

NOVIDADE CIENTÍFICA

Mecanismo de Ação das Drogas Lucantona e Hicantona aos Níveis Molecular e Eletrônico

Andrejus Korolkovas*, Alberto Nicodemo Senapeschi**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, S.P. - Brasil
e Depto. de Química, Fundação Univ. Federal de S. Carlos, S. Carlos,
S.P. - Brasil

(Recebido em 15/08/78)

Duas drogas pertencentes ao grupo das tioxantonas vêm sendo usadas como agentes esquistossomicidas: a lucantona, mais ativa contra o *Schistosoma haematobium*, e a hicantona, mais ativa contra o *Schistosoma mansoni*. A elucidação do mecanismo de ação dessas duas drogas tem merecido especial atenção dos farmacologistas. Procurou-se, neste trabalho, estabelecer, à luz da farmacologia quântica, um modelo mecânico-quântico para explicar o modo de ação delas aos níveis molecular e eletrônico¹.

Os cálculos foram realizados nos computadores Burroughs B. 6700 e HP 2100. Foram utilizados métodos semi-empíricos de cálculo de orbitais moleculares, a saber: PCILO diferencial, técnica ômega e teoria estendida de Hückel (EHT).

Os métodos de orbital molecular têm sido largamente usados para calcular vários índices de interesse químico e farmacológico. Em farmacologia quântica, dois índices são frequentemente utilizados: HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e LEMO (Lowest Empty Molecular Orbital), que indicam as capacidades eletrodoadoras e electroceptoras, respectivamente. Outro parâmetro físico-químico importante na elucidação do modo de ação é a medida da densidade eletrônica e, conseqüentemente, da carga líquida sobre um determinado átomo na molécula.

Os valores das energias do HOMO e LEMO para o par de bases guanina-citosina do DNA são +0,487 e -0,592 β , respectivamente. Em outras palavras, as bases paralelas do DNA, especialmente o par guanina-citosina, são eletrodoadoras. Por outro lado, os valores desses dois índices energéticos nas duas moléculas indicam que elas são aceptoras de elétrons, sendo este caráter mais pronunciado na hicantona (Tabela 1).

Quanto aos valores das cargas líquidas, nas moléculas protonizadas apenas no átomo de nitrogênio terminal, os resultados mostram que este átomo é quase neutro. No entanto, o grupo ao redor do mesmo, como um todo, tem car-

ga positiva marcante (+1,264 para a lucantona e +1,275 para a hicantona). O mesmo ocorre nas moléculas com os átomos de nitrogênio protonizados: para o átomo de nitrogênio ligado ao anel tricíclico, o grupo ao seu redor, como um todo, tem carga positiva de +0,644 para a lucantona e +0,653 para a hicantona; para o átomo de nitrogênio terminal, quando protonizado, a carga ao redor dele é +1,287 para a lucantona e +1,294 para a hicantona.

Os resultados obtidos permitem supor que ocorra ligação eletrostática dos dois átomos de nitrogênio protonizados aos grupos fosfatos negativos da espinha dorsal do DNA. Os resultados dos HOMOs e dos LEMOs obtidos corroboram, ainda, para explicar os fenômenos de transferência de carga na intercalação dessas moléculas com o DNA.

As duas hipóteses aventadas mostram que as drogas se intercalam entre o par de bases guanina-citosina do DNA por um processo de transferência de carga. Na primeira hipótese, protonizar-se-ia apenas o átomo eletrostaticamente a um grupo fosfato negativo do DNA (Fig. 1). Na segunda hipótese, os dois átomos de nitrogênio estariam protonizados e ligados eletrostaticamente a dois grupos fosfatos do mesmo cordão do DNA (Fig. 2).

Os dois modelos propostos baseados nos dados teóricos concordam com observações experimentais citadas na literatura^{2,3}.

A hidroxilação do grupo metil da lucantona, transformando-a na molécula de hicantona, mais ativa e de melhor tolerância, também pode ser analisada em função dos parâmetros determinados: o caráter aceptor é mais pronunciado na molécula de hicantona e as cargas líquidas positivas ao redor dos átomos de nitrogênio, como um todo, também são mais acentuadas na droga hidroximetilada.

* Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

** Departamento de Química
Fundação Universidade Federal de São Carlos
13.560 - São Carlos - SP.

FORMAS	HOMO		LEMO	
	lucantona	hicantona	lucantona	hicantona
Neutra	+0,555	+0,279	-0,101	-0,082
Protonizada no N terminal	+0,557	+0,553	-0,324	-0,124
Protonizada em ambos os N	+0,461	+0,495	-0,021	-0,010

Tabela 1 - Valores de HOMO e LEMO, em unidades β , nas três formas estudadas da lucantona e hicantona.

¹ A. Korolkovas, A.N. Senapeschi, Eur. J. Med. Chem., 13(2), 106 (1978).

² E. Hirschberg, "Thioxanthenones: Miracil D and Hycanthone" in J.W. Corcoran and F.E. Hahn, Eds., Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents, Springer, Berlin, 1975, pp. 274-303.

³ R.A. Carchman, E. Hirschberg, I.B. Weinstein, Biochem. Biophys. Acta, 179, 158 (1969).

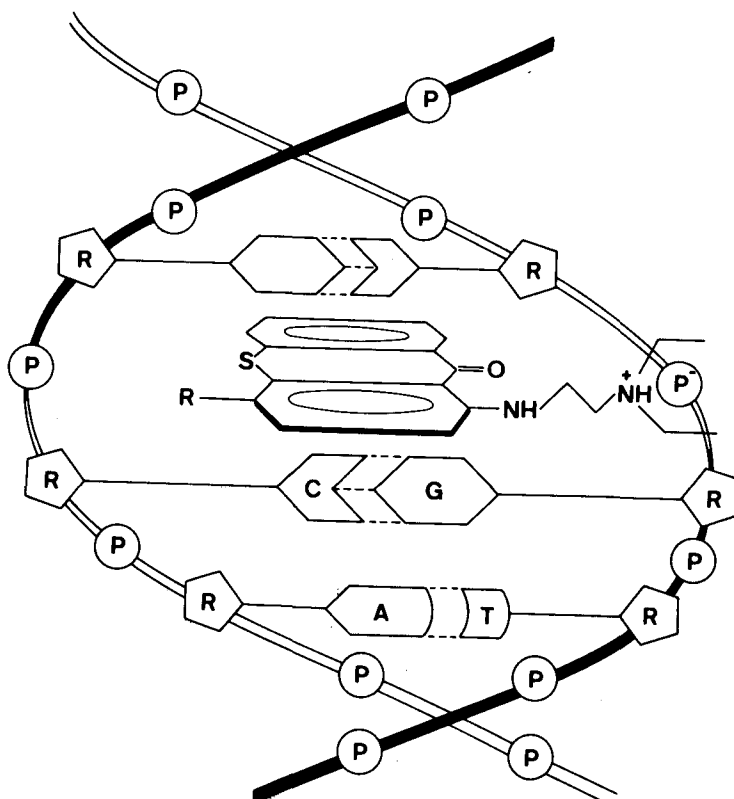


Fig. 1 - Modelo proposto baseado na primeira hipótese para explicar a intercalação das drogas lucantona ($R=CH_3$) e hicantona ($R=CH_2OH$) entre os pares de bases do DNA.

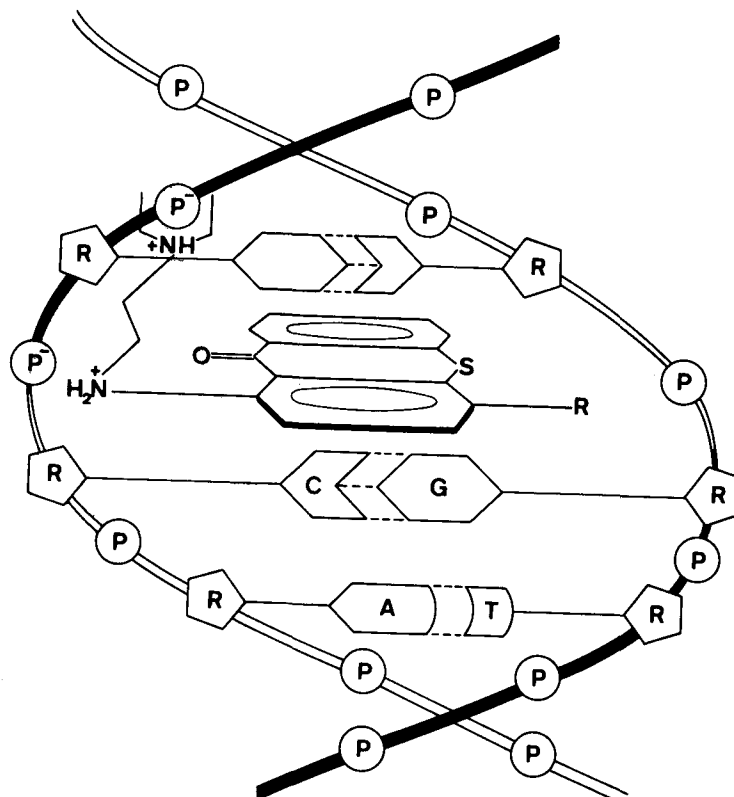


Fig. 2 - Modelo proposto baseado na segunda hipótese para explicar a intercalação das drogas lucantona ($R=CH_3$) e hicantona ($R=CH_2OH$) entre os pares de bases do DNA.