

MODELAGEM MOLECULAR DE UMA NOVA CLASSE DE TETRACICLINAS COM POTENCIAL ANTIBIÓTICO

SILVA, Juliana Moreira¹; MARCIAL, Bruna Luana²

¹ Estudante de Iniciação Científica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Morrinhos - GO. silvajm@outlook.com.br, ² Orientadora – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Morrinhos - GO. bruna.marcial@ifgoiano.edu.br;

RESUMO: As tetraciclínas (TCs) constituem uma classe de antibióticos com propriedades farmacológicas e farmacocinéticas bem definidas. Ao longo dos anos Novas Tetraciclínas (NTCs) foram sintetizadas com intuito de superar a resistência adquirida às primeiras TCs. Entre as NTCs destacam-se as pentaciclínas, derivados que apresentam um anel E fundido de forma linear ao anel D da TC, que mostram grande potencial em testes *in vitro* e *in vivo*, além de promissora biodisponibilidade oral. Neste trabalho aplicou-se métodos quânticos para calcular propriedades estruturais e termodinâmicas de diferentes pentaciclínas, visando contribuir para o desenvolvimento de NTCs com maior potencial terapêutico. Um total de 40 moléculas foram otimizadas e suas frequências calculadas no nível de teoria DFT/6-31G(d) em fase gasosa. As análises estruturais e energéticas revelam que modificações específicas nas posições C7 e C10, como F, Cl, CH₃O ou N(CH₃)₂ estabilizam as pentaciclínas, como previsto experimentalmente.

Palavras-chave: Tetraciclínas, Cálculos Teóricos, Antibióticos.

INTRODUÇÃO

As tetraciclínas (TCs) constituem uma família de antibióticos com amplo espectro de atividade antibacteriana, atuando principalmente na inibição da síntese proteica (NELSON et al., 2001). Estes compostos foram inicialmente isolados a partir de espécies de *streptomyces*, sendo posteriormente desenvolvidos derivados semissintéticos e sintéticos cujas principais diferenças estão relacionadas à farmacocinética e a toxicidade envolvida com o processo de ação do fármaco (NELSON et al., 2001). Ao longo dos anos as TCs veem sendo modificadas para apresentarem novas propriedades. Dentro os análogos mais potentes destacam-se as gliciciclínas, especialmente a tigeciclina, antibiótico de primeira escolha (MAIA et al., 2010). Mais recentemente pesquisadores tem sintetizado novas TCs (NTCs) propondo modificações principalmente nas posições C7, C8 e C9 do anel D, levando ao desenvolvimento de análogos importantes como as pentaciclínas (Fig. 1) (SUN et al., 2011.)

As pentaciclínas são derivados sintéticos resultado da adição de um novo anel E fundido de forma linear às posições C8 e C9 do anel D, que só foi possível graças aos avanços das técnicas de síntese orgânica (SUN et al., 2011). A adição do novo anel não só dá origem a um novo composto, mas também apresenta locais de derivação adicional, que, com modificações ideais e padronizadas tem o potencial para definir novos análogos da tetraciclina, que poderão ser capazes

de superar a resistência adquirida e ter propriedades farmacocinéticas melhoradas, tais como a biodisponibilidade oral. Levando em consideração o mecanismo de ação das tetraciclínas e de seus derivados, a proposta do presente trabalho foi aplicar métodos quânticos para calcular propriedades estruturais e termodinâmicas das pentaciclínas relacionando-os com o potencial antibacteriano das drogas. Visando contribuir para o desenvolvimento de análogos das TCs com maior potencial terapêutico no tratamento de bactérias resistentes aos antibióticos disponíveis atualmente no mercado.

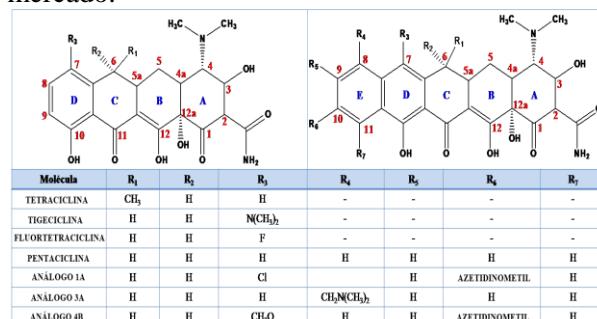


Figura 1: Tetraciclina e Pentaciclina com alguns de seus derivados

MATERIAL E MÉTODOS

Após uma intensa revisão na literatura (SUN et al., 2011) um grupo de 40 moléculas análogas da pentaciclina foi selecionado. As moléculas foram avaliadas tendo em vista a atividade antibacteriana e variações sistemáticas nas posições C7, C8, C9 e C10 (Fig. 1) que originou os grupos de acor-

do com os substituintes: Grupo 1 - substituição em C7; Grupo 2 - em C10; Grupo 3 - em C8 e C9 e Grupo 4 - substituição em C7 e C10. Todas as moléculas foram otimizadas e caracterizadas como mínimo na superfície de energia potencial (SEP) usando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com o funcional B3LYP e o conjunto de funções de bases 6-31G(d) em fase gasosa. Cálculos de frequência foram realizados para garantir a ausência de frequências imaginárias e posterior obtenção de parâmetros termodinâmicos. A otimização das estruturas foi realizada com o programa Gaussian09 (FRISCH et al., 2004) disponibilizado pelo NEQC da UFJF.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira análise realizada com as pentaciclínas foi estrutural, isso porque as tetraciclínas podem adotar diferentes formas conformacionais de acordo com o solvente e o pH do meio e esta flexibilidade conformacional pode influenciar diretamente na atividade biológica das TCs. O valor do ângulo diedro (ω_1) formado pelos átomos de O12a-C12a-C4a-H4a (Fig. 1) define se a conformação é estendida (EXT, $\omega_1 = 50^\circ$ a 60°) ou dobrada (FLD, $\omega_1 = -60^\circ$) (SANTOS et al., 2006). Para os quatro grupos de pentaciclínas estudados ω_1 ficou em torno de 23° , o que sugere uma conformação intermediária, uma vez que ω_1 não atingiu valores negativos, e estão distantes dos valores experimentais para a conformação estendida (50 - 60°). A presença do quinto anel na pentaciclina e as modificações nas posições C7 e C10 provocam uma alteração na atividade antibacteriana desses análogos em comparação com a Tigeciclina. A análise estrutural sugere que a simples presença do anel E já é suficiente para conduzir a uma alteração na conformação das moléculas, haja vista que os valores experimentais (SANTOS, et al., 2006) de ω_1 para o derivado AHTC é de $56,2^\circ$ e os valores calculados para a pentaciclina foi de $23,0^\circ$.

Para avaliar a estabilidade dos compostos uma análise energética foi realizada. Os valores da energia relativa ($\Delta\Delta E$) foram calculados tomando a molécula mais estável de cada grupo como referência. Os valores obtidos para os grupos 1, 3 e 4 foram plotados e são ilustrados na Figuras 2.

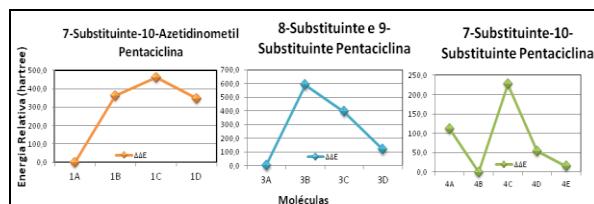


Figura 2: Energia relativa ($\Delta\Delta E$) calculada no nível B3LYP/6-31G(d) para os análogos da Pentaciclina.

A partir das curvas de energia relativa dos compostos foi possível observar que os análogos mais estáveis de cada grupo são: o 1A(7-Cl-10-Azetidinometil), 2D(10-2CH₃NCH₂), o 3A(8-CH₂N(CH₃)₂ e no grupo 4 o análogo 7-Metoxy-10-Azetidinometil Pentaciclina seguido pelo 7-F-Azetidinometil Pentaciclina, que é apenas 15 hartree menos estável. Em comparação com dados experimentais (SUN et al., 2011) é possível observar que as moléculas mais estáveis nos cálculos teóricos são também as que apresentam melhor potencial antibiótico.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos após análise estrutural e energética das pentaciclínas revelam que modificações específicas nas posições C7 e C10, quando se tem Flúor, Cloro, CH₃O ou (NH₃)₂ estabilizam as pentaciclínas. Experimentalmente estes análogos apresentam potencial antibacteriano considerável em organismos resistentes a antibióticos anteriores. Sendo, portanto, de grande relevância a investigação a nível molecular das interações desses compostos com alvos moleculares conhecidos das TCs. Baseados nos resultados obtidos até o momento as pentaciclínas caracterizadas como mais estáveis foram selecionados para na etapa seguinte interagirem com íons metálicos.

AGRADECIMENTOS
PIBIC-IFGoiano, CAPES e NEQC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FRISCH, M. J., G. W. TRUCKS, et al. Gaussian 03, CT: Gaussian Inc, Wallingford, 2009.
 MAIA, E. C. P.; SILVA, P.P.; ALMEIDA, W. B.; SANTOS, H. F.; MARCIAL, B.L.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Tetraciclinas e glicilciclinas: uma visão geral. *Química Nova* v.33 n.3, 2010.
 NELSON, M., W. HILLEN, et al. Tetracyclines in Biology. *Chemistry and Medicine*. Boston, Birkhäuser. 2001.
 SANTOS, H. F.; MARCIAL, B. L. et al. Structure and Properties of the 5a,6anhydrotetracycline platinum (II) dichloride complex: A theoretical ab initio study. *Journal of Inorganic Biochemistry*. v.100, p. 15-94-1605, 2006.
 SUN, C.; HUNT, D. K.; CLARK, R. B.; LOFLAND, D.; O'BRIEN, W. I.; PLAMONDON, L.; XIAO, X. Y. Synthesis and Antibacterial Activity of Pentacyclines: A Novel Class of Tetracycline Analog. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 54, p. 3704-3731, 2011.