

# Produtos Naturais com atividade inibitória da Translocase I, uma promissora classe de compostos contra tuberculose

[Natural Products with Translocase I inhibitory activity, as new lead compounds against tuberculosis]

Marcus Vinícius Nora DE SOUZA\*, Victor FACCHINETTI, Danielle CARDINOT, Claudia Regina Brandão GOMES

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far Manguinhos, R. Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

## Abstract

Nowadays, Tuberculosis (TB), a contagious infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is becoming again a worldwide health problem. The major causes that increase TB cases in the twenty one century are the rapid spread of multi-drug resistant strains, and TB association with the human immunodeficiency virus (HIV) infection, which started in the mid-1980s. Considering that, the development of new drugs is urgently needed or a human tragedy could happen. In this context, Translocase I, an enzyme involved in the biosynthesis of peptidoglycan, can be an important target for the development of new drugs against this disease. Considering that, the aim of the present review is to highlight a series of new promising anti-TB agents, which have been reported as Translocase I inhibitors namely Liposidomicines, Caprazamicines, Capuramicines, Pacidamicines, Mureidomicines e Napsamicines, Muraimicines, and Tunicamicines all of these structural templates isolated from *Streptomyces* species.

**Keywords:** tuberculosis; translocase I; streptomyces

## Resumo

Atualmente, a tuberculose (TB), doença infecto-contagiosa cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* é um grave problema de saúde mundial. Os principais fatores responsáveis pelo ressurgimento dessa doença no século vinte um foram o rápido desenvolvimento de cepas multiresistentes e a associação do *Mycobacterium tuberculosis* com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no início da década de 1980. Nesse contexto, torna-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos ou uma tragédia humana pode ocorrer. Considerando esses fatores, a translocase I, enzima envolvida na biossíntese de peptidoglicanas, pode ser um importante alvo no desenvolvimento de novos fármacos no combate a essa doença. Assim sendo, o objetivo dessa revisão é destacar uma série de novas substâncias promissoras para o tratamento da TB, isoladas de diferentes espécies de *Streptomyces*, que vem sendo relatadas como inibidores da translocase I como Liposidomicinas, Caprazamicinas, Capuramicinas, Pacidamicinas, Mureidomicinas e Napsamicinas, Muraimicinas, and Tunicamicinas.

**Palavras Chave:** tuberculose; translocase I; *Streptomyces*

## List of Abbreviations

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome); BCG (Bacilo de Calmette-Guérin); CDC (Center for Disease Control and Prevention); CPZs (caprazamicinas); LPMs (liposidomicinas); LPS (lipopolissacarídeo); MDR (Multidrug resistant); MIC (Minimum inhibitory concentration); MRYs (muraimicinas); OMS (Organização Mundial de Saúde); Human Immunodeficiency Virus (HIV); Tuberculosis (TB); TCM (tunicamicinas); UPAs (uridil peptídeos); XDR (Extensively Drug Resistant)

**Recibido | Received:** July, 10, 2009.

**Aceptado en Versión Corregida | Accepted in Corrected Version:** September 8, 2009.

**Publicado en Línea | Published Online** 15 December 2010

**Declaración de intereses | Declaration of interests:** authors have no competing interests.

**Financiación | Funding:** This work has not received funds.

**This article must be cited as:** Marcus Vinícius Nora de Souza\*, Victor Facchinetti, Danielle Cardinot, Claudia Regina Brandão Gomes. 2009. Produtos Naturais com atividade inibitória da Translocase I, uma promissora classe de compostos contra tuberculose. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 9(1):1 – 12. {EPub 15 DEcember 2009 }.

\*Contactos | Contacts: [marcos\\_souza@far.fiocruz.br](mailto:marcos_souza@far.fiocruz.br)



BLACPMA es una publicación de la [Cooperación Latinoamericana y Caribeña de Plantas Medicinales y Aromáticas](#)

This is an open access article distributed under the terms of a Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivative Works 3.0 Unported Licence. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>) which permits to copy, distribute and transmit the work, provided the original work is properly cited. You may not use this work for commercial purposes. You may not alter, transform, or build upon this work. Any of these conditions can be waived if you get permission from the copyright holder. Nothing in this license impairs or restricts the author's moral rights.

Este es un artículo de Acceso Libre bajo los términos de una licencia "Atribución Creativa Común-No Comercial-No trabajos derivados 3.0 Internacional" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es>) Usted es libre de copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra bajo las condiciones siguientes: Reconocimiento. Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra). No comercial. No puede utilizar esta obra para fines comerciales. Sin obras derivadas. No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra. Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra. Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor. Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença crônica endêmica na maioria dos países em desenvolvimento, transmitida pelo ar e existente há milhares de anos, causada pelo agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis*, que, por ser uma bactéria aeróbia, desenvolve-se principalmente nos pulmões, mas também pode atacar outras áreas do corpo humano.

Atualmente, estima-se que um terço da população mundial é portadora assintomática do Bacilo de Koch, dos quais 5% a 10% irão manifestar a doença que tem como principais sintomas tosse crônica persistente, suor noturno, dor no tórax e perda de peso devido à falta de apetite. ( De Souza and Vasconcelos, 2005a)

A prevenção da TB é feita por meio da vacinação de recém-nascidos em seus primeiros 30 dias de vida com a vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), e o tratamento da doença é realizado, preferencialmente, através da combinação de quatro fármacos: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol, utilizados durante um período de 6 meses que pode ser estendido para 9 meses em casos especiais. Apesar de ser um tratamento eficaz e barato, a taxa de abandono é extremamente elevada em alguns países por diversos motivos como a longa duração do tratamento, falta de informação e de acompanhamento médico e a grande quantidade de efeitos colaterais associados ao uso desses fármacos. (De Souza, 2006a, 2006b)

A questão da TB torna-se ainda mais delicada quando inserida no contexto da pandemia de HIV/AIDS, já que a co-infecção por *M. tuberculosis* e HIV tem se mostrado uma combinação letal. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam a ocorrência de mais de 300 casos anuais de TB a cada 100.000 habitantes em áreas da África subsaariana, local em que há maior incidência do vírus HIV. Nessas áreas, mais de dois terços das pessoas infectadas por TB estão co-infectadas por esse vírus. No Brasil, dados da OMS mostram que no período entre 2000 e 2006 foram notificados quase 700.000 casos de TB, sendo o Rio de Janeiro o estado com maior número de casos registrados por ano, e pouco mais de 60.000 óbitos causados por essa doença. Aproximadamente 20% dessas mortes estão associadas a pacientes co-infectados pelo vírus HIV. (WHO, 2009)

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente review foi organizado basicamente em três seções: A primeira delas apresenta a tuberculose e o seu ressurgimento, devido ao aparecimento de super-bactérias resistentes aos fármacos utilizados. A segunda seção destaca a importância dos produtos naturais no tratamento da tuberculose, bem como uma importante enzima conhecida como translocase presente na parede celular do *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da TB. Finalmente, a última seção destaca produtos naturais e sua relação estrutura-atividade capazes de inibir essa enzima.

## MULTIDRUG RESISTANT (MDR) E EXTENSIVELY DRUG RESISTANT (XDR) TUBERCULOSE

O abandono do tratamento tem provocado o aparecimento de cepas resistentes aos fármacos de 1ª escolha. *Multidrug resistant* (MDR) TB é definido, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), como doenças causadas pelo *M. tuberculosis* resistente a Isoniazida e Rifampicina que são os fármacos mais eficazes no tratamento da tuberculose. Essas cepas resistentes foram identificadas no final dos anos 80 e início dos anos 90, representando uma ameaça ao controle da doença.

De acordo com a OMS, as infecções por cepas MDR-TB devem ser tratadas com pelo menos quatro medicamentos de segunda escolha nunca usados anteriormente pelos pacientes, incluindo Capreomicina, Amicacina ou Canamicina injetáveis e um derivado fluorquinolônico como a Ciprofloxacina e a Ofloxacina. O uso dos fármacos de segunda escolha apresenta como desvantagens a maior quantidade de efeitos colaterais, alto custo e maior tempo de tratamento, que pode chegar a até 24 meses de duração.

No tratamento de casos de infecções por cepas MDR-TB, também é comum o uso de Etionamida e Ácido *p*-aminossalicílico e dos fármacos de primeira escolha Pirazinamida e Etambutol. (De Souza, 2006c)

Uma nova ameaça ao controle da TB é a identificação recente de cepas do tipo *Extensively Drug Resistant* (XDR) TB, que é definida, de acordo com a OMS, como cepas do tipo MDR-TB resistentes a fluorquinolonas e a pelo menos um dos três medicamentos injetáveis de segunda escolha anteriormente citados. Como essas bactérias apresentam resistência aos fármacos de primeira e de

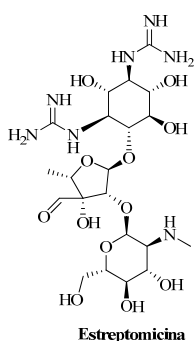
segunda escolha mais eficazes, a doença se torna virtualmente incurável através da utilização dos medicamentos atualmente existentes no mercado para tratamento da TB. (CDC, 2009)

Uma pesquisa conduzida pela OMS em conjunto com o CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) entre 2000 e 2004 identificou cepas do tipo XDR-TB em todo o mundo, principalmente nos países da antiga União Soviética e da Ásia. Outra pesquisa realizada pela OMS, dessa vez na África do Sul, mostrou resultados alarmantes. De 544 pacientes estudados, 221 estavam infectados com cepas do tipo MDR-TB e desses, 53 foram enquadrados na definição de XDR-TB, sendo 44 HIV-positivos. Dos 53 pacientes XDR-TB, 52 morreram em até 25 dias, incluindo os beneficiados pelo uso de antirretrovirais, fato esse que desperta a preocupação e demonstra a urgência de novos esforços com relação à identificação de novos alvos terapêuticos e ao desenvolvimento de novos fármacos no combate à TB. (WHO, 2009)

## IMPORTÂNCIA DOS PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

De maneira similar ao que aconteceu com outras doenças, tais como câncer, a malária, e certas doenças inflamatórias, o sucesso dos produtos naturais merece destaque também na descoberta do tratamento e cura da tuberculose. Vale ressaltar que a descoberta da estreptomicina (Figura 1), isolada a partir de culturas de *Streptomyces griseus*, pela equipe liderada pelo bioquímico norte-americano, Selman Waksman, em 1943, foi uma das mais relevantes da história da medicina moderna e da humanidade. Esse medicamento foi responsável pela cura e pelo controle da tuberculose, doença que na época de seu surgimento causava a morte de um número incontável de indivíduos. (De Souza, 2009)

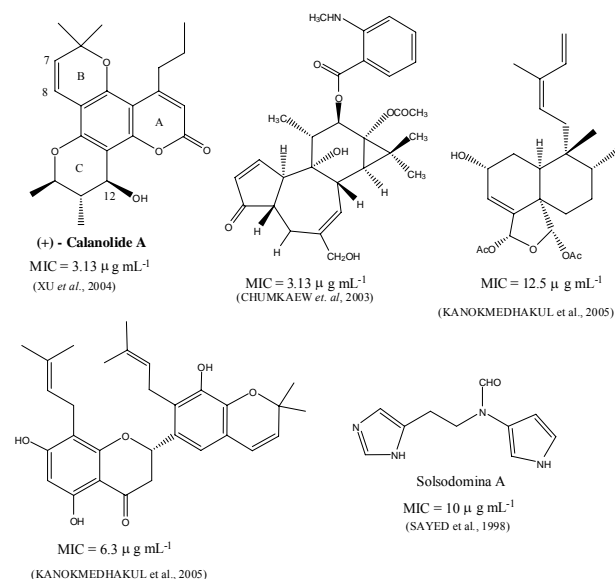
**Figura 1.** Estrutura da Estreptomicina.



Após a descoberta da estreptomicina, outros aminoglicosídeos foram descobertos e utilizados até os dias de hoje no tratamento e controle da tuberculose, podendo-se destacar os aminoglicosídeos canamicida, obtida a partir da cultura de fungos *Streptomyces capreolus*, amicacina, derivado semissintético obtido a partir da canamicina A e capreomicina 1A, obtida a partir da cultura de fungos *Streptomyces Kanamyceticus*. Além dos aminoglicosídeos, pode-se mencionar também a D-cicloserina, obtida a partir da fermentação de *Streptomyces sp.*

Com o crescente surgimento de super bactérias resistentes a praticamente todos os fármacos utilizados no tratamento da tuberculose, diversos grupos de pesquisa tem demonstrado mais uma vez, o papel fundamental da mãe natureza na descoberta de novos fármacos no combate à tuberculose. Nesse contexto, pode-se destacar o crescente número de publicações científicas na área, identificando diversos produtos naturais isolados de diversas fontes com promissoras perspectivas no combate a tuberculose multiresistente. Na figura abaixo se encontra alguns exemplos de produtos naturais obtidos de plantas com atividade tuberculostática. (De Souza, 2005b) (De Souza, 2006d).

**Figura 2:** Produtos naturais com atividade tuberculostática.



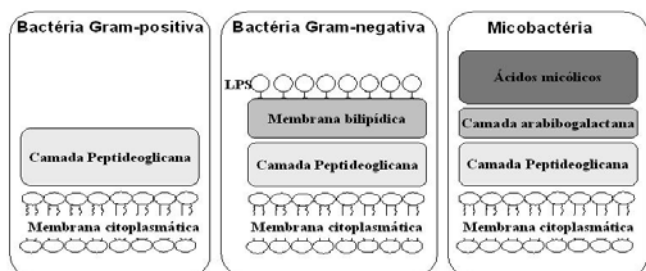
## MYCOBACTERIUM E TRANSLOCASE I

Em geral, o citoplasma bacteriano é separado do meio extracelular por uma membrana citoplasmática formada por uma bicamada lipídica com boa fluidez, que age como uma barreira seletivamente permeável,

e por uma parede celular constituída por peptidoglicanas que confere a resistência necessária para suportar a alta pressão osmótica interna (Nikaido and Saier JR, 1994). A biossíntese da parede celular vem sendo explorada como alvo farmacológico para a pesquisa de novos antibióticos desde a descoberta da penicilina por Fleming em 1929.

Bactérias Gram-positivas como o *Staphylococcus aureus* possuem parede celular formada por uma espessa camada de peptidoglicanas que confere pouca resistência à difusão de pequenas moléculas. Já as bactérias Gram-negativas, como a *Escherichia coli*, contêm em sua parede celular, além da camada de peptidoglicanas, uma outra membrana bilipídica externa. A superfície externa dessa membrana é recoberta por um lipídeo não usual, o lipopolissacarídeo (LPS), que possui estrutura de pouca fluidez. Foi demonstrado que até mesmo moléculas lipofílicas apresentam dificuldades para atravessar a parte hidrofóbica desse lipídeo, o qual se torna uma barreira eficiente contra a rápida difusão de antibióticos lipofílicos. Em contraste, a parede celular das micobactérias é constituída por três subestruturas covalentemente interligadas: as peptidoglicanas, arabinogalactanas e os ácidos micólicos, sendo os últimos formados por longas cadeias de ácidos graxos contendo diferentes grupos funcionais, como ligações duplas, cetona, éster, epóxido, metóxi e ciclopropano. Esses compostos são de extrema importância para a sobrevivência das micobactérias, pois dificultam a penetração de drogas hidrofóbicas, evitam a desidratação e permitem que a bactéria se desenvolva no sistema imune do hospedeiro (Figura 3). (Bugg and Walsh, 1992), (Heijenoort, 2001), (Kimura and Bugg, 2003) (De Souza, 2008)

Figura 3. Representação da parede celular de bactérias.

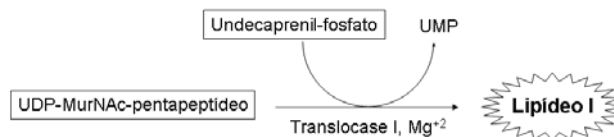


A biossíntese de peptidoglicanas é essencial para a sobrevivência da bactéria (seres que possuem células procarióticas) e se torna um alvo interessante no desenvolvimento de antibióticos, já que não existe correspondência em células eucarióticas (presente

nos animais e na maioria das plantas). A biossíntese do peptidoglicano consiste é constituída de três estágios: síntese do lipídeo I e do lipídeo II, seguido da polimerização do lipídeo II por transpeptidação e transglicosilação. Como exemplo de fármacos em uso clínico que inibem a polimerização do lipídeo II na superfície da bactéria, pode-se mencionar as  $\beta$ -lactamas e as vancomicinas. Esses fármacos possuem um mecanismo de ação diferente dos utilizados no tratamento para tuberculose, tornando-se possível combater as infecções causadas por micobactérias multirresistentes. (Boyle and Donachie, 1998), (Hirano et al, 2008a)

Estudos têm sido realizados visando à descoberta de substâncias capazes de inibir a síntese do lipídeo I. Nessa etapa, a enzima fosfo-MurNAc-pentapeptídeo translocase, também chamada de translocase I (MraY), catalisa a reação entre o UDP-MurNAc-pentapeptídeo e o undecaprenil-fosfato formando UMP e o Lipídeo I, que é o primeiro intermediário da síntese de peptidoglicanas. Essa catálise requer a presença de  $Mg^{+2}$  como cofator para a ativação da enzima (Figura 4). (Struve et al, 1966), (Heydanek et al, 1969)

Figura 4: Biossíntese do Lipídeo I



Várias substâncias têm sido relatadas como inibidoras da enzima translocase I, dentre elas as liposidomicinas, as caprazamicinas, as capuramicinas e as pacidamicinas, que serão abordadas a seguir.

## INIBIDORES DA TRANSLOCASE I

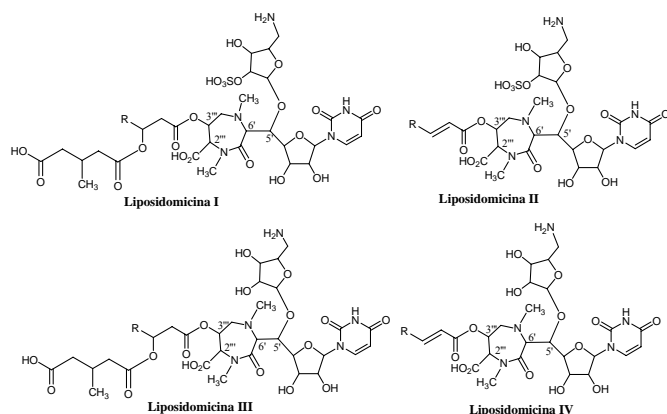
### Liposidomicina

As liposidomicinas (LPMs) são produtos naturais da classe dos antibióticos 6'-N-alkil-5'- $\beta$ -O-aminoribosilgliciluridina. Em 1998, foram reportadas liposidomicinas do tipo I, II, III e IV, isoladas da cepa mutante de *Streptomyces griseosporus* SN-1061M. As LPMs originais do tipo I possuem as porções sulfato e ácido 3-metilglutárico. Os compostos do tipo II não contêm a porção ácido 3-metilglutárico, os do tipo III não contêm a porção sulfato e os do tipo 4 não possuem nenhuma das duas porções (Figura 5). (Kimura et al, 2003)

A capacidade das liposidomicinas (LPMs) em inibir seletivamente a síntese de peptidoglicanas foi descoberta em 1985. (Isono et al, 1985). Testes *in vitro* indicam que as LPMs do tipo I e III são os melhores inibidores da enzima translocase I, quando comparadas as LPMs do tipo II e IV, indicando que a porção ácido 3-metilglutárico exerce papel fundamental na inibição da translocase I. Entretanto, as LPMs do tipo I, assim como as LPMs do tipo II, apresentam baixa atividade antimicrobiana *in vivo* devido à presença da porção sulfato, hidrofílica, na posição 2'' da 5-aminopentose, fato que confere às LPMs baixa permeabilidade através da membrana celular. As LPMs do tipo III e IV são mais lipofílicas devido à ausência da porção sulfato, conseqüentemente, possuem maior atividade antimicrobiana *in vivo*.

A presença do ácido graxo nessa classe de substâncias também é extremamente importante para a atividade biológica, provavelmente porque confere um aumento da lipofilicidade. (Kimura et al, 1998)

**Figura 5:** Liposidomicinas dos tipos I, II, III e IV.

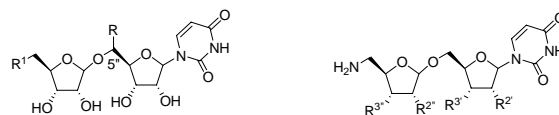


Liposidomicinas	R
I-A; II-A; III-A; IV-A	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
I-B; III-B	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(C)C</chem>
I-C; II-C; III-C; IV-C	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
I-G; III-G	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
I-H; III-H	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
I-K; III-K	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
I-L; III-L	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(C)C</chem>
I-M; III-M	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
I-N; III-N	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
III-X	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
III-Y	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
I-Z; III-Z	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC</chem>

Dini e colaboradores em 2000 e 2001 sintetizaram várias substâncias baseadas em simplificações

estruturais das LPMs, que foram testadas como inibidoras da translocase I. Algumas dessas moléculas estão representadas na figura 6.

**Figura 6.** Simplificações estruturais das liposidomicinas



Substância	R	R <sup>1</sup>	MraY IC (µM)
1	H	NH <sub>2</sub>	50
2	(R) - CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>	425
3	(S) - CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>	5
4	H	CH(NH)NH	30
5	H	H <sub>2</sub> NC(NH)NH	25
6	H	MeNH	45
7	H	EtNH	150
8	H	n-PrNH	140

Substância	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2'</sup>	R <sup>3'</sup>	MraY IC (µM)
9	H	OH	OH	OH	80
10	OH	H	OH	OH	10
11	OH	OH	H	OH	115
12	OH	OH	OH	H	>1000
13	H	H	OH	OH	120

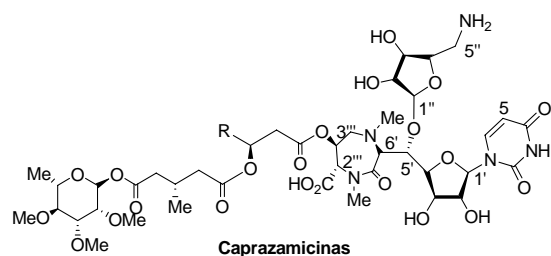
A substância 1 apresentou moderada atividade inibitória (IC<sub>50</sub>: 50µM). A introdução do grupamento CH<sub>2</sub>OH na posição 5'', indicou que o isômero R (2) é inativo, enquanto o isômero S (3) possui maior atividade inibitória do que a substância 1 (IC<sub>50</sub>: 5µM). (Dini et al, 2000)

Um grupamento básico, tal como o grupamento amino, aminas secundárias, amidina e guanidina são importantes para a atividade inibitória da MraY. Sendo que, no caso das aminas secundárias, o tamanho da cadeia lateral influencia diretamente na atividade inibitória. A metilamina (6) é ativa (IC<sub>50</sub>: 45µM), enquanto que aminas com grupamento alquílico (7 e 8) maior são inativas. (Dini et al, 2001a)

A comparação da atividade inibitória dos compostos 9-13 indicou que presença da hidroxila na posição 3'' é essencial para a atividade. Entretanto, o composto 3'-dexo é 5 vezes mais ativo do que o correspondente derivado 3'-hidroxilado, sugerindo que apenas a hidroxila na posição 3'' é essencial para a inibição da translocase I. (Dini et al, 2001b)

### Caprazamicinas

As caprazamicinas (CPZs) (Figura 7) são produtos naturais que, assim como as LPMs, pertencem a classe dos antibióticos 6'-N-alquil-5'-β-O-aminoribosilgliciluridina. As CPZs são isoladas a partir de culturas de *Streptomyces* sp. e mostram uma excelente atividade contra bactérias Gram-positivas. (Igarashi et al, 2005)

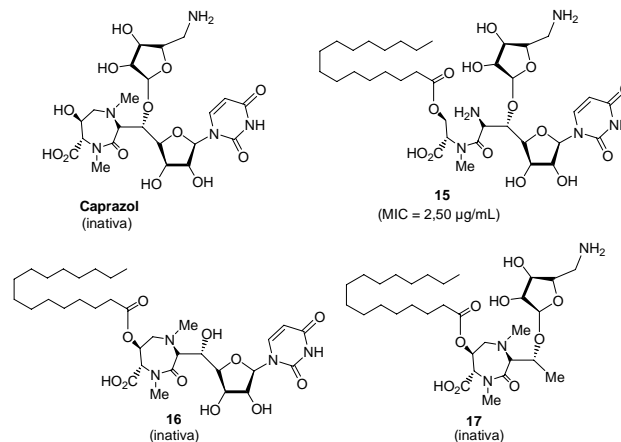
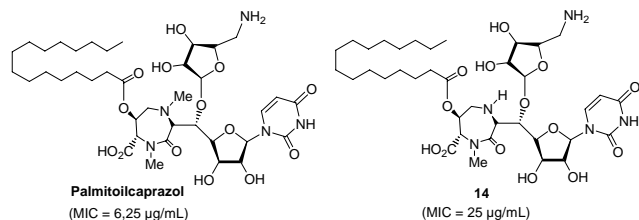
**Figura 7.** Estrutura das Caprazamicinas.

Caprazamicinas	R
A	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$
B	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC}-\text{C}_{14}\text{H}_{29}$
C	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_{13}\text{H}_{27}$
D	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC}-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$
E	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_{11}\text{H}_{23}$
F	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}$
G	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_8\text{H}_{17}-\text{CH}_3$

As CPZs apresentam atividade *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis*, tanto em cepas sensíveis como em cepas multirresistente e não demonstraram toxicidade significativa em ratos.

Devido às excelentes propriedades biológicas, as CPZs são substâncias promissoras para a síntese de novos agentes anti-TB, com um novo mecanismo de ação. Nesse contexto, quando comparadas às LPMs, as CPZs possuem importantes semelhanças estruturais e biológicas sugerindo que essas classes de compostos possuem o mesmo mecanismo das LPMs. (Ichikawa, 2008)

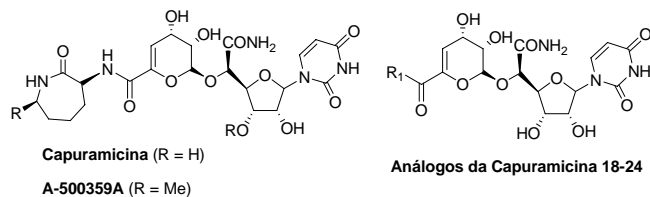
Hirano e colaboradores sintetizaram diversos análogos da caprazamicina (Figura 8), incluindo o caprazol e o palmitoilcaprazol, que foram testados contra o *Mycobacterium sp.*

**Figura 8.** Análogos das Caprazamicinas.

O palmitoilcaprazol, quando testado contra *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, apresentou MIC (Minimum inhibitory concentration – concentração inibitória mínima) de 6,25 µg/mL, similar ao das CPZs, e quatro vezes maior do que o do composto 14 (25 µg/mL), mostrando que a ausência do grupamento metila na porção da diazepanona influencia negativamente a atividade antimicrobiana. (Hirano et al, 2008a). Outros análogos foram testados contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, sendo que o composto 15 apresentou atividade ligeiramente reduzida quando comparado ao palmitoilcaprazol (MIC = 2,50 e 6,25 µg/mL, respectivamente), sugerindo que a abertura do anel diazepanona diminui a atividade inibitória sem, contudo, tornar a substância inativa. A fragmentação da molécula nas porções aminoribose ou uridina tornou as moléculas 16 e 17 inativas e, portanto, são cruciais para a atividade antibacteriana. (Hirano et al, 2008b) O caprazol, análogo das CPZs sem a porção alquílica no anel diazepanona, também não apresentou atividade antimicrobiana. Essas alterações realizadas na parte lipofílica da cadeia lateral são de fundamental importância para a permeabilidade na célula bacteriana. (Hirano et al, 2008a)

### Capuramicina

A capuramicina (figura 9) foi originalmente isolada a partir de culturas de *Streptomyces griseus* 466-S3 e possui a capacidade de inibir a enzima translocase I, no entanto seu espectro de ação é baixo.

**Figura 9.** Análogos da Capuramicina e sua atividade antimicrobiana (Hotoda et al, 2003a)

Compostos	R <sup>1</sup>	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>
Capuramicina	-	10	12,5	8	8	8
A-500359A	-	10	6,25	8	4	16
A-500359E	MeO-	27	>100	-	-	-
<b>18</b>	PhNH-	6,5	6,25	16	4	8
<b>19</b>	3-Me-PhNH-	7,6	12,5	4	1	8
<b>20</b>	3-F-PhNH-	10	6,25	2	2	8
<b>21</b>	4-F-PhNH-	37	6,25	4	2	2
<b>22</b>	3,4-di-F-PhNH-	9	6,25	2	0,5	1
<b>23</b>	4-Cl-PhNH-	18	6,25	4	2	16
<b>24</b>	4-Br-PhNH-	20	6,25	8	0,5	8
Rifampicina	-	-	-	0,125	0,125	0,125
Isoniazida	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> Translocase I, IC<sub>50</sub> (ng/mL)

<sup>b</sup> *M. smegmatis* SANK75075, MIC (μg/mL)

<sup>c</sup> *M. avium* NIHJ1605, MIC (μg/mL)

<sup>d</sup> *M. intracellulare* ATCC1954 E-3, MIC (μg/mL)

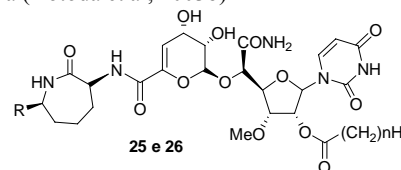
<sup>e</sup> *M. kansasii* ATCC12478, MIC (μg/mL)

Em geral, a capuramicina apresenta maior atividade frente à micobactérias e pouca atividade frente a bactérias Gram-positivas. É interessante notar que as micobactérias apresentam resistência contra muitos derivados β-lactâmicos, medicamentos que pertencem à mesma classe das capuramicinas, devido à presença da enzima β-lactamase. A atividade dessas substâncias poderia ser então explicada pela estabilidade do seu anel β-lactâmico frente a essas enzimas. O mecanismo de permeabilidade das capuramicinas através da membrana das micobactérias ainda não está completamente elucidado, sendo atualmente, muitos análogos de capuramicinas vêm sendo isolados, sintetizados e testados como inibidores da enzima translocase I. Como exemplo, pode-se citar análogos da capuramicina que não contém a porção azepan-2-ona (Figura 7) obtidos por Hotoda e Colaboradores, a partir da reação entre diversas aminas e o produto natural A500359E, também isolado de cepas *S. griseous*.

As substâncias obtidas foram testadas frente ao *M. smegmatis* e a enzima Translocase I, ficando evidente a importância do grupamento NH da amida para a atividade dessas substâncias. Os melhores resultados foram observados com os compostos **18-24** que foram, então, testados frente às micobactérias de maior relevância clínica: *Mycobacterium avium* NIHJ1605, *Mycobacterium intracellulare* ATCC1954 E-3 e *Mycobacterium kansasii* ATCC12478. Suas atividades foram comparadas com a da rifampicina e isoniazida sendo que o análogo **18** apresentou MIC semelhante ao da capuramicina, variando entre 4 e 16 μg/mL. (Hotoda et al, 2003a)

Hotoda e Colaboradores também obtiveram derivados acilados a partir das moléculas de capuramicina e de seu derivado metilado A500359A (Figura 10)

Observou-se que o aumento no tamanho da cadeia lateral provoca diminuição na atividade das moléculas frente à enzima Translocase I, porém, cadeias de tamanho ideal como a duodecanoíla e a decanoíla presentes, respectivamente, nos derivados da capuramicina (**25**, MIC variando entre 0,063 e 3,13 μg/mL) e do A-500359A (**26**, MIC variando entre 0,063 e 6,25 μg/mL), apresentaram excelente atividade frente às micobactérias, provavelmente devido à lipofilicidade conferida a esses compostos que permite uma melhor penetração através da membrana celular desses microorganismos. Os valores de MIC observados para estes compostos foram iguais ou melhores do que os observados para a isoniazida (MIC entre 0,125 e 0,25 μg/mL) e a rifampicina (MIC entre 1 e 2 μg/mL). (Hotoda et al, 2003b)

**Figura 10.** Análogos acilados da Capuramicina e sua atividade antimicrobiana (Hotoda et al, 2003b)

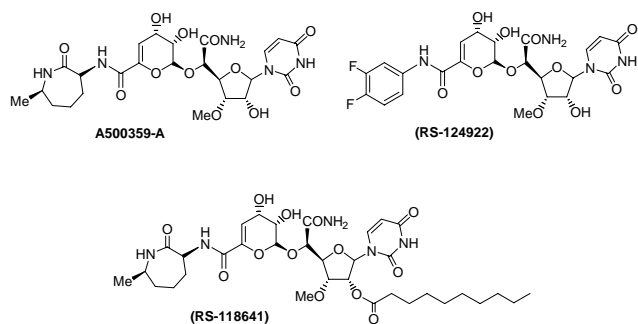
Compostos	R	n	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>
Capuramicina	H	-	10	12,5	8	8	8
A-500359A	Me	-	10	6,25	8	4	16
<b>25</b>	H	11	n.d.	3,13	<0,063	0,125	0,125
<b>26</b>	Me	9	50	6,25	<0,063	<0,063	<0,063
Rifampicina	-	-	n.d	0,125	0,125	0,125	0,25
Isoniazida	-	-	n.d	-	1	8	2

<sup>a</sup> Translocase I, IC<sub>50</sub> (ng/mL); <sup>b</sup> *M. smegmatis* SANK75075, MIC (μg/mL); <sup>c</sup> *M. Avium* NIHJ1605, MIC (μg/mL); <sup>d</sup> *M.*

*intracellulare* ATCC1954 E-3, MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ); *M. Kansaii* ATCC12478, MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

Os compostos (RS-124922) e (RS-118641) (Figura 11), sintetizados pela empresa japonesa Sankyo, foram avaliados frente ao *Mycobacterium tuberculosis*, apresentando melhor atividade contra *M. tuberculosis* (Cepa H37Rv) (MIC = 8  $\mu\text{g/mL}$  e MIC = 1  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente), do que o composto A500359A (MIC = 16  $\mu\text{g/mL}$ ). A atividade dessas substâncias frente às cepas MDR-TB não sofreu variações estatisticamente significativas, quando comparadas às observadas nas cepas H37Rv. Não foram realizados testes *in vivo* para o composto (RS-124922) devido a sua baixa solubilidade no modelo de tratamento utilizado. Na avaliação *in vivo* dos outros, observou-se uma considerável redução no número de organismos viáveis nos pulmões em comparação com o grupo de controle. Os estudos desenvolvidos mostram que os análogos de capuramicinas possuem grande potencial antimicobacteriano e são bons candidatos a posterior avaliação no tratamento de infecções causadas por *M. tuberculosis*. (Koga et al, 2004)

**Figura 11.** Análogos da capuramicina sintetizados pela empresa japonesa Sankyo e sua atividade antimicrobiana (Koga et al, 2004).



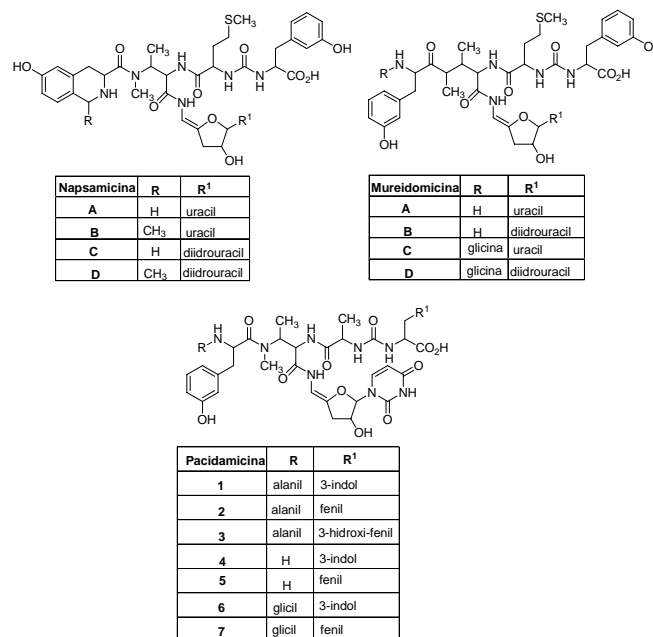
Substâncias	Cepa H37Rv MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	Cepa MDR-TB MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
A500359-A	16	16
(RS-124922)	8	4
(RS-118641)	1	0,5
Rifampicina	$\leq 0,03$	$> 32$
Isoniazida	0,06	4

### Pacidamicinas, mureidomicinas e napsamicinas

As pacidamicinas são antibióticos da classe uridil peptídeos (UPAs), assim como as mureidomicinas e napsamicinas (Figura 12), capazes de inibir a enzima translocase I (MraY), isoladas de cultura de *Streptomyces sp.* (Isono et al, 1992), (Boojamra et al,

2003), (Chatterjee et al, 1994), (Chen et al, 1989), (Fernandes et al, 1989)

**Figura 12.** Estrutura das napsamicinas, mureidomicinas e pacidamicinas.

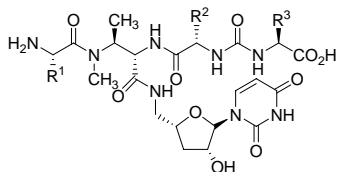


Compostos da classe das UPAs apresentam excelente atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* devido às suas propriedades toxicológicas e farmacológicas favoráveis. Cepas bacterianas resistentes, a ofloxacina e  $\beta$ -lactamas, permanecem sensíveis às substâncias dessa classe de antibióticos. Entretanto, os UPAs possuem espectro de ação muito estreito, sendo ativo especificamente contra cepas de *Pseudomonas*, e muito pouco ativo contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, o que pode ser explicado pelo fato desses compostos possuírem acesso restrito à célula bacteriana, devido à sua polaridade e ao seu grande potencial para fazer ligações de hidrogênio com a água. (Isono et al, 1992), (Boojamra et al, 2001), (Boojamra et al, 2003)

Boojamra e colaboradores, sintetizaram várias diidropacidamicinas D, a partir da hidrogenação do produto natural (pacidamicina 4), ou de síntese total, introduzindo diferentes aminoácidos na cadeia acíclica (Figura 13). (Boojamra et al, 2003) As substâncias sintetizadas foram testadas contra quatro cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, das quais duas, a W e a P, são resistentes a todo o tipo de tratamento anti-tuberculose, observando-se que as moléculas em que  $\text{NHCH}(\text{R}^3)\text{COOH}$  é um resíduo de um aminoácido aromático, e as porções  $\text{H}_2\text{NCH}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})$  e  $(\text{CO})\text{CH}(\text{R}^2)\text{NH}$  possuem resíduos hidrofóbicos

(substâncias **27** e **32-35**) apresentaram melhor atividade antimicrobiana (MIC variando entre 4 e 10  $\mu\text{g/mL}$ ), inclusive quando comparadas a pacidamicina 4 (MIC maior que 30  $\mu\text{g/mL}$ ), sendo ativo inclusive frente às cepas multirresistentes.

**Figura 13.** Derivados da diidropacidamicina 4 e sua atividade antimicrobiana (Boojamra et al, 2003)



Substâncias	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CO}_2\text{H}$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$
Pacidamicina 4	meta-tirosina	alanina	triptofano
<b>27</b>	alanina	4-fluór-fenilalanina	tirosina
<b>28</b>	glicina	leucina	triptofano
<b>29</b>	alanina	metionina	tirosina
<b>30</b>	alanina	fenilalanina	(2-naftil)alanina
<b>31</b>	leucina	fenilalanina	triptofano
<b>32</b>	alanina	(4-bifenil)alanina	triptofano
<b>33</b>	alanina	fenilalanina	triptofano
<b>34</b>	alanina	4-fluór-fenilalanina	triptofano
<b>35</b>	alanina	4-trifluormetilfenilalanina	triptofano

Substâncias	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>
Pacidamicina 4	>30	>30	>30	>30
27	10	8	8	10
28	>30	30	10	10
29	>30	>30	>30	>30
30	30	30	30	10
31	30	30	30	10
32	8	4	4	10
33	8	8	4	8
34	8	8	4	8
35	8	4	4	8

<sup>a</sup>Cepa H37Rv, MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

<sup>b</sup>Cepa TN913, MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

<sup>c</sup>Cepa TN565 (W), MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

<sup>d</sup>Cepa TN1618(P), MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

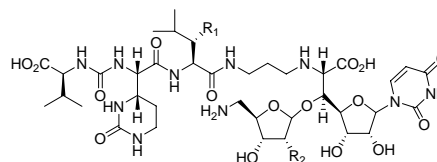
## Muraimicinas

As muraimicinas (MRYS) são substâncias estruturalmente semelhantes aos antibióticos uridil peptídeo (UPAs), como as mureimicinas, napsamicinas, pacidamicinas e liposidomicina. Dezenove muraimicinas foram isoladas a partir de

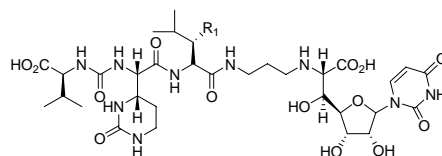
culturas de *Streptomyces sp.* (Figura 14). (McDonald et al, 2002) Dentre estas, as muraimicinas A e B, que possuem um grupamento éster com uma cadeia alquílica longa, geralmente possuem melhor atividade antibacteriana do que as muraimicinas que não apresentam o grupamento éster, demonstrando a necessidade da porção lipofílica para a penetração na parede celular das bactérias.

McDonald e colaboradores relataram que algumas muraimicinas (muraimicinas A1, A5, B6, C2 e C3) inibem a síntese do lipídeo II e a biossíntese da camada peptidoglicana em concentrações de 0,027  $\mu\text{g/mL}$ , indicando que a atividade antibacteriana das MRYS é comparável a da LPM C e a da mureidomicina A, que inibem a translocase de *E. coli*, *in vitro*, com valores de IC<sub>50</sub> de 0,05 e 0,03  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. (Ichikawa and Matsuda, 2007)

**Figura 14.** Estrutura das muraimicinas.

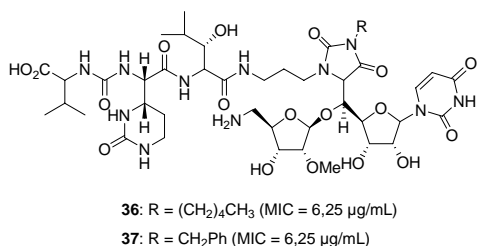


Muramicina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>A1</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> N(OH)C(NH)NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>A2</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> N(OH)C(NH)NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>A3</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> NHC(NH)NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>A4</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> N(OH)C(NH)NH <sub>2</sub>	OH
<b>B1</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>B2</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>B3</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>B4</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>B5</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
<b>B6</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>B7</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH



Muramicina	R <sup>1</sup>
<b>A5</b>	O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> N(OH)C(NH)NH <sub>2</sub>
<b>C4</b>	OH

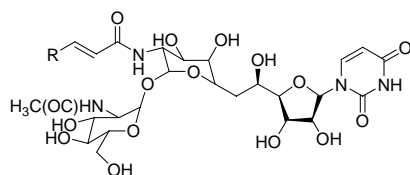
Lin e colaboradores sintetizaram derivados da muramicina C1, através de reações seletivas nos grupamentos amino primário e secundário (Figura 15).

**Figura 15.** Derivados da muramicina C1.

Os derivados onde ocorreu substituição tanto na amina primária como na secundária foram inativos como inibidores da MraY, em concentrações  $\leq 100$  µg/mL. Entretanto, os compostos onde houve substituição apenas na amina secundária apresentaram boa atividade inibitória, que demonstrou estar correlacionada com a lipofilicidade dos substituintes introduzidos. Dentre estes, destacou-se as hidantóinas **36** e **37**, que inibiram a MraY na mesma concentração que a muramicina C1 (6,25 µg/mL). (Lin et al, 2002)

### Tunicamicinas

A classe de produtos naturais conhecidas como tunicamicinas (TCM) (Figura 16) foi isolada da fermentação de *Streptomyces lysosuperficius* sendo capazes de inibir a replicação de vírus, bactérias e fungos baseada na glicosidação de proteínas.



Tunicamicina	R
I	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
II	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>
IV	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>
V	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
VI	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
VII	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
VIII	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>

**Figura 16.** Estrutura das Tunicamicinas.

Além de sua ampla atividade, as Tunicamicinas servem como ferramentas na elucidação de mecanismos bacterianos. (Inuka et al, 1993), (Ichikawa, 2008)

### DISCUSSÃO

Tendo em vista o grande número de efeitos colaterais associados aos fármacos mais utilizados no tratamento da TB, a duração de seu tratamento e os adventos MDR e XDR-TB, faz-se necessário o desenvolvimento de novos medicamentos ou uma grande tragédia poderá ocorrer, voltando-se ao tempo em que não se existia a cura para essa doença. Nesse contexto, a translocase I (Mra Y), uma das enzimas envolvidas na fase inicial da biossíntese de peptidoglicanas, tem se mostrado um alvo promissor na busca de novos fármacos, sendo representada por diversos produtos naturais e seus derivados sintéticos, representando uma nova classe no combate às infecções bacterianas modernas. Nesse contexto, podemos destacar as liposidomicinas (LPMs) e as caprazamicinas (CPZs), produtos naturais da classe dos antibióticos 6'-N-alkil-5'-β-O-aminoribosilgliciluridina, que apresentam excelentes atividades frente a enzima translocase. Dentre os compostos avaliados dessas classes, merece destaque, a capuramicina, substância pertencente a família das CPZs, que apresentou excelentes perspectivas sendo o estudo de sua estrutura atividade importante para identificação de novos derivados mais potentes, simplificados, com melhores propriedade farmacocinéticas, bem como capazes de ajudar na melhor compreensão desse mecanismo de ação.

### REFERÊNCIAS

- Boojamra CG, Lemoine RC, Lee JC, Léger R, Stein KA, Vernier NG, Magon A, Lomovskaya O, Martin PK, Chamberland S, Lee MD, Hecker S J, Lee VJ. 2001. Stereochemical elucidation and total synthesis of dihydropacidamycins D, a semisynthetic acidamycin. *J. Am. Chem. Soc.* 123(5): 870-874.
- Boojamra CG, Lemoine RC, Blais J, Vernier NG, Stein K A, Magon A, Chamberland S, Hecker S J, Lee V J. 2003 Synthetic dihydropacidamycin antibiotics: A modified spectrum of activity for the acidamycin class. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13: 3305-3309.
- Boyle DS, Donachie WD. 1998. mraY is an essential gene for cell growth in *Echeriachia Coli*. *J. Bacteriol.* 180(23) 6429-6432.
- Bugg TDH, Walsh, CT. 1992. Intracellular steps of bacterial cell wall peptidoglycan biosynthesis: Enzymology, antibiotics and antibiotic resistance. *Nat. Prod. Rep.* 9: 199-215.
- Centers For Disease Control And Prevention. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR TB). <http://www.cdc.gov/tb/xdrtb/> (consulted June 29, 2009)

- Chatterjee S, Nadkarni SR, Vijayakumar EKS, Patel MV, GANGULI B N. 1994. J. Antibiot. 47(5): 595-598.
- Chen R H, Buko AM, Whittern DN, Mcalpine JB. 1989. Pacidamycins, a novel series of antibiotics with anti-pseudomonas aeruginosa activity. II. Isolation and structural elucidation. J. Antibiot. 42(4): 512-520.
- Chumkaew P, Karalai C, Ponglimanont C, Chantrapromma K. 2003. Antimycobacterial Activity of Phorbol Esters from the Fruits of *Sapium indicum* J. Nat. Prod. 66: 540-543.
- De Souza MVN, Vasconcelos TRA. 2005a. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. Quím. Nova. 28(4): 678-682.
- De Souza MV. 2005b. Plants and fungal products with activity against tuberculosis. ScientificWorldJournal. 5:609-28.
- De Souza MVN. 2006a. Tuberculose em pacientes HIV-positivos: um grave problema de saúde pública mundial. Rev. Bras. Farm. 87: 42-44.
- De Souza MVN. 2006b. Current status and future prospects for new therapies for pulmonary tuberculosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 12(3): 167-171.
- De Souza MVN. 2006c. Promising drugs against tuberculosis. Recent Pat. Antiinfec. Drug Discov. 1(1): 33-45.
- De Souza MVN. 2006d. Marine natural products against tuberculosis. ScientificWorldJournal. 6:847-861.
- De Souza MVN, Ferreira ML, Pinheiro AC, Saraiva MF, Almeida MV, Valle MS. 2008. Synthesis and biological aspects of mycolic acids: an important target against mycobacterium tuberculosis. ScientificWorldJournal. 8: 720-751.
- De Souza MVN. 2009. Promising candidates in clinical trials against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) based on natural products. Fitoterapia. Edizione Farmaceutica. 80: 453-460.
- Dini C, Collette P, Drochon N, Guillot JC, Lemoine G, Mauvais P, Aszodi J. 2000. Synthesis of the nucleoside moiety of liposidomycins: elucidation of the pharmacophore of this family of MraY inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. 10: 1839-1843.
- Dini C, Drochon N, Feteanu S, Guillot JC, Peixoto C, Aszodi J. 2001a. Synthesis of analogues of the O- $\beta$ -D-ribofuranosyl nucleoside moiety of liposidomycins. Part 1: contribution of the amino group and the uracil moiety upon the inhibition of MraY. Bioorg. Med. Chem. Lett. 11: 529-531.
- Dini C, Drochon N, Guillot JC, Mauvais P, Walter P, Aszodi J. 2001b. Synthesis of analogues of the O- $\beta$ -D-ribofuranosyl nucleoside moiety of liposidomycins. Part 2: role of the hydroxyl groups upon the inhibition of MraY. Bioorg. Med. Chem. Lett. 11: 533-536.
- Fernandes P B, Swanson R N, Hardy D J, Hanson C W, Coen L, Rasmussen R R, Chen R H. 1989. Pacidamycins, a novel series of antibiotics with anti-*Pseudomonas aeruginosa* activity. III. Microbiologic profile. J. antibiotic. XLII (4). 521-526.
- Heijenoort, JV .2001. Recent advances in the formation of bacterial peptidoglycan monomer unit. Nat. Prod. Rep. 18:503-519.
- Heydanek MG, Struve WG, Neuhaus FC. 1969. Initial state in peptidoglycan synthesis. III. Kinetics and uncoupling of phospho-N-acetylmuramylpentapeptide translocase (uridine 5'-phosphate). Biochem. 63(8): 1214-1221.
- Hirano S, Ichikawa S, Matsuda A. 2008a. Synthesis of caprazamycin analogues and their structure activity relationship for antibacterial activity. J. Org. Chem. 73(2): 569-577.
- Hirano S, Ichikawa S, Matsuda A. 2008b. Structure-activity relationship of truncated analogs of caprazamycins as potential anti-tuberculosis agents. Bioorg. Med. Chem. 16: 5123-5133.
- Hotoda H, Furukawa M, Daigo M, Murayama K, Kaneko M, Muramatsu Y, Ishii M M, Miyakoshi S, Takatsu T, Inukai M, Kakuta M, Abe T, Harasaki T, Fukuoka T, Utsui Y, Ohya S. 2003a. Synthesis and antimycobacterial activity of capuramycin analogues. Part 1: substitutions of the azepan-2-one moiety of capuramycin. Bioorg. Med. Chem. Lett. 13: 2829-2832.
- Hotoda H, Daigo M, Furukawa M, Murayama K, Hasegawa C A, Kaneko M, Muramatsu Y, Ishii M M, Miyakoshi S, Takatsu T, Inukai M, Kakuta M, Abe T, Fukuoka T, Utsui Y, Ohya S. 2003b. Synthesis and antimycobacterial activity of capuramycin analogues. Part 2: acylated derivatives of capuramycin-related compounds. Bioorg. Med. Chem. Lett. 13: 2833-2836.
- Ichikawa S. 2008. Nucleoside chemistry based on nucleoside natural products synthesis. Chem Pharm. Bull. 56(8): 1059-1072.
- Ichikawa S, Matsuda A. 2007. Nucleoside natural products and related analogs with potential therapeutic properties as antibacterial and antiviral agents. Expert Opin. Ther. Pat. 17(5): 487-498.
- Igarashi M, Takahashi Y, Shitara T, Nakamura H, Naganawa H, Miyake T, Akamatsu Y. 2005. Caprazamycins, novel lipo-nucleoside antibiotics, from *Streptomyces sp.* J. Antibiot. 58(5): 327-337.
- Inukai M, Isono F, Takatsuki A. 1993. Selective inhibition of the bacterial translocasereaction in peptidoglycan synthesis by mureidomycins. Antimicrob. Agents Chemother. 37(5): 980-983.
- Isono K, Uramoto M, Kusakabe H, Kimura K I, Igasi K, Nelson C C, McCloskey JA. 1985. Liposidomycins: novel nucleoside antibiotics which inhibit bacterial peptidoglycan synthesis. J. Antibiotics. 38(11): 1617-1621.
- Isono F, Kodoma K, Inukai M. 1992. Susceptibility of *Pseudomonas* species to the novel antibiotics

- mureidomycins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36(5): 1024-1027.
- Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, Kanarsa T, Buayairaksa. 2005. New Bioactive Clerodane Diterpenoids from the Bark of *Casearia grewiifolia*. *J. Nat. Prod.* 68: 183-188.
- Kanokmedhakul, S, Kanokmedhakul K, Nambuddee K, Kongsaree P. 2004. New Bioactive Prenylflavonoids and Dibenzocycloheptene Derivative from Roots of *Dendrolobium lanceolatum*. *J. Nat. Prod.* 67: 968-972.
- Kimura KI, Ikeda Y, Kagami S, Yoshihama M, Suzuki K, Osada H, Isono K. 1998. Selective inhibition of the bacterial peptidoglycan biosynthesis by the new types of liposidomycins. *J. Antibiotics.* 51(12): 1099-1104.
- Kimura K, Bugg TDH. 2003. Recent advances in antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall biosynthesis. *Nat. Prod. Rep.* 20: 252-273.
- Koga T, Fukuoka T, Doi N, Harasaki T, Inoue H, Hotoda H, Kakuta M, Muramatsu Y, Yamamura N, Hoshi M, Hirota T. 2004. Activity of capuramycin analogues against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* *in vitro* and *in vivo*. *J. Antimicrob. Chemother.* 54: 755-760.
- Lin Y, Li Z, Francisco GD, McDonald LA, Davis RA, Singh G, Yang Y, Mansour T S. 2002. Muraymicyns, novel peptidoglycan biosynthesis inhibitors: semisynthesis and SAR of their derivatives. 12(17): 2341-2344.
- McDonald LA, Barbieri LR, Carter GT, Lenoy E, Lotvin J, Petersen PJ, Siegel MM, Singh G, Williamson R T. 2002. Structures of muraymicyns, novel peptidoglycan biosynthesis inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* 124 (35): 10260-10261.
- Nikaido H, Saier JR MH. 1994. Transport proteins in bacteria: common themes in their design. *Science.* 258(5084): 936-942.
- Sayed KAE, Hamann MT, EL-Rahman HA A, Zaghloul AM. 1998. New Pyrrole Alkaloids from *Solanum sodomaeum*. *J. Nat. Prod.* 61: 848-850.
- Struve WG, Sinha RK, Neuhaus FC. 1966. On the initial stage in peptidoglycan synthesis. Phospho-N-acetylmuramylpentapeptide translocase (uridine monophosphate). *Biochem.* 5(1): 82-93.
- World Health Organization. Tuberculosis (TB). <http://www.who.int/tb/en/> (consulted June 16, 2009)
- Xu ZQ, Barrow WW, Suling WJ, Westbrook L, Barrow E, Lin Y M, Flavin M .T. 2004. Anti-HIV natural product (+)-calanolide A is active against both drug-susceptible and drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg. Med. Chem.* 12: 1199-1207.

