

Relação quantitativa entre estrutura química – atividade citotóxica de lactonas sesquiterpênicas sobre células H.Ep.-2 (carcinoma de laringe)

Karina A. Pinheiro^{1*} (IC), Marcelo J. P. Ferreira² (PQ), Thomas J. Schmidt³ (PQ), Vicente P. Emerenciano¹ (PQ)

¹Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo – SP; ²Centro de Ciências e Humanidades, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo – SP; ³Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Westfälische Wilhelms, Universität Münster, Alemanha.

Palavras Chave: lactonas sesquiterpênicas, QSAR, carcinoma de laringe (H. Ep.-2).

Introdução

Lactonas sesquiterpênicas (LSs) são uma classe de metabólitos especiais isolados especialmente de espécies da família Asteraceae. Tais substâncias são responsáveis pela bioatividade de várias plantas medicinais e possuem uma diversa variedade de atividades biológicas e farmacológicas, tais como atividade antimicrobiana, citotóxica, anti-inflamatória, entre outros¹. Tais atividades são mediadas quimicamente pela presença de um grupamento carbonílico α,β -insaturado, presentes na estrutura sob a forma de um α -metileno- γ -lactona, de uma ciclopentenona α,β -insaturada ou de um éster conjugado. Esses grupos reagem com nucleófilos, em especial tióis presentes em resíduos de cisteína presentes em proteínas, através de uma reação de adição de Michael. Tais produtos inibem uma variedade de funções celulares que conduzindo essas a um processo de apoptose.

A diferença na atividade entre LSs individuais pode ser explicada por fatores estruturais bem como por outros fatores tais como lipofilicidade, geometria molecular, ambiente químico, entre outros. No entanto, pouco é conhecido sobre os efeitos de diferentes grupos alquilantes e de fatores estruturais sobre a citotoxicidade de LSs em termos de correlações de estrutura química – atividade biológica (QSAR). Assim, o objetivo desse trabalho é realizar um estudo de relação estrutura química – atividade biológica de LSs que apresentam citotoxicidade sobre células do tipo H.Ep.-2 (carcinoma de laringe).

Resultados e Discussão

Uma série de 43 LSs foi selecionada a partir de um trabalho publicado na literatura². Essas moléculas foram submetidas a um procedimento de otimização de geometrias pelo programa HyperChem 8.0 utilizando-se campo de força de mecânica molecular MM+ e o método semiempírico AM1 (Austin Model 1)³. As estruturas com suas energias minimizadas foram arquivadas como arquivos .mol e os descritores moleculares foram calculados para o confôrmoro de menor energia

35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

através do programa MOE⁴. A seleção dos descritores foi realizada por regressão linear múltipla (RLM) com o algoritmo genético GA-VSS do programa MobyDigs 1.1. O melhor modelo possui cinco descritores que correlacionam a estrutura química e a citotoxicidade com a seguinte equação:

$$pED_{50} = 4,65 + 0,29 \text{ ASAN2} - 0,22 \text{ BCUT} \text{ SLOGP2} - 0,49 \text{ dipoleX} + 0,51 \text{ pmiY} + 0,76 \text{ ENONS} \\ (n=43, n_{\text{externo}}=8, r^2=0.9, F=30, Q_{cv}^2=0.76)$$

Entre os descritores selecionados no modelo, os que mais influenciam o ED₅₀ são da classe BCUT os quais usam a contribuição atômica para o logP e o ENONS que relaciona a área de superfície acessível de estruturas com carbonilas α,β -insaturadas.

O modelo foi comparado com os descritores moleculares obtidos através do programa DRAGON obtendo-se resultados similares aos obtidos com os descritores do MOE.

Conclusões

A metodologia quimiométrica utilizada para LSs apresentou bons resultados quanto a previsão das atividades citotóxicas em células de carcinoma de laringe relacionadas aos descritores ASAN2, BCUT SLOGP2, dipoleX, pmiY e ENONS. Tais resultados demonstram que essas são as variáveis de maior relevância para a bioatividade ressaltando a importância da presença do grupamento carbonílico α,β -insaturado para a atividade.

Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio financeiro da FAPESP e do CNPq.

¹ Scotti, M. T. et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2927.

² Lee, K.-H. et al., *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 819.

³ Dewar, M. J. S. et al., *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 541.

⁴ MOE, Molecular Operating Environment, Chemical Computing Group, **2010**, Montreal, Canada.

⁵ Schmidt, T.J. & Heilmann, J. Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR), **2002**, *21*, 276-287.