

Caracterização do efeito da substância anti-tuberculose ricinoleilpirrolidilamida na dinâmica molecular de membranas lipídicas:

Paulo M. T. Júnior (IC)*, Marieli O.R. Rodrigues (PG), Karina L. Soares (IC), Vânia R. de Lima (PQ)
Paulo_Marengo@hotmail.com

1 Universidade Federal do Rio Grande, Escola de Química e Alimentos, Av. Itália, Km 8, Campus Carreiros Rio Grande RS

Palavras Chave: ricinoleilpirrolidilamida, dimiristoilfosfatidilcolina, lipossomos, FTIR.

Introdução

O uso indiscriminado de fármacos anti-tuberculose (anti-TB) de primeira linha, promoveu quadros de resistência do agente patogênico da TB, o *Mycobacterium tuberculosis*, ao tratamento medicamentoso¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe, para redução e controle da resistência, a síntese de novas substâncias eficientes contra a TB. Dentre estas, a ricinoleilpirrolidilamida (RPA), uma amida graxa, vem apresentando resultados satisfatórios contra cepas resistentes de *M. tuberculosis*². A OMS também recomenda associar substâncias ativas a sistemas de liberação prolongada. Para que estes sistemas sejam desenvolvidos, é importante conhecer as interações moleculares entre substâncias ativas e carreadores, tais como lipossomos. O trabalho objetiva incorporar, quantificar e caracterizar os efeitos da RPA na dinâmica de modelos lipossomais compostos por dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), através das técnicas de FTIR e DSC.

Resultados e Discussão

Em DMPC a concentração máxima incorporada foi de aproximadamente 321,8 μM , observado por UV visível.

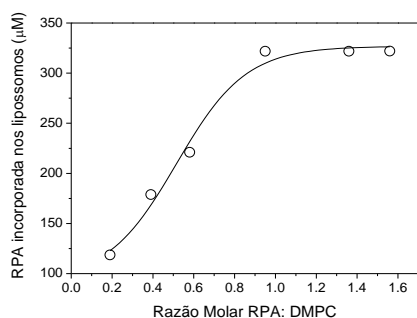


Fig.1 - Concentração de RPA incorporada em lipossomos de DMPC (μM) em função da razão molar RPA:DMPC.

Os dados de FTIR indicaram que RPA interagiu com os grupos PO_2^- , $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}=\text{O}$ e CH_2 lipídicos e localizou-se na interface da membrana de DMPC. A redução de 14 cm^{-1} e de $3,85\text{ cm}^{-1}$, na frequência de PO_2^- e $\text{C}=\text{O}$, respectivamente, indicou o aumento das ligações H nesta região. A RPA aumentou a frequência da banda de CH_2 em 2 cm^{-1} o que indicou aumento da mobilidade desta região³.

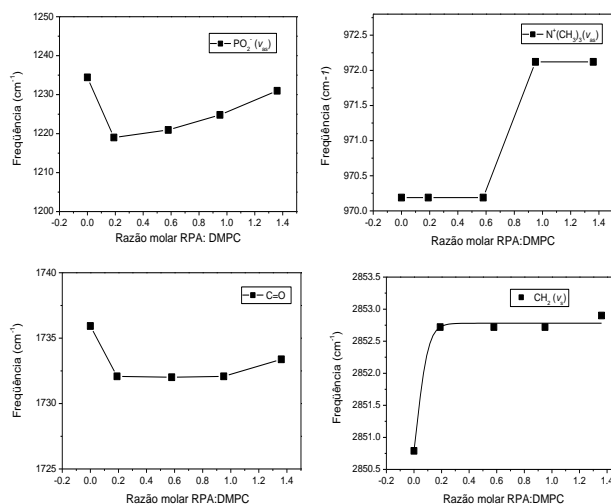


Fig.2- Alterações causadas nas frequências de estiramento das bandas lipídicas de PO_2^- , $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}=\text{O}$ e CH_2 (ν_{as} , estiramentos assimétricos), observadas por FTIR.

A redução de 20% e 10% observadas nos valores de variação de entalpia (ΔH) e temperatura de transição de fase principal (T_m), respectivamente, sugeriram um desordenamento da membrana provocado pela RPA. Um aumento de 42% nos valores de variação da temperatura a meia altura do pico ($\Delta T_{1/2}$) também foi observado em amostras lipossomais na presença de RPA, e demonstrou que a substância provocou redução na cooperatividade molecular durante a transição de fase principal.

	ΔH (J/g)	T_m ($^\circ\text{C}$)	$\Delta T_{1/2}$
DMPC	1,19	23,50	2,0
DMPC + RPA	0,98	21,22	2,85
Varição	0,21	2,28	0,85

Tab. 1- Influência da RPA nos parâmetros termodinâmicos da membrana de DMPC.

Conclusões

A maior quantidade de RPA incorporada em DMPC foi de aproximadamente 321,8 μM , e aparentemente se localiza na região da interface da membrana, provoca aumento de ligações H em PO_2^- lipídico, induz aumento na mobilidade da região apolar de DMPC, e provoca ordenamento na região Colina da membrana.

Agradecimentos

CAPES/CNPq.

1. FASSIHI, A. et al. Eur. J. Med. Chem. 44, 3253-3258 (2009).
2. MONTES D'OCA, C. R. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20, 5255-5257 (2010).
3. SEVERCAN, F.; SAHIN, I.; KAZANCI, N. Biochim. Biophys. Acta 1668, 215-222 (2005).