutamato e aspartato (com carga negativa). Fármacos que apresentem grupos carregados negativa ou positivamente podem interagir com aminoácidos presentes em proteínas de sítios receptores. O flurbiprofeno (9), antiinflamatório não esteroide que atua inibindo a enzima prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS), provoca sua ação por ligações com resíduos de aminoácidos

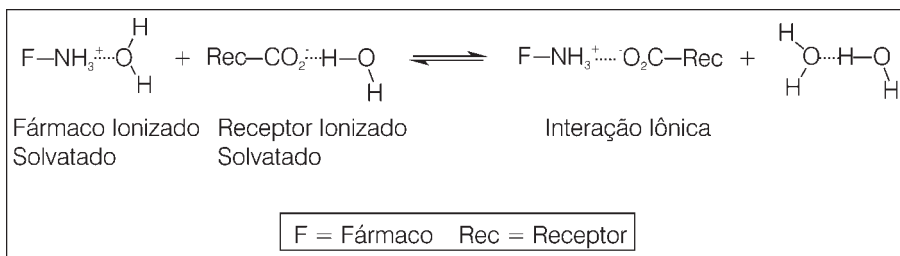


Figura 4: Interações iônicas e o reconhecimento fármaco-receptor.

da enzima, dentre as quais destaca-se a interação do grupamento carboxilato da forma ionizada de (9) com o resíduo de arginina na posição 120 da seqüência primária desta proteína (Figura 5) (Lages *et al.*, 1998). Vale a pena destacar que uma ligação iônica reforçada por uma ligação de hidrogênio, como no exemplo discutido acima, resulta em expressivo incremento da força de interação de $\sim 10 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Adicionalmente, as forças de atração eletrostáticas podem incluir dois tipos de interações, que variam energeticamente entre $1-7 \text{ kcal.mol}^{-1}$: a) íon-dipolo, força resultante da interação de um íon e uma espécie neutra polarizável, com carga oposta àquela do íon; e b) dipolo-dipolo, interação entre dois grupamentos com polarizações de cargas opostas (Figura 6) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennell, 1981, Wolff, 1995). Esta polarização decorrente da diferença de eletro-negatividade entre um heteroátomo, por exemplo o oxigênio, e um átomo de carbono, produz espécies que apresentam um aumento da densidade eletrônica do heteroátomo e uma redução da densidade eletrônica sobre o átomo de carbono, como ilustrado na Figura 6, para o grupamento carbonila.

A interação do substrato natural - endoperóxido cíclico de prostaglandina H₂ (10) - com a enzima tromboxana sintase (TXS) (que contém ferro presente no grupo heme), envolve a formação de uma interação íon-dipolo entre o átomo de ferro do grupamento heme e o átomo de oxigênio em C-11, que apresenta carga parcial negativa (Figura 7). Este reconhecimento molecular que leva à transformação da PGH₂ (10) no autacóide trombogênico tromboxana A₂ (TXA₂), pode ser explorado no planejamento de fármacos antitrombóticos que atuam como inibidores de TXS (TXSi) (Kato *et al.*, 1985).

Forças de dispersão

Estas forças atrativas, conhecidas como forças de dispersão de London ou interações de van der Waals, caracterizam-se pela aproximação de moléculas apolares apresentando dipolos induzidos. Estes dipolos são resultado de uma flutuação local transiente (10^{-6} s) de densidade eletrônica entre gru-

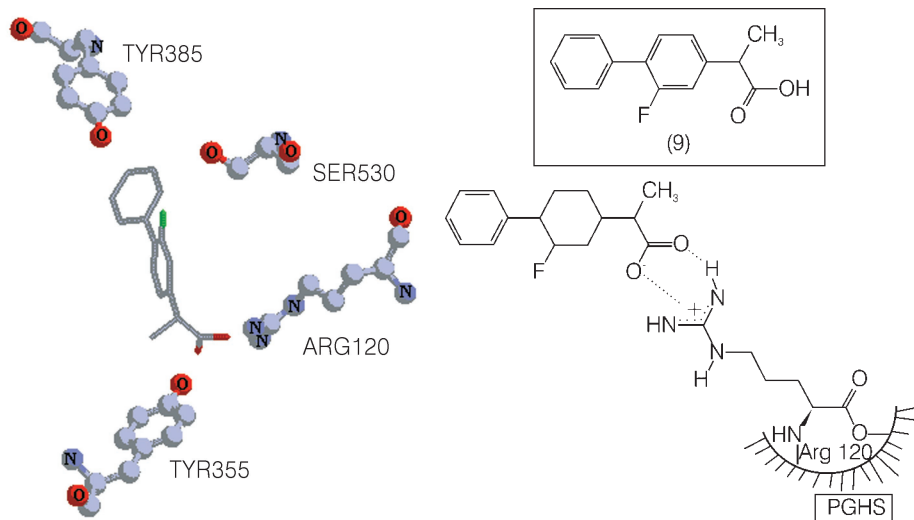


Figura 5: Reconhecimento molecular do flurbiprofeno (9) pelo resíduo Arg₁₂₀ do sítio ativo da PGHS, via interação iônica (Lages *et al.*, 1998).

Interações hidrofóbicas

Como as forças de dispersão, as interações hidrofóbicas são individualmente fracas (~ 1 kcal.mol⁻¹), e ocorrem em função da interação em cadeias ou sub-unidades apolares. Normalmente, as cadeias ou sub-unidades hidrofóbicas presentes tanto no sítio receptor como no ligante encontram-se organizadamente solvatadas por camadas de moléculas de água. A aproximação das superfícies hidrofóbicas promove o colapso da estrutura organizada da água, permitindo a interação ligante-receptor à custa do ganho entrópico associado à desorganização do sistema (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995). Em vista do grande número de sub-unidades hidrofóbicas presentes em peptídeos e fármacos, esta interação pode ser considerada importante para o reconhecimento da micromolécula pela biomacromolécula, como exemplificado na Figura 10 para a interação do fator de ativação

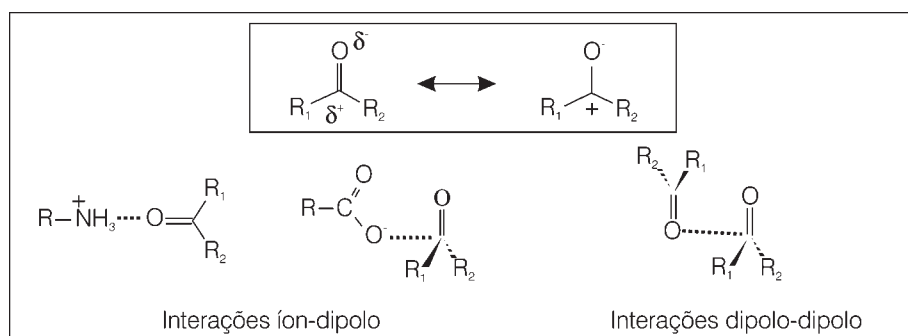


Figura 6: Interações íon-dipolo e o reconhecimento fármaco-receptor.

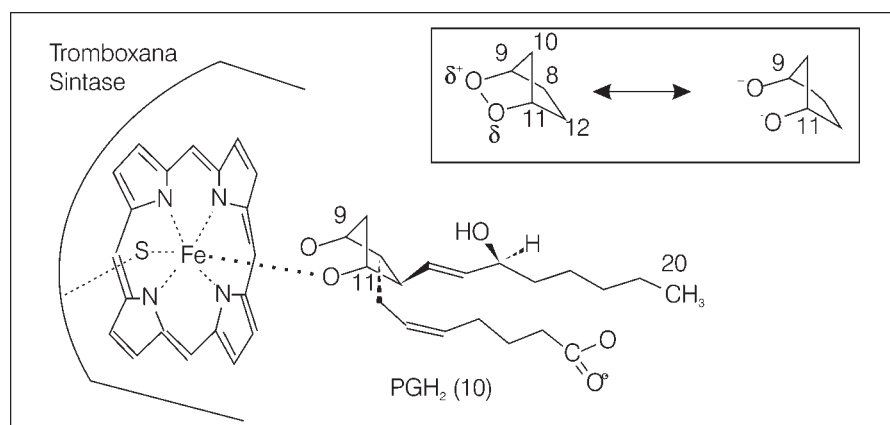


Figura 7: Reconhecimento molecular da PGH₂ (10) pelo resíduo Fe-Heme do sítio ativo da tromboxana Sintase, via interação íon-dipolo.

pos apolares adjacentes, que não apresentam momento de dipolo permanente (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995). Normalmente, estas interações de fraca energia (0,5-1,0 kcal.mol⁻¹), ocorrem em função da polarização transitente de ligações carbono-hidrogênio (Figura 8) ou carbono-carbono (Figura 9).

Apesar de traduzirem fracas energias de interação, as forças de dispersão são de extrema importância para o processo de reconhecimento molecular do fármaco pelo sítio receptor, uma vez que normalmente se caracterizam por interações múltiplas que, somadas, acarretam contribuições energéticas significativas.

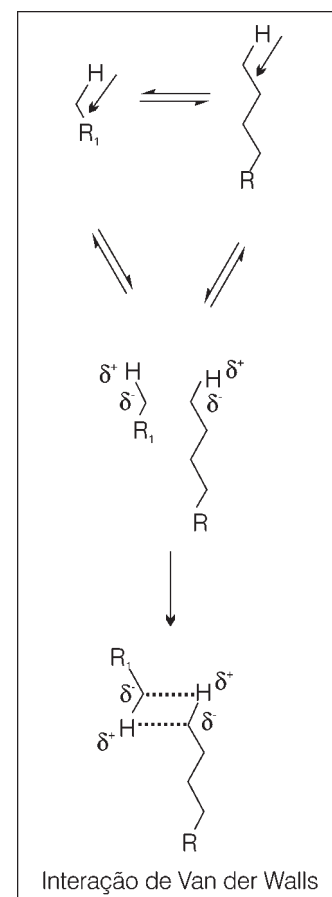


Figura 8: Interações íon-dipolo pela polarização transitente de ligações carbono-hidrogênio.

plaquetária (PAF) com o seu bioreceptor, através do reconhecimento da cadeia alquílica por uma bolsa lipofílica presente na estrutura da proteína receptora.

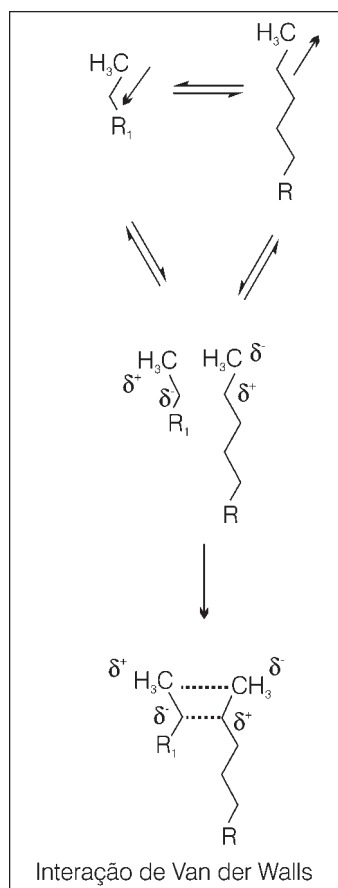


Figura 9: Interações íon-dipolo pela polarização transitória de ligações carbono-carbono.

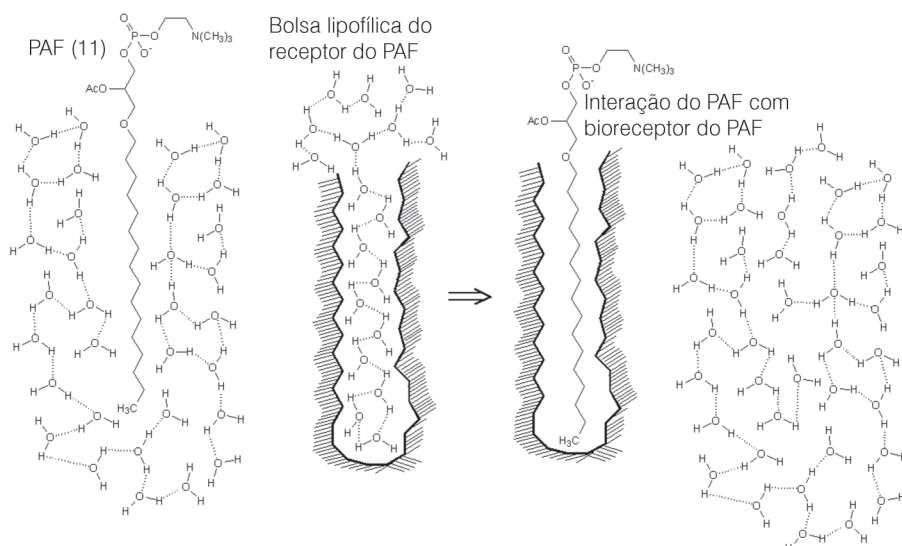


Figura 10: Reconhecimento molecular do PAF (11) via interações hidrofóbicas com a bolsa lipofílica de seu bioreceptor.

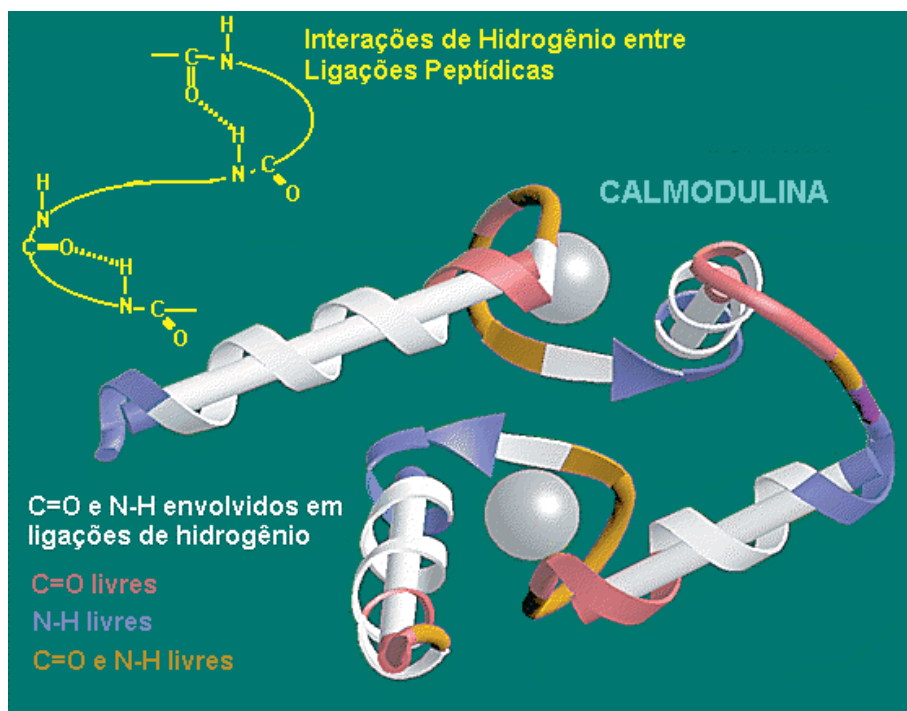


Figura 11: Ligações de hidrogênio e a manutenção da estrutura terciária da calmodulina.

Ligação de hidrogênio

As ligações de hidrogênio são as mais importantes interações não-covalentes existentes nos sistemas biológicos, sendo responsáveis pela manutenção das conformações bioativas de macromoléculas nobres como α -hélices de proteínas (Figura 11) e interações purinas-pirimidinas dos ácidos nucleicos (Figura 12) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995).

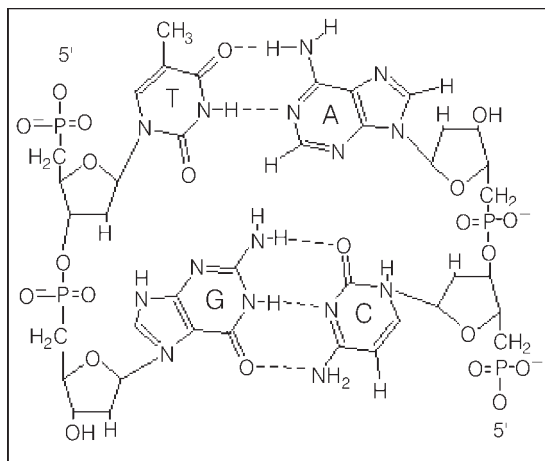
Estas interações são formadas en-

tre heteroátomos eletronegativos como oxigênio, nitrogênio, enxofre e o átomo de hidrogênio de ligações O-H, N-H e CF_2 -H (Erickson e McLoughlin, 1995), como resultado de suas acentuadas polarizações (Figura 13).

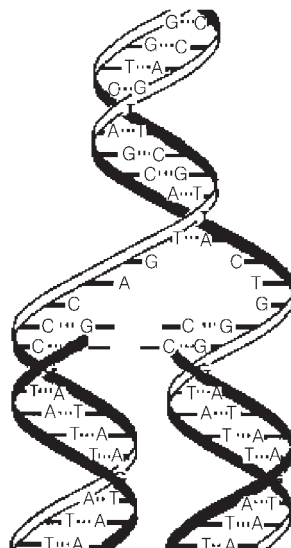
Inúmeros exemplos de fármacos que são reconhecidos molecularmente através de ligações de hidrogênio podem ser citados; dentre eles podemos destacar ilustrativamente a interação do antiviral saquinavir (13) com o sítio ativo da protease do vírus HIV-1 (Figura 14) (Leung e Fairlie, 2000). O reconhecimento do inibidor enzimático (13) envolve fundamentalmente a participação de ligações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos do sítio ativo, diretamente ou intermediada por moléculas de água (Figura 14).

Ligação covalente

As interações intermoleculares envolvendo a formação de ligações covalentes são de elevada energia, (77-88 kcal.mol⁻¹), considerando que na temperatura usual dos sistemas biológicos (30-40 °C), ligações mais fortes que 10 kcal.mol⁻¹ dificilmente são clivadas em processos não enzimáticos. Isto implica que complexos fármaco-receptor envolvendo ligações desta natureza são raramente desfeitos, culminando com uma inibição



Ligações de hidrogênio entre Guanina (G) / Citosina (C) e Adenina (A) / Timidina (T)



Estrutura α -hélice do DNA

Figura 12: Ligações de hidrogênio e a manutenção da estrutura dupla fita do DNA.

enzimática irreversível ou inativação do sítio receptor (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997, Taylor e Kennewell, 1981, Wolff, 1995).

Esta interação, envolvendo a formação de uma ligação sigma entre dois átomos que contribuem cada qual com um elétron, ocorrem com fármacos que apresentam grupamentos com acentuado caráter eletrofílico e bionucleófilos orgânicos. A aspirina (14) e a benzilpenicilina (15) (Foye *et al.*, 1995, Gringauz, 1997) são dois exemplos de fármacos que atuam como inibidores enzimáticos irreversíveis, cujo reconhecimento molecular envolve a formação de ligações covalentes.

O ácido acetil-salicílico (14) apresenta propriedades antiinflamatórias e analgésicas decorrentes do bloqueio da biossíntese de prostaglandinas

inflamatogênicas e pró-algênicas, devido à inibição da enzima prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS). Esta interação fármaco-receptor é de natureza irreversível em função da formação de uma ligação covalente resultante do ataque nucleofílico da hidroxila do aminoácido serina₅₃₀ ao grupamento eletrofílico acetila presente em (14) (Figura 15).

Um outro exemplo diz respeito ao mecanismo de ação da benzilpenicilina (15) e outras penicilinas sintéticas, que atuam inibindo a D,D-carboxipeptidase, enzima responsável pela formação de ligações peptídicas cruzadas na peptideoglicana da parede celular bacteriana, através de processos de transpeptidação (Figura 16). O reconhecimento molecular do fármaco (15) pelo sítio catalítico da enzima é função

de sua similaridade estrutural com a subunidade terminal D-Ala-D-Ala da peptideoglicana. Entretanto, a ligação peptídica inclusa no anel β -lactâmico de (15) caracteriza-se como um centro altamente eletrofílico, como ilustra o mapa de densidade eletrônica descrito na Figura 16. Desta forma, o ataque nucleofílico da hidroxila do resíduo serina da tríade catalítica da enzima ao centro eletrofílico de (15) promove a abertura do anel de quatro

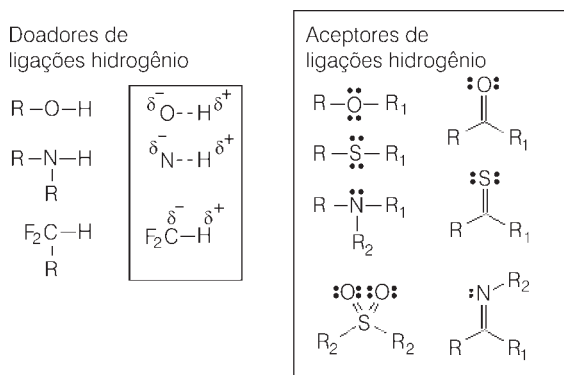


Figura 13: Principais grupos doadores e aceptores de ligações de hidrogênio.

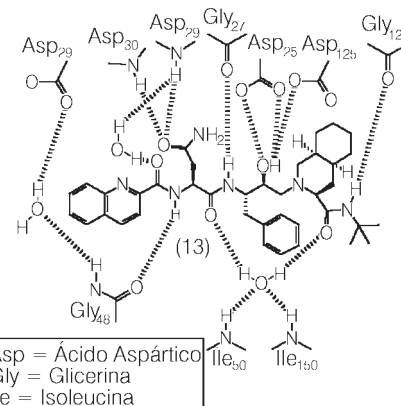


Figura 14: Reconhecimento molecular do antiviral saquinavir (13) pelo sítio ativo da protease do HIV-1, via interações de hidrogênio (Leung *et al.*, 2000).

membros e a formação de uma ligação covalente, responsável pela inibição irreversível da enzima (Figura 16).

A estereoquímica e o reconhecimento molecular: Ligante / sítio receptor

Apesar do modelo chave-fechadura ser útil na compreensão dos eventos envolvidos no reconhecimento molecular ligante-receptor, este modelo é uma representação grosseira da realidade, uma vez que a interação entre a biomacromolécula e a micromolécula apresenta natureza tridimensional dinâmica. Desta forma, a dimensão molecular do ligante, as distâncias interatômicas e o arranjo espacial entre os grupamentos farmacofóricos constituem aspectos fundamentais na compreensão de diferenças na interação fármaco-receptor. A Figura 17 ilustra a natureza 3D do complexo bio-macromolécula-micromolécula, com destaque para o arranjo espacial dos aminoácidos que constituem o sítio ativo (figura adaptada da obtida em pdb.life.nthu.edu.tw/)

Configuração absoluta e atividade biológica

Um dos primeiros relatos da literatura que indicava a relevância da estereoquímica, mais particularmente da configuração absoluta na atividade biológica, foi feito por Piutti (1886), descrevendo o isolamento e as diferentes propriedades gustativas dos enantiômeros do aminoácido asparagina (16) (Figura 18). Essas diferenças de

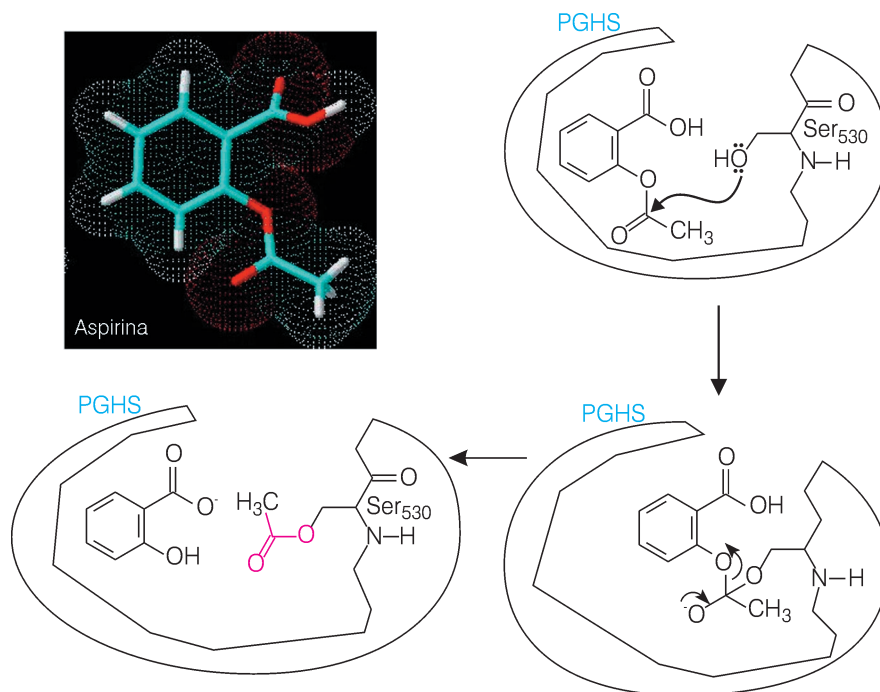


Figura 15: Mecanismo de Inibição irreversível da PGHS pela aspirina (14), via formação de ligação covalente.

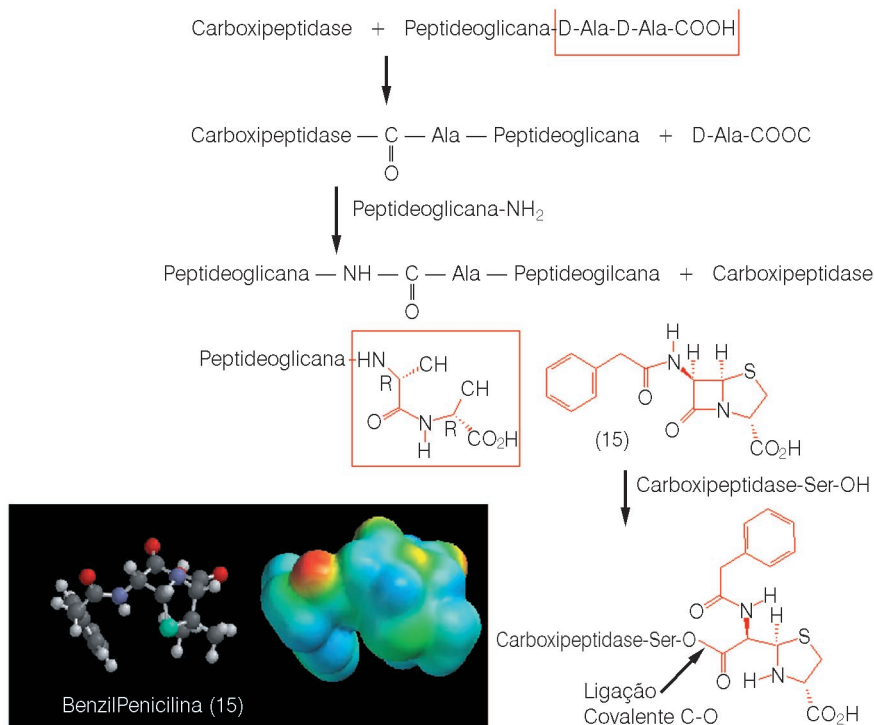


Figura 16: Mecanismo de inibição irreversível da carboxipeptidase bacteriana pela benzilpenicilina (15), via formação de ligação covalente.

propriedades organolépticas expressavam diferentes modos de reconhecimento molecular do ligante pelo sítio receptor localizado nas papilas gustativas, traduzindo sensações distintas.

Entretanto, o sentimento da importância da configuração absoluta na

atividade biológica permaneceu adormecido até a década de 60, quando ocorreu a tragédia decorrente do uso indiscriminado da forma racêmica do sedativo talidomida (17) por gestantes, resultando no nascimento de aproximadamente 12.000 crianças deforma-

das (Barreiro *et al.*, 1997). Posteriormente, o estudo do metabolismo de (17) permitiu evidenciar que o enantiômero (S) era seletivamente oxidado levando à formação de espécies eletrofílicas reativas do tipo areno-óxido, que reagem com nucleófilos bioorgânicos, induzindo teratogenicidade, enquanto o antípoda (R) era responsável pelas propriedades sedativas e analgésicas (Figura 19) (Knoche e Blaschke, 1994).

Este episódio foi o marco de nova era no desenvolvimento de novos fármacos, onde a quiralidade passou a ter destaque e a investigação cuidadosa do comportamento de fármacos quirais (Borman, 1990) ou homoquirais (Ariens, 1993) frente a procesos capazes de influenciar tanto a fase farmacocinética (Wainer, 1993) (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação), quanto a fase farmacodinâmica (Wainer, 1993) (interação fármaco-receptor), como passaram a ser fundamentais antes de sua liberação para uso clínico.

O perfil biológico diferente de substâncias quirais foi pioneiramente racionalizado por Easson e Stedman (1933) (Testa, 1990), que propuseram que o reconhecimento molecular de um ligante, que apresente um simples carbono assimétrico pelo bioreceptor, deveria envolver a participação de pelo menos três pontos. Neste caso, o reconhecimento do antípoda correspondente ao fármaco hipotético pelo mesmo sítio receptor não seria tão eficaz devido à perda de um ou mais pontos de interação complementar. Um exemplo desta aproximação, conhecida como modelo de três pontos de Easson-Stedman (Easson e Stedman, 1933) está ilustrada na Figura 20, considerando o mecanismo de reconhecimento estereoespecífico do propranolol (18) pelos receptores β -adrenérgicos. O enantiômero (S)-(18) é reconhecido por estes receptores através de três principais pontos de interação: a) sítio de interação hidrofóbica, que reconhece o grupamento lipofílico naftila de (18); b) sítio de doador de ligação de hidrogênio, que reconhece o átomo de oxigênio da hidroxila da cadeia lateral de (18); c) sítio de alta densidade eletrônica, que reconhece o grupamento amina da cadeia lateral, através de interações do

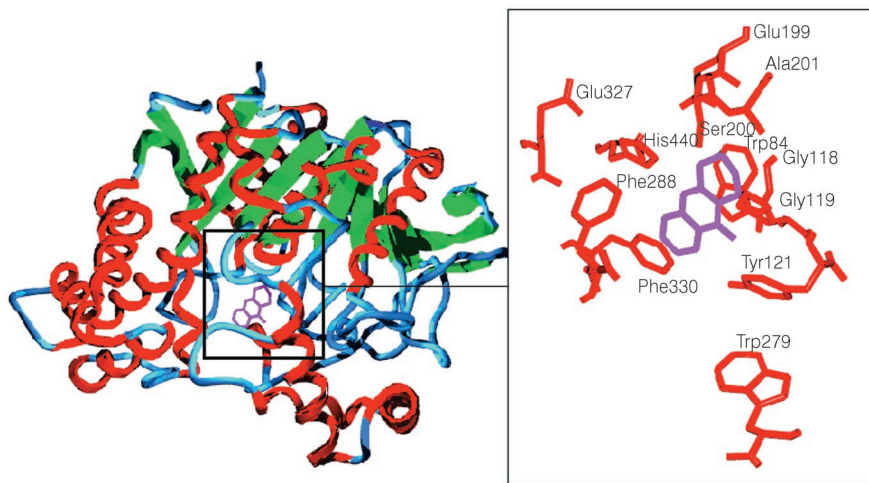


Figura 17: Representação tridimensional do complexo da acetilcolinesterase com o inibidor tacrina (rosa), com destaque para os resíduos de aminoácidos que compõem o sítio receptor (vermelho).

tipo íon-dipolo. Neste caso particular, o enantiômero (R)-(18) apresenta-se praticamente destituído das propriedades β -bloqueadoras terapêuticamente úteis para o tratamento da angina, devido à menor afinidade decorrente da perda do ponto de interação (b), apresentando por sua vez propriedades indesejadas relacionadas à inibição da conversão do hormônio da tireóide tiroxina à triiodotironina.

Assim, segundo as regras de nomenclatura recomendadas pela IUPAC (1996), dizemos que o enantiômero terapêuticamente útil do propranolol, o (S)-(18), que apresenta maior afinidade e potência pelos receptores

β -adrenérgicos, deve ser chamado de 'eutômero', enquanto aquele que apresenta propriedades indesejadas, ou caracteriza-se como um ligante de menor afinidade pelo bioreceptor, o (R)-(18), deve ser chamado de 'distômero'.

As diferenças de atividade intrínseca de fármacos enantioméricos que apresentam idênticas propriedades físico-químicas, excetuando-se o desvio do plano da luz polarizada, é função da natureza quiral dos aminoácidos, componentes da grande maioria de biomacromoléculas, que se caracterizam como alvos terapêuticos "opticamente ativos". Então, a interação entre antípodas do fármaco quiral com receptores quirais, leva à formação de complexos fármaco-receptor diastereoisoméricos que apresentam propriedades físico-químicas e energias diferentes, podendo portanto elicitar respostas biológicas distintas (Barreiro *et al.*, 1997); veja também artigo sobre quiralidade, na p. 32.

Configuração relativa e atividade biológica

De forma análoga, alterações da configuração relativa dos grupamentos farmacofóricos de um ligante alicíclico ou olefínico também podem repercutir diretamente no seu reconhecimento pelo bioreceptor, uma vez

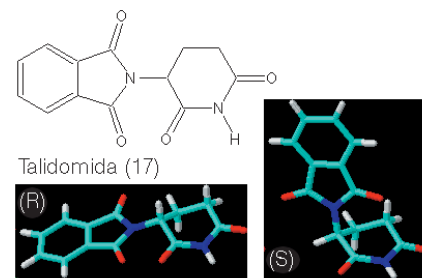
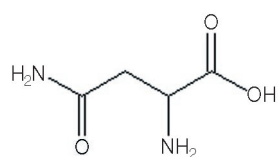


Figura 19: Estereoisômeros da talidomida (17).

que as diferenças de arranjo espacial dos grupos envolvidos nas interações com o sítio receptor implicam em perda de complementaridade e, conseqüentemente, em perda de afinidade e atividade intrínseca, como ilustra a Figura 21 (Foye e Williams, 1995, Gringauz, 1997, Barreiro *et al.*, 1997, Wainer, 1993).

Um exemplo clássico que ilustra a importância da isomeria geométrica na atividade biológica diz respeito ao desenvolvimento do estrogênio sintético *trans*-dietilestilbestrol (19), cuja configuração relativa dos grupamentos para-hidroxifenila mimetiza o arranjo espacial adotado pelas hidroxilas que apresentam caráter farmacofórico para o reconhecimento do ligante natural, *i.e.* hormônio estradiol (20), pelos receptores de estrogênio intracelulares (Figura 22). O estereoisômero *cis* do dietilestilbestrol (21) apresenta distância entre os grupamentos farmacofóricos inferior àquela necessária para o adequado reconhecimento pelo bioreceptor e, conseqüentemente, apresenta atividade estrogênica 14 vezes menos potente que aquela do derivado *trans* correspondente (19) (Figura 22).



Asparagina (16)

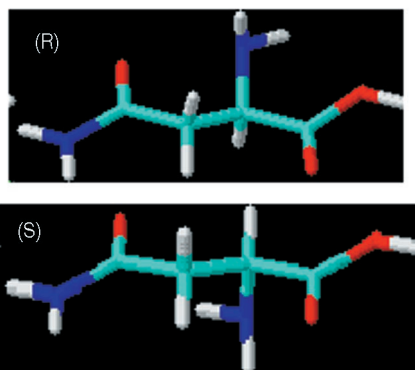


Figura 18: Estereoisômeros da asparagina (16).

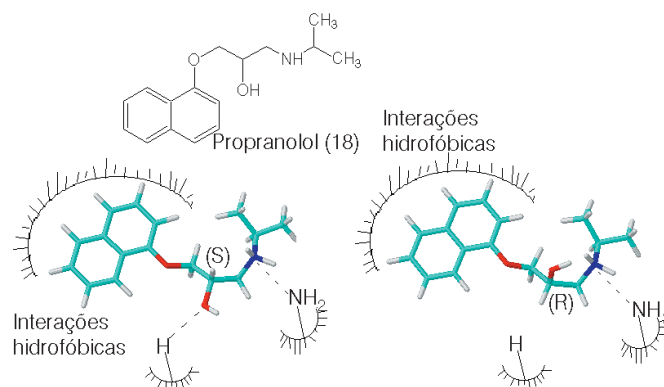


Figura 20: Reconhecimento molecular dos grupamentos farmacofóricos dos enantiômeros do propranolol (18).

Conformação e atividade biológica

As variações de arranjo espacial envolvendo a rotação de ligações covalentes sigma, associadas a um custo energético normalmente inferior a 10 kcal.mol^{-1} , são chamadas 'conformações'. Este tipo particular de estereoisomeria é extremamente relevante para o reconhecimento molecular de uma série de mediadores químicos endógenos como dopamina, serotonina, histamina e acetilcolina, explicando os seus diferentes perfis de atividade biológica dependentes da modulação de diferentes subtipos de receptores, como $D_1/D_2/D_3/D_4/D_5$, $5\text{-HT}_1/5\text{-HT}_2/5\text{-HT}_3$, $H_1/H_2/H_3$ e muscarínicos/nicotínicos, respectivamente (Casy e Dewar, 1993).

A acetilcolina, importante neurotransmissor do sistema nervoso parasimpático, é capaz de sensibilizar dois subtipos de receptores: os receptores muscarínicos predominantemente localizados no sistema nervoso periférico e os receptores nicotínicos localizados predominantemente no sistema nervoso central. Entretanto, os diferentes efeitos biológicos elicitados são decorrentes das interações de diferentes arranjos espaciais dos grupos farmacofóricos da acetilcolina com o sítio receptor correspondente (Foye e Williams, 1995, Casy e Dewar, 1993), isto é, grupo acetato e o grupo amônio quaternário, que podem preferencialmente adotar uma conformação de afastamento máximo, conhecida como antiperiplanar (IUPAC, 1996) ou conformações onde estes grupos apresentam um ângulo de 60°

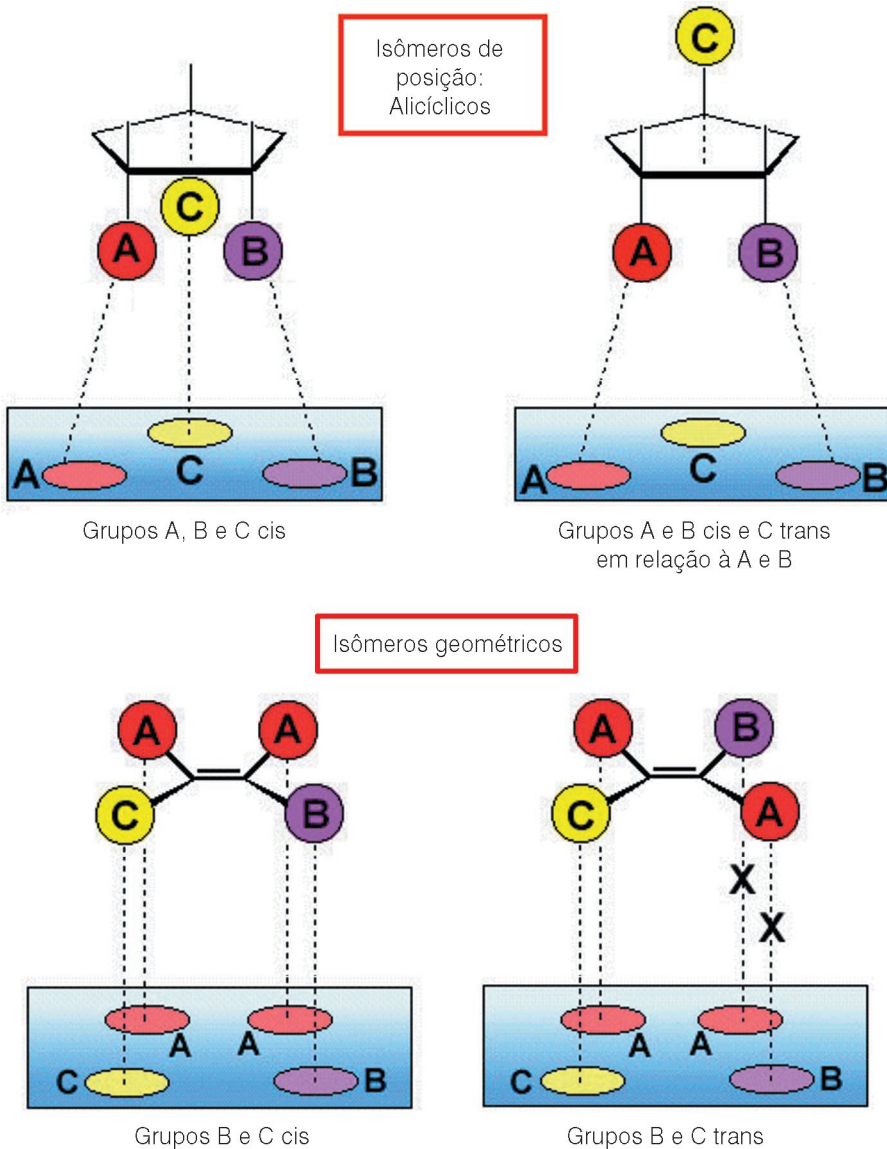


Figura 21: Configuração relativa e o reconhecimento molecular ligante receptor.

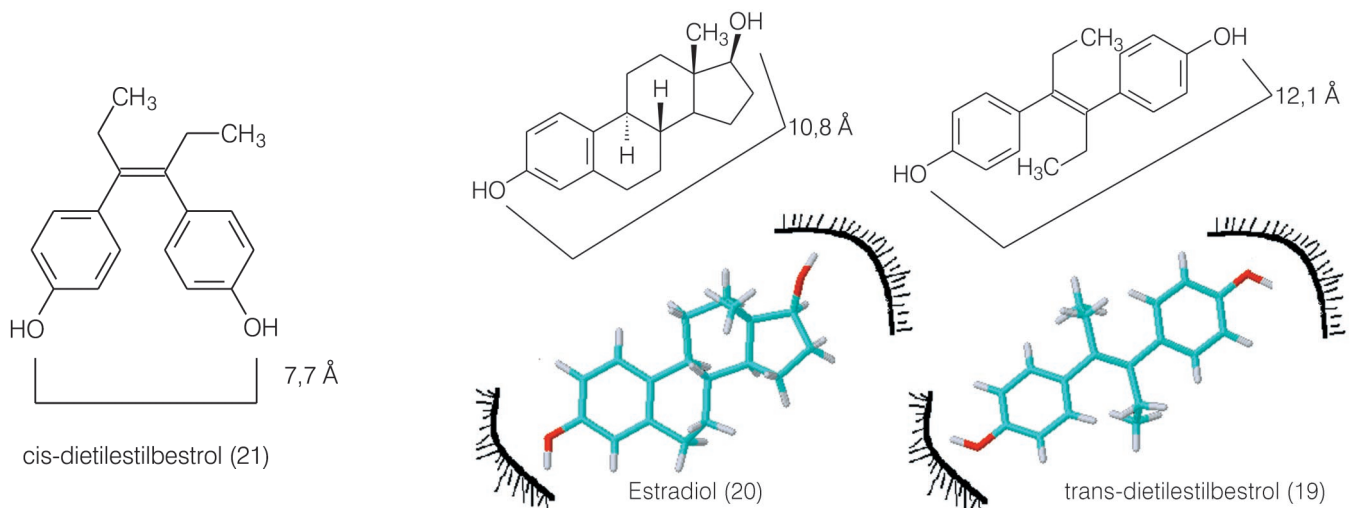


Figura 22: Reconhecimento molecular dos grupos farmacofóricos dos estereoisômeros *trans* e *cis*-dietilestilbestrol (21).

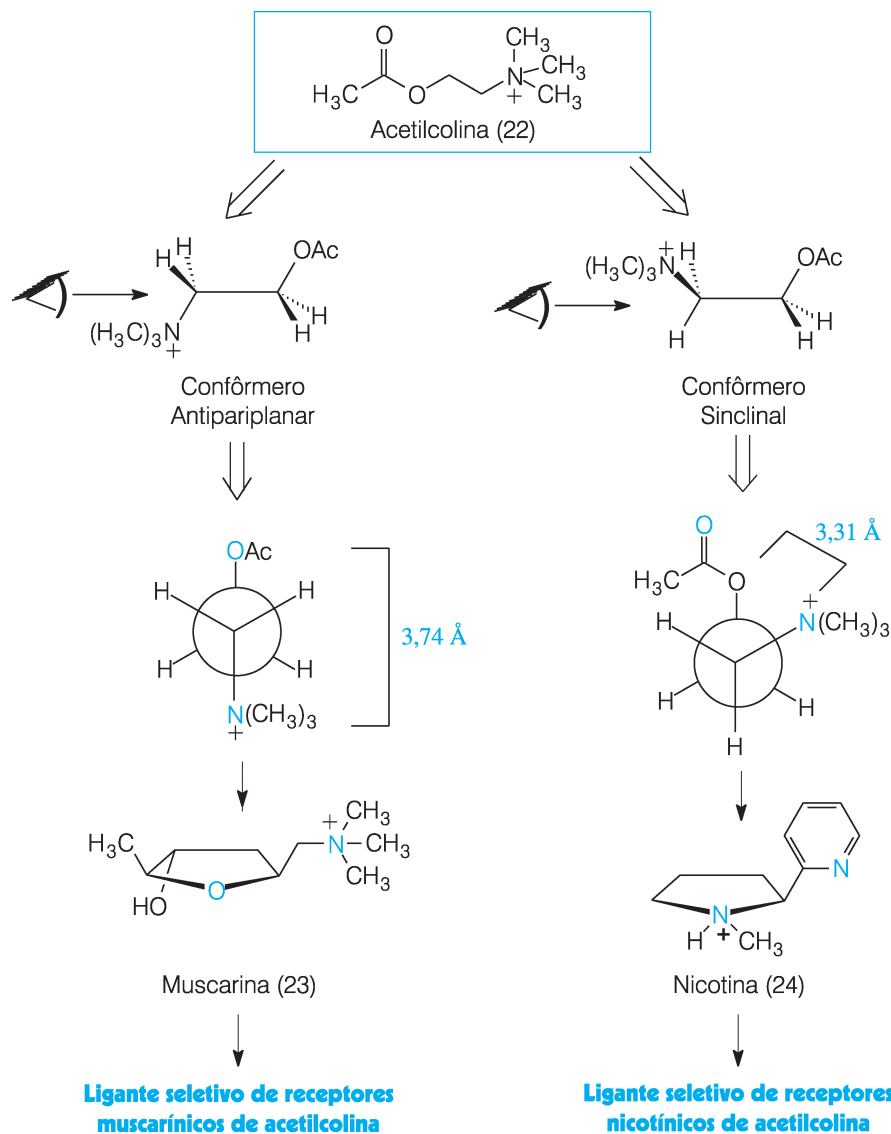


Figura 23: Variações conformacionais da acetilcolina (22) e o reconhecimento molecular seletivo dos grupamentos farmacofóricos pelos receptores muscarínicos e nicotínicos.

entre si, conhecidas como sinclinais (IUPAC, 1996) (Figura 23). O reconhecimento seletivo dos ligantes de origem natural muscarina (23) e nicotina (24) por estes subtipos de receptores, permitiu evidenciar que a conformação antiperiplanar de (22) é responsável pela interação com os receptores muscarínicos, enquanto a conformação sinclinal de (22) é responsável pela interação com o subtipo nicotínico (Foye e Williams, 1995, Casy e Dewar, 1993).

Considerações finais

Os aspectos abordados nesta comunicação destacam a interdisciplinaridade característica da química medicinal e tornam evidentes que a compreensão das razões moleculares

da atividade biológica dependem da completa caracterização das propriedades físico-químico-estruturais da micromolécula que codificam uma mensagem, que será lida após atingir um endereço específico: a biomacromolécula receptora. Acentuaram-se também as propriedades estereoquímicas das moléculas e dos fragmentos moleculares e sua importância sobre a formação de interações entre os ligantes e o sítio receptor.

Agradecimentos

O autor agradece ao Prof. Carlos Rangel Rodrigues (LASSBio - Faculdade de Farmácia - UFRJ) pelo auxílio na confecção da Figura 17.

Carlos Alberto Manssour Fraga (cmfraga@pharma.ufrj.br), farmacêutico formado pela Faculdade de Far-

mácia da UFRJ (1988), mestre (1991) e doutor (1994) em química orgânica pelo Instituto de Química da UFRJ, é professor adjunto da Faculdade de Farmácia da UFRJ (desde 1996) e orientador do programa de pós-graduação em química orgânica do Instituto de Química da UFRJ. Também é pesquisador do LASSBio, atuando na área de química medicinal e síntese orgânica.

Referências bibliográficas

- ARIENS, E.J. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 14, p. 68, 1993.
- BARREIRO, E.J.; FERREIRA, V.F. e COSTA, P.R. *Química Nova*, v. 20, p. 647, 1997.
- BORMAN, S. *Chem Eng. News*, v. 11, 1990.
- CASY, A.F. e DEWAR, G.H. *The steric factor in medicinal chemistry - dissymmetric probes of pharmacological receptors*. Nova Iorque: Plenum Press, 1993.
- EASSON, L.H. e STEDMAN, E. *Biochem. J.*, v. 27, p. 1257, 1933.
- ERICKSON, J.A. e MCLOUGHLIN, J.I. *J. Org. Chem.*, v. 60, p. 1626, 1995.
- FOYE, W.O.; LEMKE, T.L. e WILLIAMS, D.A. *Principles of medicinal chemistry*. Baltimore: Lea & Febiger, 1995.
- GRINGAUZ, A. *Introduction to medicinal chemistry - How drug act and why*. Weinheim: Wiley-VCH, 1997.
- KATO, K.; OHKAWA, S.; TERAOKA, S.; TERASHITA, Z. e NISHIKAWA, K. *J. Med. Chem.*, v. 28, p. 287, 1985.
- KNOCHE, B. e BLASCHKE, G. *Chirality*, v. 6, p. 221, 1994.
- LAGES, A.S.; ROMEIRO, N.C.; FRAGA, C.A.M. e BARREIRO, E.J. *Química Nova*, v. 21, p. 761, 1998.
- LEUNG, D.; ABBENANTE, G. e FAIRLIE, D.P. *J. Med. Chem.*, v. 43, p. 305-341, 2000.
- PIUTTI, A. *Compt. Rend.*, v. 103, p. 134, 1886.
- STOSCHITZKY, K.; LINDNER, W. e KLEIN, W. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 15, p. 102, 1994.
- TAYLOR, J.B. e KENNEWELL, P.D. *Introductory medicinal chemistry*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1981.
- TESTA, B. *Acta Pharm. Nord.*, v. 2, p. 137-144, 1990.
- IUPAC, Comissão de nomenclatura em química orgânica, Seção E: estereoquímica (recomendações 1996). *Pure Appl. Chem.*, v. 68, p. 2193-2222, 1996.
- WAINER, I. *Drug stereochemistry - analytical methods and pharmacology*. Nova Iorque: Marcel Dekker, 1993.
- WERMUTH, C.G. *The practice of medicinal chemistry*. London: Academic Press, 1996.
- WERMUTH, C.G.; GANELLIN, C.R.; LINDBERG, P. e MITSCHER, L.A. *Pure Appl. Chem.*, v. 70, p. 1129, 1998.
- WOLFF, M.E. *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1995.