

Catalisador de Jacobsen como Modelo Biomimético do Citocromo P450 na Oxidação do Antibiótico Monensina A

Bruno A. Rocha¹ (PG)*, Anderson R. M. de Oliveira¹ (PQ), Valéria P. Barros (PQ)², Ana P. F. Peti¹ (PG), Luiz A. B. de Moraes¹ (PQ), Norberto P. Lopes² (PQ), Marilda D. Assis¹ (PQ).

e-mail: brunogno@fcfrp.usp.br

¹ Departamento de Química, FFCLRP/USP, Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14.040-901, Ribeirão Preto - SP.

² Departamento de Física e Química, FCFRP/USP, Av. Café, S/N, CEP 14.040-903, Ribeirão Preto - SP.

Palavras Chave: Monensina A, Catalisador de Jacobsen, Metabolismo *in vitro*, Modelo biomimético.

Introdução

O citocromo P450 constitui um grupo de heme enzimas que catalisam diversas reações de metabolismo de xenobióticos tais como epoxidação, hidroxilação e outras oxidações [1].

A monensina A (Fig. 1) é um importante antibiótico ionóforo poliéter empregado em aplicações veterinárias no Brasil e no mundo contra coccidiose [2]. A necessidade de conhecer a ação deste e seus metabólitos nos organismos e os riscos associados a estes despertam interesse por estudos mais detalhados sobre seu metabolismo. Estas questões levam à necessidade de modelos que simulem o metabolismo deste, para compreensão da formação de seus metabólitos bem como de seu mecanismo de ação, toxicidade e farmacocinética [2].

O objetivo deste trabalho é avaliar a ação do catalisador de Jacobsen (cloreto de (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terbutilsalicideno)-1,2-cicloexanodiaminamanganêsIII) como modelo biomimético do citocromo P450 na oxidação da monensina A utilizando diferentes condições reacionais e comparar os produtos de reação com os metabólitos obtidos *in vivo* (fig 1, M1-M8).

Resultados e Discussão

As reações de oxidação da monensina foram realizadas nas seguintes condições: razão molar catalisador : oxidante : substrato de 1:20:20, utilizando-se 0,3 mM : 6 mM : 6 mM, acetonitrila como solvente, sob agitação magnética e utilizando-se os seguintes oxidantes: *m*-CPBA, PhIO (iodozilbenzeno), H₂O₂ e *tert*-butil hidroperóxido (TBP). Nestas condições não se observou a formação de produtos nas reações controle (ausência de catalisador). As reações biomiméticas da monensina A foram analisadas por cromatografia em camada delgada utilizando CHCl₃:MeOH 93:07. Após eluição da fase móvel as placas foram reveladas com vanilina sulfúrica 1%, possibilitando a visualização dos produtos de oxidação. Foi desenvolvido um método de análise dos produtos por LC/MS viabilizando a análise qualitativa dos metabólitos formados. Os resultados estão mostrados na Tabela 1.

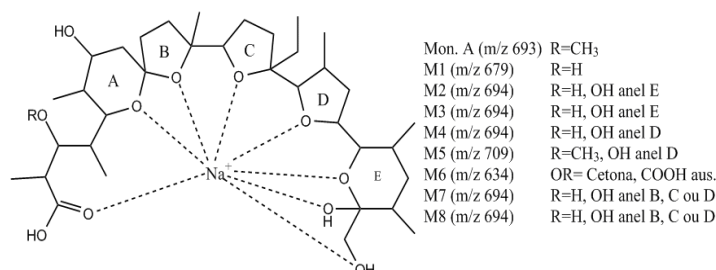


Figura 1. Estrutura da monensina A e dos metabólitos encontrados *in vivo* [2]. (m/z/ESI).

Tabela 1. Produtos de oxidação das reações biomiméticas empregando diferentes oxidantes.

Oxidantes	m/z					
	679	693	707	709	707	661
mCPBA		x		x	x	x
PhIO	x	x	x		x	
H₂O₂		x			x	
TPB		x	x		x	

A Tabela 1 mostra a formação de produtos provenientes de hidroxilação (m/z 709), epoxidação (m/z 707), desmetilação (m/z 679) e desmetilação somada a hidroxilação (m/z 693). Para elucidação dos metabólitos encontrados e comparação do método *in vitro* com o metabolismo *in vivo* estão sendo desenvolvidos estudos envolvendo espectrometria de massas sequencial MS/MS.

Conclusões

O catalisador de Jacobsen foi eficiente na oxidação da monensina por diferentes oxidantes, levando à formação de diferentes metabólitos. A elucidação dos produtos poderá comprovar que este catalisador é uma alternativa como modelo biomimético do citocromo P450.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq

¹ Montellano, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 932.

² Kiehl, D. E.; Julian, R. K.; Kennington, A. S. *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* **1998**, *12*, 903.