

Investigação Conformacional da Estrutura com Atividade Anti-HCV da Ribavirina e da Viramidina.

Leandro Scorsin (PG)*, Barbara Celânia Fiorin (PQ), Taíssa A. Costin (PG), lpscorsin@gmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada – Mestrado.
Av. Gal Carlos Cavalcanti, 4748, Campus Universitário de Uvaranas, Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Pós-Graduação – CIPP. CEP: 84030-900 - Ponta Grossa - Paraná – Brasil.

Palavras Chave: Análise conformacional, Cálculos teóricos, Ribavirina, Viramidina.

Introdução

A Ribavirina (Figura 1a) é um composto análogo a Guanosina e possui larga aplicação em atividades antivirais contra vários DNA ou RNA vírus. Na célula humana, a Ribavirina é fosforilada formando um metabólito que inibe uma enzima envolvida na síntese da Guanosina trifosfato (GTP). Essa enzima é necessária para a replicação do RNA viral, afetando diretamente seu crescimento¹.

Recentemente, foram efetuados testes para tratamento do vírus da hepatite com uma nova droga, a Viramidina (Figura 1b). Sua estrutura é semelhante a da Ribavirina, porém existe uma mudança no grupo carboxiamida, pois a carbonila é substituída por um grupo C=NH. A Viramidina mostrou uma ação menos danosa e pouco difundida no organismo quando comparada a Ribavirina².

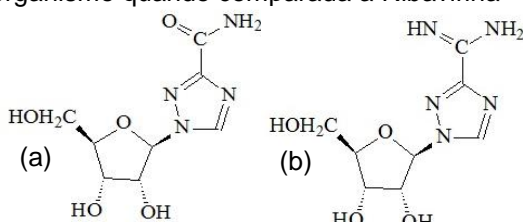


Figura 1. (a) Ribavirina e (b) Viramidina.

Com vistas a estas informações, o objetivo geral do trabalho é a análise conformacional dos fármacos Ribavirina e Viramidina de forma teórica.

Resultados e Discussão

Utilizando o conjunto de programas Gaussian³, realizou-se uma sequência de scans analisando dois ângulos diedros de cada estrutura. Sendo assim foram construídas duas superfícies de energia potencial (SEP) com nível de teoria HF/6-311G (Figura 2).

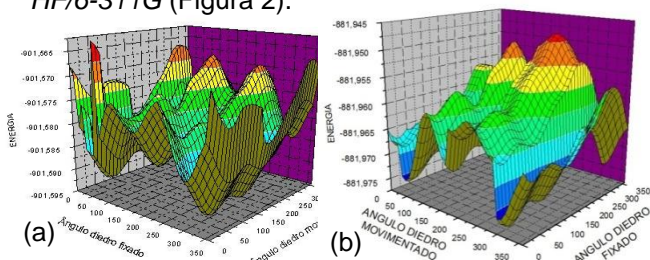


Figura 2. SEPs da (a) Ribavirina e da (b) Viramidina.

As conformações presentes nos pontos de mínimo de energia foram otimizadas em fase isolada e em meio aquoso realizou-se o cálculo de *single-point* segundo o modelo do contínuo polarizável, com nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ (Tabela 1).

Tabela 1. Populações em fase isolada (FI), meio aquoso (MA) e momento de dipolo (μ).

Conformações	%FI	μ (D)	%MA
Ribavirina 1	97,91	5,94	14,95
Ribavirina 2	2,09	7,43	85,05
Viramidina 1	97,43	4,85	0,82
Viramidina 2	2,57	7,49	99,18

Em fase isolada as conformações 1 são favorecidas, devido as ligações de hidrogênio intramoleculares, demonstradas pelos mapas de potencial eletrostático (MPE). Em meio aquoso as conformações 2, que tem maior momento de dipolo, são favorecidas devido a polaridade do meio.

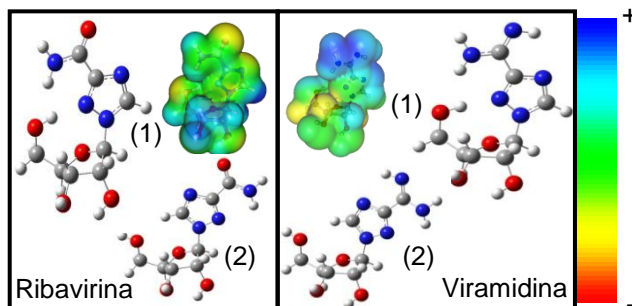


Figura 3. Conformações Majoritárias e MPEs.

Conclusões

Os conformêros que apresentaram maior população em fase isolada demonstram estabilidade frente a ligações de hidrogênio intramoleculares (conformações 1). Em meio aquoso inverteu-se as populações devido a polaridade da água favorecer a conformação 2, que tem maior momento de dipolo.

Agradecimentos

Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro.

¹ Bougie I; Bisailon, M. The Journal of Biological Chemistry, **2003**, 278, 52471.

² Tan, S. et al. Nature Reviews Publishing Group, **2002**, 1, 867-881.

³ Frisch, M. J. et al. Gaussian 03, Revision C., Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2004**.