

Estudo Químico Quântico dos inibidores de β -lactamase em uso clínico e dos isômeros inativos do Ácido Clavulânico.

*Ana Claudia G. Malpass¹(PQ), Edson B. Costa²(PG), Marlei Barboza¹(PQ), Milan Trsic²(PQ)
acgmalpass@yahoo.com.br

¹ Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de São Carlos.

² Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo.

Palavras Chave: inibidores de β -lactamase, orbitais moleculares de fronteira, dureza molecular, hiperpolarizabilidade.

Introdução

O Ácido Clavulânico (AC) é um antibiótico β -lactâmico constituído por um anel β -lactâmico condensado a um anel oxazolidina. Este é um poderoso inibidor de enzimas β -lactamases produzidas por bactérias resistentes às penicilinas e cefalosporinas e possui uma estrutura básica clavam e uma estereoquímica característica 2*R*, 5*R*. Também são conhecidos outros dois compostos inibidores de β -lactamases, o Sulbactamo (S) e o Tazobactamo (T), porém de origem sintética, que são estruturalmente parecidos.

A clivagem da ligação lactama dos antibióticos β -lactâmicos é um mecanismo de defesa bacteriano produzido por enzimas β -lactamases. Por isso os medicamentos disponíveis no mercado contêm uma combinação de um antibiótico β -lactâmico de amplo espectro e de um inibidor de β -lactamases.

Os 3 compostos podem ser encontrados em formulações disponíveis comercialmente: Clavulin® (AC/Amoxicilina), Timentin (AC/Ticarcilina), Unasyn (S/Ampicilina) e Zosyn (T/Piperacilina).

Curioso é o fato de outros 3 isômeros do AC serem produzidos pela mesma rota, mas não apresentarem atividade biológica. Estes compostos são considerados produtos não desejáveis pela indústria farmacêutica, uma vez que prejudicam o processo de isolamento e purificação do AC.

Resultados e Discussão

Neste estudo foi utilizado o método *ab initio* HF para o estudo dos inibidores de β -lactamases AC, T, S e dos isômeros inativos do AC. Os cálculos foram realizados utilizando-se o programa GAUSSIAN 03.

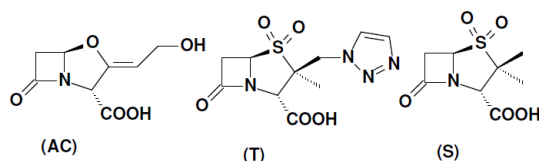


Figura 1. Inibidores de β -lactamases AC, T, S e isômeros inativos do AC.

As propriedades estudadas foram selecionadas a partir do mecanismo de ação dos compostos. Analisando-se este se observa que ocorre um ataque nucleofílico e com isso há um ganho de elétrons por parte dos compostos estudados. Desta

forma, as propriedades selecionadas foram os orbitais moleculares de fronteira não ocupados (LUMOs), o $GAP_{HOMO-LUMO}$, a hiperpolarizabilidade (β) e a dureza molecular (η).

Através da análise das propriedades, observa-se que o AC apresenta o menor valor de GAP , seguido pelo T e esse pelo S. Essa propriedade apresenta correlação com a atividade biológica dos compostos e demonstra que AC é o composto mais reativo.

Analisando-se a dureza molecular (η) dos inibidores de β -lactamases também se observa significativa correlação desta propriedade com a atividade biológica dos compostos, uma vez que o AC apresenta o menor valor de η seguido pelo T e esse pelo S, o que demonstra maior reatividade molecular para o AC.

A hiperpolarizabilidade (β) corrobora com as demais propriedades estudadas e correlaciona-se com a atividade biológica apresentada pelos compostos. Neste caso, o AC apresenta o maior valor de β , seguido pelo T e esse pelo S, o que demonstra maior habilidade do AC em receber elétrons.

Em relação aos isômeros inativos do AC, as mesmas propriedades estudadas para os inibidores de β -lactamases foram calculadas. A análise destas propriedades demonstra que não há nenhuma diferença significativa do valor destas comparando-se com o AC (ativo). Com exceção da forma dos LUMOs dos isômeros inativos, não há nenhum fator eletrônico que explique a falta de atividade biológica destes compostos. Observa-se apenas que a estereoquímica destes compostos deve comprometer a entrada e a interação/ligação destes compostos no sítio ativo da enzima.

Conclusões

A partir deste estudo pode-se concluir que os orbitais de fronteira não ocupados, a hiperpolarizabilidade e a dureza molecular apresentam estreita relação com a atividade biológica apresentada pelos compostos. Além disso, conclui-se que não há nenhum fator eletrônico que explique a falta de atividade biológica destes compostos, tratando-se de mais um exemplo de estereoespecificidade.

Agradecimentos

FAPESP (02/00512-7, 04/00124-2, 05/55079-4 e 06/59474-8), CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.