

# Estudo de equilíbrio de possíveis ligantes inibidores da enzima integrase com o íon Mg(II).

Suéli Bonafim<sup>1</sup> (IC)\*, Bruno Szpoganicz<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, CEP 88040-900, Florianópolis-SC.

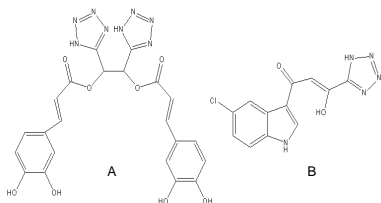
\* su.bonafim@hotmail.com

Palavras Chave: Equilíbrio de coordenação, Magnésio(II), ligantes, integrase.

## Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença do sistema imunológico humano causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O surgimento de novos agentes anti-HIV tem permitido avanços sem precedentes no combate a este vírus. Uma das formas destes fármacos atuarem é como inibidores da enzima integrase, presente no vírus<sup>1</sup>, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas células infectadas com HIV.

Dentre os inibidores da integrase recentemente desenvolvidos, os compostos ácidos, -dicetônicos foram validados como potentes inibidores desta enzima.<sup>2</sup>



**Figura 1.** Ligantes estudados neste projeto. Ligante A: CG-I-83D (2E,2'E)-1,2-di(1H-tetrazol-5-il)etano-1,2-diil bis(3-(3,4-diidroxifenil)acrilato). Ligante B: 5-CITEP (Z)-1-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-hidroxi-3-(1H-tetrazol-5-il)prop-2-en-1-ona

## Resultados e Discussão

Os ligantes utilizados nos estudos de equilíbrio foram sintetizados pelo grupo do professor Manfred Reinecke, da Texas Christian University. As titulações foram realizadas em um titulador automático da Metrohm modelo Titrino Plus 848 calibrado. Uma solução diluída KOH isento de CO<sub>2</sub> 0,1 mol.L<sup>-1</sup> foi utilizada como titulante. Os experimentos foram realizados em um sistema etanol/água 70:30 e KCl 0,100 mol.L<sup>-1</sup> a 25 °C. As medidas foram feitas com os ligantes na ausência e na presença do íon Mg(II) na proporção 1:1 metal:ligante. Todos os estudos foram realizados em atmosfera inerte sob fluxo constante de argônio. As constantes de protonação do ligante e as constantes de estabilidade do complexo foram determinadas com o Programa BEST7.

As constantes de equilíbrio referentes às protonações dos ligantes e dos complexos metálicos são mostradas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

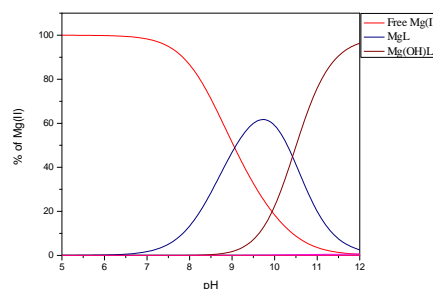
**Tabela 1.** Valores de Log K das constantes de equilíbrio dos ligantes.

LIGANTE	HL	H <sub>2</sub> L	H <sub>3</sub> L	H <sub>4</sub> L
5-CITEP	11.45	3.49	-	-
CG-I-83D	9.66	8.82	4.33	2.84

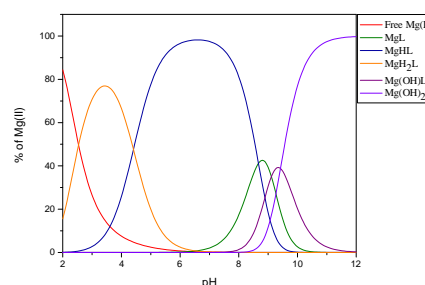
**Tabela 2.** Valores de Log K das constantes de equilíbrio dos complexos metálicos.

LIGANTE	MgL	Mg(OH)L	MgHL	MgH <sub>2</sub> L
5-CITEP	6.00	-10.42	-	-
CG-I-83D	11.27	-9.11	8.67	4.4

Nas a curva de distribuição das espécies (Figura 2, 3 e 4) a curva em vermelho representa o metal livre em solução, portanto, nota-se facilmente quais ligantes complexam melhor o íon Mg(II).



**Figura 2.** Curva de distribuição do sistema Mg(II)-5-CITEP.



**Figura 3.** Curva de distribuição do sistema Mg(II)-CG-I-83D.

De acordo com as constantes de equilíbrio calculadas, é possível notar a formação dos complexos de cada ligante com o íon Mg(II). No entanto, o metal coordena-se mais fortemente com o ligante CG-I-83D, como é possível notar no diagrama de espécies em que há menos metal livre em solução.

## Conclusões

A partir dos dados potenciométricos conclui-se que o Mg(II) interage efetivamente tanto com o ligante 5-CITEP como com o CG-I-83D, porém, a formação do complexo com este último é mais efetiva em toda faixa de pH.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à UFSC e ao CNPq.

<sup>1</sup>YOUNG, S. D.; *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* 2001, v.4, p.402.

<sup>2</sup>BILLICH, A. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, v.4, p.2066209.