

AVALIAÇÃO DO EFEITO SCAVENGER DE RADICAIS LIVRES *IN VITRO* DE COMPOSTOS DERIVADOS DE QUINOLINA

PÂMELA MACHADO¹; ETHEL WILHELM²; GILSON ZENI³; ANDRÉ LUIZ STEIN⁴, CRISTIANE LUCHESE⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos- Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia- *pamela_machado@ymail.com*

²Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos- Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia- *ethelwilhelm@yahoo.com.br*

³Universidade Federal de Santa Maria- Departamento de Química - Laboratório de Síntese, Reatividade, Farmacologia e Toxicologia de Organocalcogênios- *gzzeni@ufsm.br*

⁴Universidade Federal de Santa Maria- Departamento de Química- Laboratório de Síntese, Reatividade, Farmacologia e Toxicologia de Organocalcogênios- *andreluizstein@hotmail.com*

⁵Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos- Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia- *cristiane_luchese@yahoo.com.br*

1. INTRODUÇÃO

As espécies reativas (ERs) são constantemente produzidas no organismo e apresentam funções fisiológicas importantes (SCHAFER; BUETTNER, 2001). Diante disto, o organismo desenvolveu um sistema de defesa antioxidante, que inclui defesas enzimáticas e não enzimáticas (VALKO et al., 2007).

Em condições normais, há um equilíbrio entre os agentes pró-oxidantes e os antioxidantes, mantendo a homeostase do organismo. No entanto, quando há um excesso de ERs e/ou uma diminuição nas defesas antioxidantes, é originado o processo de estresse oxidativo (DRÖGE, 2002). Isto ocorre porque as ERs em excesso reagem com biomoléculas do organismo, causando efeitos nocivos, que podem ser reparáveis ou não (SCANDALIOS, 2005). Evidências sugerem que o estresse oxidativo está envolvido no desenvolvimento de diversas patologias, como câncer, doenças cardiovasculares, aterosclerose, artrite reumatóide, hipertensão, isquemia, diabetes mellitus e doenças neurodegenerativas (Alzheimer e Parkinson) (VALKO et al., 2007).

Em vista disso, tem crescido muito o interesse em investigar novas biomoléculas com propriedades antioxidantes e potenciais agentes terapêuticos contra os danos promovidos pelo estresse oxidativo. Dentre os mais estudados estão os compostos orgânicos de selênio, visto que estes possuem propriedades biológicas interessantes (NOGUEIRA e ROCHA, 2010). Nos últimos anos, houve um aumento considerável na síntese de compostos orgânicos de selênio devido ao fato de muitos destes apresentarem propriedades antioxidantes (MUGESH et al., 2001). Outros compostos muito estudados são os derivados de quinolina. O amplo espectro de atividades biológicas associadas com quinolinas tem feito com que muitos pesquisadores realizem sua síntese química e identifiquem novas aplicações (KOUZNETSOV et al., 2005). MANJUNATHA et al., (2013) demonstraram que compostos derivados de quinolina por eles sintetizados, possuem significativas propriedades antioxidante e anti-bacteriana, indicando que estas moléculas podem ter aplicações farmacológicas importantes.

Portanto, tendo em vista a crescente busca por novos compostos com capacidade antioxidante e inúmeras pesquisas relatando a eficácia dos compostos orgânicos de selênio e das quinolinas contra as ERs, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a atividade *scavenger* de radicais livres sintéticos *in vitro* dos compostos derivados de quinolina GZ1, GZ2 e GZ4, sendo os dois últimos combinados com o selênio.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Síntese dos compostos

Os compostos foram sintetizados no Laboratório de Síntese, Reatividade, Farmacologia e Toxicologia de Organocalcogênicos da Universidade Federal de Santa Maria.

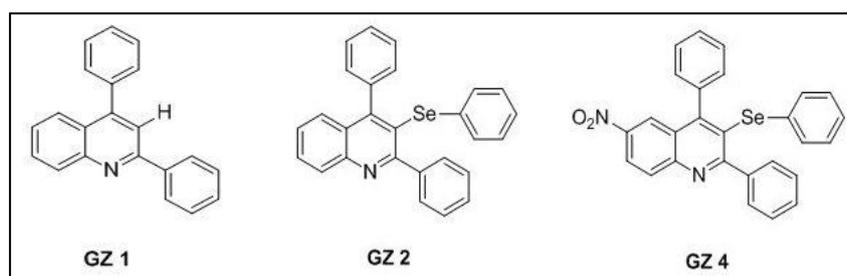


Figura 1. Estrutura química dos compostos

2.2. Preparação dos compostos

Os compostos foram pesados e dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO). Foram feitas 4 diluições para cada composto, sendo as concentrações iniciais 0,1, 1, 5 e 10 mM, que correspondem nos ensaios 1, 10, 50 e 100 μ M, respectivamente.

2.3. Determinação da atividade *scavenger* de radicais livres *in vitro*

2.3.1. Atividade *scavenger* do radical 2,2'-difetil-1-picril-hidrazila (DPPH)

Este método consiste em avaliar a capacidade do composto em sequestrar o radical livre sintético de coloração púrpura DPPH, através da doação de prótons e/ou elétrons, sendo este resultado observado através do decréscimo da absorbância. As diferentes concentrações dos compostos e a solução do radical DPPH em etanol foram adicionadas em cada amostra, e estas incubadas à 30°C por 30 minutos na ausência de luz. Após, as amostras foram lidas em um espectrofotômetro no comprimento de onda 517 nm.

2.3.2. Neutralização do radical 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolona-6-ácido sulfônico) (ABTS)

Consiste na capacidade do composto em neutralizar o radical livre sintético de coloração verde, o ABTS, preferencialmente através da doação de elétrons, sendo este resultado observado através da redução da absorbância. As diferentes concentrações dos compostos e a solução do radical ABTS em tampão fosfato de sódio (TFK) foram adicionadas em cada amostra, e estas incubadas em temperatura ambiente por 30 minutos na ausência de luz. Após, as amostras foram lidas no espectrofotômetro em 734 nm.

2.4. Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas por meio de análise de uma via (ANOVA) seguida pelo teste de Newman-Keuls. Os ensaios foram realizados em duplicata e repetidos pelo menos três vezes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme observado na figura 2 e 3, não houve diferenças significativas em nenhum dos compostos analisados, tanto em relação a atividade *scavenger* do radical DPPH quanto a neutralização de radicais ABTS. Este fato não descarta a possibilidade de os compostos serem antioxidantes, visto que a atividade seqüestradora/neutralizadora é apenas um dos mecanismos de ação já descobertos.

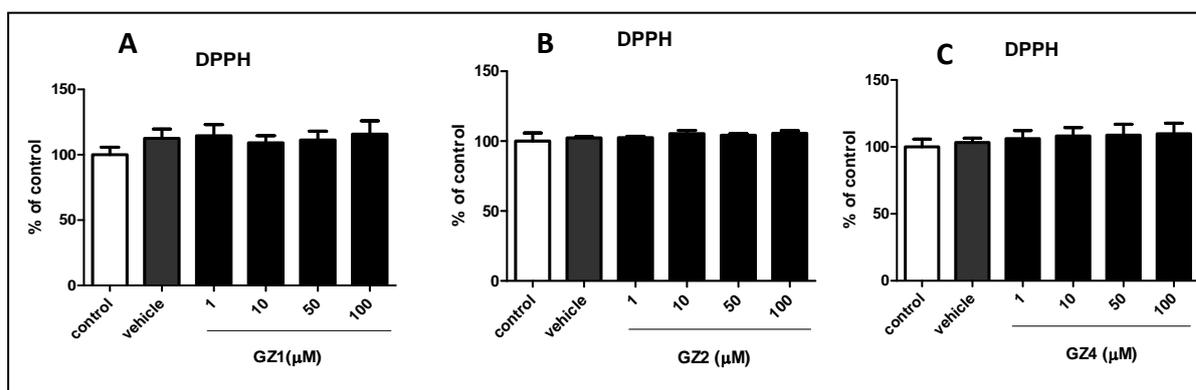


Figura 2. Atividade *scavenger* do radical DPPH do composto GZ1 (A), GZ2 (B) E GZ4 (C). Resultados expressos em porcentagem do radical em relação ao controle \pm erro padrão.

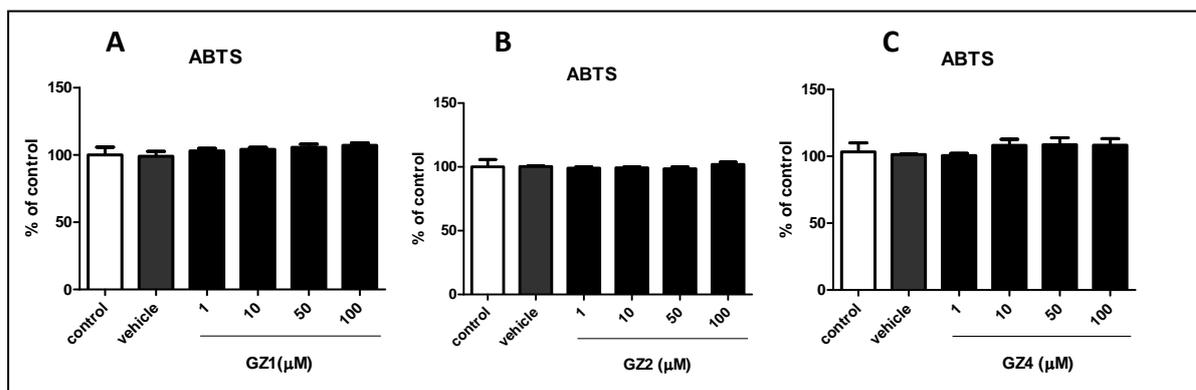


Figura 3. Atividade neutralizadora do radical ABTS do composto GZ1 (A), GZ2 (B) E GZ4 (C). Resultados expressos em porcentagem do radical em relação ao controle \pm erro padrão.

De acordo, outros estudos demonstraram que moléculas com efeito antioxidante podem agir por outros mecanismos que não os mecanismos *scavenger* de radicais DDPH ou neutralizador de radicais ABTS (LUCHESE et al., 2012; JUNG et al., 2002.)

Portanto, mais estudos devem ser realizados para estudar o efeito antioxidantes destes compostos, bem como os mecanismos envolvidos no efeito antioxidante, tais como a atividade mimética dos compostos a enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), entre outras, visto que alguns compostos orgânicos contendo selênio apresentam esse mecanismo de ação (MÜLLER et al., 1984; LUCHESE et al., 2012).

4. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que os compostos testados não possuem atividade *scavenger*/neutralizadora dos radicais sintéticos, no entanto, os mesmos não devem ser descartados.

5. REFERÊNCIAS

- DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p.47-95, 2002.
- JUNG, C.; WASHBURN, M.P.; WELLS, W.W. Ebselen has dehydroascorbate reductase and thioltransferase-like activities. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.291, n.3, p.550-553, 2002.
- KOUZNETSOV, V.V.; MENDEZ, L.Y.V.; GOMEZ, C.M.M. Recent progress in the synthesis of quinolines. **Current Organic Chemistry**, v.9, n.2, p.141-161, 2005.
- LUCHESE, C.; BRANDÃO, R.; ACKER, C.I.; NOGUEIRA, C.W. 2,2'-Dipyridyl diselenide is a better antioxidant than other disubstituted diaryl diselenides. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.367, n.1-2, p.153-163, 2012.
- MANJUNATHA, J.R.; BETTADIAH, B.K.; NEGI, P.S.; SRINIVAS, P. Synthesis of quinoline derivatives of tetrahydrocurcumin and zingerone and evaluation of their antioxidant and antibacterial attributes. **Food Chemistry**, v.136, n.2, p.650-658, 2013.
- MÜLLER, A.; CADENAS, E.; GRAF, P.; SIES, H. A novel biologically active seleno-organic compound—I. Glutathione peroxidase-like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen). **Biochemical Pharmacology**, v.33, n.20, p.3235-3239, 1984.
- MUGESH, G.; DU MONT, W.W.; SIES, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. **Chemical Reviews**, v.101, n.7, p.2125-2180, 2011.
- NOGUEIRA, C.W.; ROCHA, J.B. Diphenyl diselenide a Janus-faced molecule. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.21, n.11, p.2055-2071, 2010.
- SCANDALIOS, J.G. Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.38, n.7, p.995-1014, 2005.
- SCHAFFER, F.Q.; BUETTNER, G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. **Free Radical Biology & Medicine**, v.30, n.11, p.1191-1212, 2001.
- VALKO, M.; LEIBFRIE, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M.T.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.39, n.1, p.44-84, 2007.