

Relações entre estrutura e permeabilidade de flavonóides por RPLC.

Adriana L. Santoro (PG)¹, Andrei Leitão (PG)², Maria Fátima F. G. da Silva (PQ)³, Emanuel Carrilho (PQ)¹ Carlos A. Montanari (PQ)^{1*}

¹Grupo de Química Medicinal de Produtos Naturais, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo

²Núcleo de Estudos em Química Medicinal, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais

³Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos (adrianalsantoro@iqsc.usp.br)

Palavras Chave: Membranas imobilizadas artificialmente, RPLC, SPR

Introdução

As propriedades moleculares de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) são essenciais no planejamento de fármacos. A absorção é uma das propriedades que tem sido reconhecida como importante causa de descontinuidade de pesquisas na busca por novos fármacos quando ela é baixa. Vários são os métodos de determinação da absorção de moléculas candidatas a fármacos (*in situ*, *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, ou combinação deles). Nosso grupo vem-se dedicando ao estudo *in silico* combinado com a determinação experimental do coeficiente de partição de substâncias químicas bioativas. Este trabalho tem o objetivo de avaliar a partição de flavonóides naturais através de membranas imobilizadas artificialmente (IAM).

Resultados e Discussão

Em estudos anteriores, mostramos que uma série de 27 flavonóides naturais inibidores da enzima g(GAPDH)Tc foi classificada com potência intermediária entre cumarinas e nucleosídeos¹. Um dos descritores moleculares identificados como responsável pela classificação foi o coeficiente de partição. A sua otimização resultaria no aumento da potência frente à enzima alvo. Os campos moleculares de interação (MIF) descritivos das propriedades de permeabilidade foram obtidos através do programa VolSurf. As sondas químicas DRY (hidrofóbica), H₂O (hidrofílica) e C=O (oxigênio carbonílico) foram usadas para a obtenção dos MIF. Os MIF foram projetados sobre três sistemas modelos contendo fármacos e moléculas relacionadas: barreira hemato-encefálica, células Caco-2 e solubilidade termodinâmica. A Figura 1 mostra o gráfico da projeção dos MIF representativos dos flavonóides sobre o modelo de permeabilidade em células Caco-2. Todos os flavonóides estão agrupados na região de elevada permeabilidade.

Para validar o modelo proposto, sete flavonóides foram estudados por cromatografia a líquido (RPLC). Os logaritmos dos coeficientes cromatográficos de partição ($\log k_w$) foram obtidos por extrapolação da curva de Snyder ($\log k = -Sf_{\text{MeOH}} + \log k_w$) quando 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

$f_{\text{MeOH}} = 0$. A coluna de fosfatidilcolina, apropriada para mimetizar os fenômenos de permeabilidade em membranas biológicas, foi usada para a obtenção dos valores de $\log k_w$.

Figura 1. Gráfico de escores e projeção dos MIF dos flavonóides sobre o modelo PLS de permeabilidade celular em Caco-2

A elevada permeabilidade dos flavonóides (Figura 1) pode ser demonstrada pelo valor de $\log k_w$ da 3',4',5',5,7-pentametoxiflavona (flavona-12) igual a 2,32. Os demais flavonóides podem ser observados em amarelo no gráfico da mesma Figura, juntamente com vários anti-hipertensivos administrados por via oral com boa absorção pelo trato gastrointestinal.

Conclusões

Modelos *in silico* gerados a partir das propriedades moleculares de absorção demonstraram corretamente a elevada capacidade de permeação dos flavonóides em estudo.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP

¹ Leitão, A. et al. *Bioorg. Med Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2199–2204

