Estudos de modelagem molecular e QSAR de 'structure–bitterness relationship' em sesquiterpenos lactonizados

Marcus Tullius Scotti² (PG)*, Luciana Scotti² (PG), Vicente de Paulo Emerenciano² (PQ), Carla Maria de Souza Menezes¹(PQ), Elizabeth Igne Ferreira¹ (PQ). *mscott@iq.usp.br

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP; ²Instituto de Química, USP.

Palavras Chave: sesquiterpenos lactonizados, modelagem molecular, QSAR.

Introdução

Sesquiterpenos lactonizados são usados como repelente em alguns mamíferos herbívoros e seu sabor amargo supera ao de alcalóides como a cafeína e a quinina. Recentes trabalhos¹ começaram a serem feitos no intuito de estabelecer relação estrutura-atividade (Structure–bitterness relationship) destas moléculas. Cravotto¹ e colaboradores concluíram que existe uma forte relação entre a presença de grupos oxigenados polares no anel da lactona e o sabor amargo, o que proporciona a abertura deste anel devido a redução nos grupos exometileno. Sendo que quanto mais polar o composto, menor o sabor amargo produzido por este. O objetivo do presente trabalho é quantificar a polaridade estrutural em relação à atividade de sesquiterpenos lactonizados, utilizando Modelagem Molecular e QSAR, e fazer um estudo comparativo com as conclusões de Cravotto¹.

Resultados e Discussão

Os compostos utilizados no trabalho da literatura¹, foram submetidos a cálculos dos parâmetros polarizabilidade e momento de dipolo após otimização da geometria e minimização da energia utilizando-se o método semi-empírico AM1.² Os valores obtidos foram posteriormente relacionados qualitativa e quantitativamente à atividade experimental medida por Cravotto¹. No estudo de QSAR empregou-se o programa BILIN.

Os parâmetros polarizabilidade e momento de dipolo foram calculados através de modelagem molecular e os resultados obtidos foram apresentados na Tabela 1 juntamente com os valores de atividade medida por Cravotto¹ através de um teste de sensibilidade refinado pelo método estatístico ANOVA. Posteriormente os valores da tabela 1 foram submetidos ao estudo de QSAR clássico.

Tabela 1. Valores calculados da polarizabilidade (Pol.), do momento de dipolo (Dip.) e os respectivos valores de atividade biológica (AB) medida para a série de sesquiterpenos lactonizados.

Composto	Pol. (Å ³)	Dip.(debye)	AB
1	35,27	4,72	3,0
2	27,04	6,03	3,3

29^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1. Continuação

Composto	Pol. (Å ³)	Dip.(debye)	AB
3	42,78	4,95	3,3
4	51,57	5,86	1,0
5	50,12	5,54	3,2
6	60,75	5,91	3,0
7	41,13	5,51	0,0
8	27,40	4,33	0,9
9	35,46	3,94	0,8
10	35,65	3,26	0,5
11	35,84	3,27	4,2
12	27,78	4,15	1,7
13	28,33	1,95	1,3
15	27,23	5,26	2,9
16	27,59	4,12	0,7

As equações geradas pelo programa BILIN foram:
 AB = + 0,009 (±0,089) polarizabilidade + 0,23 (±0,80) dipolo + 0,61 (±3,58) (não significativo)
 (n=15; r=0,25; s=1,4; F=0,38; Q² =0,39; s-PRESS =1,7)

AB = + 0,022 (±0,075) polarizabilidade + 1,18 (±2,86) (não significativo)
 (n = 15; r = 0,17; s = 1,4; F= 0,40; Q² =0,22; s-PRESS = 1,5)

AB = + 0,27 (±0,66) dipolo + 0,76 (±3,11) (não significativo)
 (n=15; r=0,24; s = 1,3; F = 0,77; Q² =-0,24; s-PRESS = 1,5)

As equações obtidas mostram que não é significativa a relação da atividade biológica com nenhum dos parâmetros. Os valores de F, Q², r foram extremamente baixos em todas as equações.

Conclusões

As observações feitas por Cravotto¹ e seus colaboradores, apesar de aparentemente lógicas para um estudo de SAR, não são significativas quando submetidas ao QSAR clássico.

Agradecimentos

CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.

¹ Cravotto G., Nano G.M., Binello A., Spagliardi p., Seu G. *J. Sci. of Food and Agric.*,**2005**, 85, 1757.

² Leach, A. R. *Molecular Modeling: Principles and Applications*. 2 ed, London: Prentice Hall, **2001**, 744.