

Estudo quimiométrico de compostos extraídos de plantas nacionais com atividade antioxidante utilizando-se o programa VolSurf

Luciana Scotti¹ (PQ)*, Marcus Tullius Scotti³ (PG), Carmen Lucia Cardoso² (PQ), Patrícia Mendonça Pauletti² (PQ), Ian Castro-Gamboa² (PQ), Vanderlan da Silva Bolzani² (PQ), Maria Valéria Robles Velasco¹ (PQ), Carla Maria de Souza Menezes¹ (PQ), Elizabeth Igne Ferreira¹ (PQ). *lscotti@dialdata.com.br

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP; ²Instituto de Química, UNESP; ³Instituto de Química, USP.

Palavras Chave: programa VolSurf, PLS, atividade antioxidante.

Introdução

Compostos de atividade antioxidante têm importância em várias áreas da terapêutica. O conhecimento aprofundado das estruturas molecular e eletrônica desses derivados é de relevância para se planejar análogos mais eficazes.

O programa de CADD (*Computer Aided Drug Design*) denominado VolSurf interpreta a estrutura molecular 3D e gera descritores holísticos, que serão posteriormente interpretados em procedimento computacional automatizado e rápido². Alguns parâmetros tradicionais usados em química medicinal, como lipofilicidade, ligações de hidrogênio, regiões hidrofóbicas, avaliações biológicas, seguidas por análise quantitativa da relação estrutura-atividade (QSAR), fornecem informações úteis sobre características físico-químicas; direcionam a pesquisa ou geram índices topológicos, que não conduzem à boa interpretação, particularmente em estudos de séries não congêneres. Além disso, freqüentemente os confôrmeros que são gerados de uma determinada molécula não representam o equilíbrio conformacional na membrana biológica. O VolSurf inclui cálculos estatísticos, que permitem interpretação química dos resultados obtidos. Utilizou-se o método dos mínimos quadrados parciais (*Partial Least Squares* (PLS)) com o objetivo de distinguir a informação significativa para construção do modelo e eliminar eventuais 'ruídos'.

Nesta pesquisa compostos extraídos de plantas nacionais, pertencentes às espécies *Chimarrhis turbinata* e *Arrabidaea samydoides*, foram avaliadas, procurando-se elucidar o grupo farmacofórico responsável pela atividade antioxidante.

Resultados e Discussão

O ensaio experimental do potencial antioxidante dos compostos foi realizado através do método espectrofotométrico baseado na redução do radical relativamente estável 2,2-difenil-1-picrilidrazila (DPPH). Os compostos foram desenhados previamente no programa de modelagem molecular Spartan for Windows v.4.0. Foram, então, otimizados por AM1 (Austin Model 1) e o confôrmero de energia mínima foi selecionado¹. Posteriormente, este foi

exportado e efetuou-se o cálculo de descritores moleculares do programa VolSurf v. 4.1.3.

O modelo resultante do método PLS possui um razoável coeficiente preditivo interno ($Q_{cv}^2 \sim 0,6$) e alta variância explicada ($R^2 \sim 0,9$). Analisando-se o panorama geral das variáveis envolvidas no modelo resultante, observa-se que a hidrofobicidade, o balanço entre regiões hidrofóbicas e hidrofílicas e a capacidade de formação de ligações de hidrogênio são características importantes para o composto desenvolver a atividade antioxidante.

A matriz *loading* (P) é construída pelo método PLS e contém informações sobre os descritores e as variáveis latente (*Latent Variables*, LV) em que estão contidos. As variáveis latentes são combinações lineares das variáveis dos modelos originais. A distribuição das variáveis nos espaços bi- e tridimensionais referente à matriz *loading* indica quanto cada variável está influenciando o cálculo das LV na construção do modelo final. No espaço mais periférico do gráfico, localizam-se as variáveis de maior contribuição no cálculo, cujas características influem na atividade antioxidante: ID8DRY, D13DRY, VOH2, BV22OH2, HB1O, HB2O, D8DRY, D7DRY, BV22DRY, Cw1OH2, lw7OH2, lw8OH2 e DIFF. Centralmente, ficam as de menor influência, que no modelo foram: SOH2 (0) e BV21DRY. Os resultados corroboram as relações estrutura-atividade extraídas da literatura, que indicam maior atividade com o aumento de grupos hidroxilas no composto fenólico, a estabilização de radicais fenóxi através de ligações de hidrogênio e da presença de duplas ligações e anéis aromáticos conjugados.

Conclusões

Pode-se concluir que o grupo farmacofórico favorável à atividade antioxidante deve apresentar estrutura que apresente predominantemente características hidrofílicas e grupos hidroxilas como substituintes.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Gabriele Cruciani, Depto. De Quimiometria - Universidade de Perugia (Itália) por gentilmente ceder o programa VolSurf v. 4.1.4. À CAPES e ao CNPq, pelo apoio financeiro.

¹ Cohen, N. C. *Guidebook on molecular modeling in drug design*, San Diego: Academic Press, 1996. p.361.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

² CRUCIANI G., PASTOR M., GUBA W., *VolSurf: a new tool for the pharmacokinetic optimization of lead compounds*, **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.11, supl.2, p.S29-S39, 2000.