Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Relação quantitativa entre estrutura química e atividade citotóxica de sesquiterpenos lactonizados

Mariane B. Fernandes[1] (IC)*, Marcus T. Scotti[1] (PG), Marcelo J. P. Ferreira[1] (PQ), Vicente P. Emerenciano[1] (PQ). *mmarianebf@yahoo.com.br

[1]*Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 26077, 05513-970, São Paulo, SP, Brasil.*

Palavras Chave: atividade citotóxica, sesquiterpenos lactonizados, QSAR.

Introdução

Sesquiterpenos lactonizados (SLs) são um vasto grupo de produtos naturais isolados de inúmeros gêneros da família Asteraceae. Durante a busca por compostos com atividade citotóxica presentes em plantas, muitos SLs ativos contra vários tipos de organismos e sistemas têm sido descobertos. As atividades são mediadas quimicamente por estruturas carbonílicas a,ß-insaturadas, como a-metileno-?-lactona, a ciclopentanona a,ß-insaturada ou o éster conjugado. Estes grupos reagem com nucleófilos por uma adição de Michael. Entretanto, pouco é conhecido a respeito dos efeitos que as diferentes estruturas alquilantes e outros fatores estruturais causam na toxicidade em termos de relações quantitativas de estrutura-atividade (QSAR). Este trabalho objetiva o estudo extensivo destas relações, a fim de delinear com profundidade os requerimentos estruturais para esta atividade e predizer o potencial citotóxico de SLs não conhecidos.

Resultados e Discussão

Os 37 SLs obtidos[1-4] a partir de diferentes espécies de Asteraceae, foram ensaiados para que se comprovasse suas atividades inibitórias *in vitro* contra células derivadas de carcinoma humano da nasofaringe (células KB) em cultura (pED_{50} = -logED_{50}). O programa SISTEMAT foi usado para o desenho das estruturas dos SLs. Utilizou-se o programa SPARTAN para Windows v. 4.0 para a análise conformacional dos compostos, o programa DRAGON 5.4 para a obtenção de descritores moleculares e o programa MobyDigs v 1.0 para o cálculo dos modelos de regressão usando algoritmo genético. Um modelo contendo apenas descritores baseados na representação das moléculas em 3 dimensões foi obtido para o estudo de QSAR. A análise de regressão do grupo de treinamento, contendo 28 compostos, gerou o modelo I, o qual contém os descritores SPAN, G(O…O), Mor15u, Mor13m e R8e$^+$, os quais explicam 82,6% da variância na atividade citotóxica. A série de testes foi importante para a validação da equação através de um valor significativo de teste externo (0.704).

(I) pED_{50} = +0.484(±0.232) SPAN -0.011(±0.005) G(O..O) +0.791(±0.459) Mor13m +0.297(±0.260) Mor15u -84.459(±27.104) R8e$^+$ + 6.250 (±1.456)

(n=28; r^2=0,826; s=0,258; F=21,04; Q^2_{cv}=0,743; S-$_{PRESS}$=0,314; n_{ext}=9; r^2_{ext}= 0,800; Q^2_{ext}= 0,704)

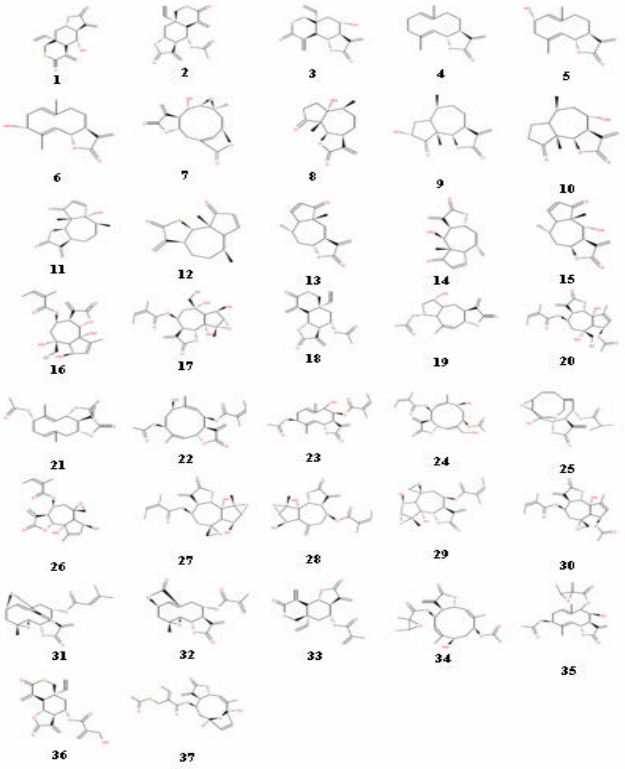

Figura 1. Estrutura dos SLs.

Conclusões

Os descritores apresentados pela equação estatisticamente mais significativa representam uma descrição global de propriedades estéricas e características eletrônicas de cada molécula, as quais foram também encontradas em estudos prévios. Algumas estruturas são muito importantes para a atividade biológica, como a dupla ligação no ciclopentano, bem como na posição 10; o grupo hidroxila na posição 5 e o grupo angelato em C-8. É importante destacar também que os compostos mais ativos são aqueles os quais apresentam os tipos guaianolídeo e pseudoguaianolídeo como esqueleto.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

[1]Kupchan, S. M.; Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem*. **1971**, *14*, 1147.

[2]Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Karim, A.; Werner, D. The J. of Org. Chem. **1969**, 12, 3908.
[3]Kupchan, S. M.; Kelsey, J. E.; Maruyama, M.; Cassady, J. M.; Hemingway, J. C.; Knox, J. R. The J. of Org. Chem. **1969**, 12, 3876.
[4]Kupchan, S.M.; Maruyama, M.; Hemingway, R. J.; Hemingway, J. C.; Shibuya, S.; Fujita, T. *J. Org. Chem.*, **1973**, 12, 2189.