

DERIVADOS SINTÉTICOS DAS CHALCONAS: POTENCIAIS AGENTES ANTIOXIDANTES

OLIVEIRA, Pathise Souto¹; SILVA, Nathália Victória Pinto²; VASCONCELOS, Alana³; STEFANELLO, Francieli Moro⁴; BARSchAK, Alethéa Gatto⁴

¹Bolsista CNPq Pibic e Graduanda- Faculdade de Nutrição

²Bolsista FAPERGS e Graduanda- Faculdade de Nutrição

³Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Química – PPGQ/UFPEl

⁴Professora do Centro de Ciências Químicas Farmacêuticas e Alimentos CCQFA/UFPEl
Campus Universitário – Caixa Postal 354 – CEP 96010-900. pathisesouto@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) ocorre tanto em processos fisiológicos como patológicos do organismo. Fisiologicamente essas espécies reativas apresentam diversas funções, como participar da destruição de microorganismo pela fagocitose (BERGENDI et. al., 1999). Assim, um aumento da liberação local de radicais livres pode ser benéfico, uma vez que a liberação de espécies tóxicas oxidantes pelos neutrófilos no processo de defesa do hospedeiro contra uma infecção, da mesma forma a liberação local de radicais livres por células imunocompetentes pode ser importante na sobrevivência contra um câncer precoce (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007; BERGENDI et. al., 1999).

Por outro lado, quando formadas em excesso as espécies reativas são capazes de oxidar proteínas celulares, ácidos nucleicos e lipídeos, causando danos que podem ser irreversíveis (KORKINA et. al., 1997; HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

Esses danos causados por ERO, como os radicais hidroxila, ânion superóxido e radicais peroxil, estão associados com o desenvolvimento de muitas condições clínicas, incluindo isquemia, câncer, doenças inflamatórias, neurológicas, cardíacas e auto-imunes (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007; CHRISTOPHER et. al., 2004).

Para evitar os efeitos danosos das espécies reativas o corpo humano possui mecanismos de defesa para combater os radicais livres sob a forma de enzimas, como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, e de moléculas antioxidantes, como as vitaminas C e E. O desequilíbrio entre a formação e a eliminação de radicais livres favorece a ocorrência de lesões oxidativas processo conhecido como estresse oxidativo (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007; FOROUMADI et. al., 2007).

As chalconas, ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas, que pertencem à família dos flavonóides são cetonas, -insaturadas. De modo geral, os flavonóides possuem estrutura ideal para o seqüestro de radicais, sendo antioxidantes mais efetivos que as vitaminas C e E (DIMMOCK et. al., 1999). Alguns estudos têm demonstrado que as chalconas possuem várias propriedades biológicas importantes incluindo atividade anticâncer, anti-inflamatória, antioxidantes, antibióticas e analgésicas (LEBEAU et. al., 2000).

O objetivo desse trabalho foi estudar o efeito *in vitro* de diferentes chalconas sobre a lipoperoxidação em cérebro e fígado de ratos Wistar de 30 dias de vida, permitindo a identificação de compostos com atividade antioxidante potencialmente útil na terapêutica de doenças inflamatórias agudas e crônicas.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

2.1 Animais

Foram utilizados ratos de Wistar de 30 dias, obtidos no Biotério da Universidade Federal de Pelotas, mantidos em ambiente com temperatura (20 – 24°C) e umidade (40 – 60%) controladas, água e alimento *ad libitum*, e ciclos claro-escuro de 12 horas.

Os animais foram sacrificados por decapitação e o encéfalo e o fígado foram cuidadosamente retirados e armazenados -80°C até o momento dos ensaios bioquímicos.

2.2 Obtenção das chalconas

Os derivados sintéticos das chalconas foram sintetizados no Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal de Pelotas. No presente trabalho foi avaliada a propriedade antioxidante dos seguintes compostos:

(E)-3-(2-nitrofenil)-1-(tiofen-3-il)prop-2-en-1-one C09	Fórmula Química: C ₁₃ H ₉ NO ₃ S Massa: 259,28
(E)-3-(4-nitrofenil)-1-(tiofen-3-il)prop-2-en-1-one C11	Fórmula Química: C ₁₃ H ₉ NO ₃ S Massa: 259,28
(E)-3-(4-metoxifenil)-1-(tiofen-3-il)prop-2-en-1-one C16	Fórmula Química: C ₁₄ H ₁₂ O ₂ S Massa: 244,06

2.3 Determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

O efeito antioxidante das chalconas sobre a lipoperoxidação foi avaliado utilizando a medida do TBARS em córtex cerebral e fígado de ratos determinado segundo o método de Buege e Aust (1978). A curva de calibração foi realizada utilizando 1,1,3,3-tetrametoxipropano, seguindo o mesmo tratamento das amostras. Os resultados foram calculados em nmol de TBARS/mg proteína. As chalconas foram testadas nas concentrações de 100, 200 e 300 µM e o Trolox foi utilizado como antioxidante padrão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A medida do TBARS foi significativamente reduzida pela chalcona C16 ([F(3,16)=9,814, P<0,01]) nas concentrações de 200 e 300 µM em córtex cerebral de ratos. As demais chalconas testadas reduziram a medida do TBARS nas 3 concentrações testadas em córtex cerebral de ratos (C09 [F(3,16)=72,796, P<0,01]; C11[F(3,16)=38,178, P<0,01]), indicando uma redução na lipoperoxidação em presença dos compostos estudados.

A medida do TBARS não foi significativamente alterada pelas chalconas testadas nas concentrações de 100, 200 e 300 µM em fígado de ratos, indicando que os compostos testados não alteraram a lipoperoxidação nesse tecido.

4 CONCLUSÃO

O cérebro é um órgão extremamente rico em lipídeos e com baixo nível de defesas antioxidantes sendo, dessa forma, muito suscetível ao ataque de espécies reativas, as quais podem causar danos irreversíveis aos sistemas biológicos. Os resultados do presente trabalho demonstraram que todos os compostos testados reduziram o dano oxidativo aos lipídeos em córtex cerebral de ratos, demonstrando que as chalconas parecem ser promissoras agentes antioxidantes reduzindo de forma significativa o dano provocado por essas espécies.

No entanto, mais estudos são necessários para melhor entender o efeito das chalconas nos sistemas biológicos. Pretendemos dar continuidade a esta pesquisa avaliando outros parâmetros de estresse oxidativo em cérebro e em outros tecidos, além de realizar testes *in vivo* para avaliação do potencial antioxidante de derivados sintéticos das chalconas.

5 REFERÊNCIAS

- 1 BERGENDI, L.; BENES, L.; DURACKOVA, Z.; FERENCIK, M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. **Life sciences**, v.65, p. 1865-1874, 1999.
- 2 BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELI, M.E.; BERSET, C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensm. Wiss. Technol.** v.28, 25-30, 1995.
- 3 BUEGE, J.A., AUST, S.D. Microsomal lipid peroxidation. *Meth Enzimol*, 1978, 52: 302-309.
- 4 CHRISTOPHER J. Potential therapeutic antioxidants that combine the radical scavenging ability of myricetin and the lipophilic chain of vitamin E to effectively inhibit microsomal lipid peroxidation. **Bioorg. Med. Chem.** v.12, p. 2079–2098, 2004.
- 5 DIMMOCK, J.R.; ELIAS, D.W.; BEAZELY, M.A., et al. Bioactivities of chalcones. **Curr Med Chem**, v.6, 1125-1149, 1999.
- 6 FOROUMADI, A. et. al. Synthesis and antioxidant properties of substituted 3-benzylidene-7-alkoxychroman-4-ones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v.17, p. 6764–6769, 2007.
- 7 HALLIWELL, B; GUTTERIDGE, J.M. **Free Radicals in Biology and Med.** New York: Oxford University Press ,2007.
- 8 HUANG, D.; OU, B.; PRIOR, R.L. The chemistry behind antioxidant capacity assays. **J. Agric. Food Chem**, v.53, 1841-1856, 2005.
- 9 KORKINA, L.G.; AFANS'EV, I.B. Antioxidant and chelating properties of Flavonoids. **Adv Pharmacol**, v.38 p.151–163, 1997
- 10 LEBEAU, J. et. al. antioxidant properties of di-*tert*-butylhydroxylated Flavonoids. **Free Radical Biology & Med.** v. 29, p. 900–912, 2000
- 11 MOLYNEUX, P. **Songklanakarin J. Sci. Technol.**, v. 26, 211-219, 2004