



**11ª Jornada Científica e
Tecnológica do IFSULDEMINAS**

**& 8º Simpósio de
Pós-Graduação**

ESTUDO QSAR PARA UMA SÉRIE DE AMINAS HETEROCÍCLICAS (AH) COM POTENCIAL ATIVIDADE CARCINOGENICA.

Francismara O.C. ARAÚJO¹, Luiz F. MOTTA¹

RESUMO

Diversas categorias de amins heterocíclicas (AH) já foram identificadas em alimentos como carcinogênicas potentes. Elas resultam diversos efeitos biológicos em humanos atuando na interrupção do metabolismo celular, pois são potentes inibidores da síntese de proteínas em células eucarióticas, no bloqueio das vias metabólicas inibindo as atividades mitocondriais sendo assim ocasionam alterações fisiopatológicas e lesões teciduais, também é capaz de interagir com ácido nucléico (DNA) interferindo na síntese de proteínas. Neste trabalho foi realizado o estudo computacional QSAR (relação quantitativa entre estrutura química e atividade biológica) com intuito de justificar a atividade biológica experimental carcinogênica das AH, levando em consideração as propriedades moleculares das AH e também os descritores obtidos via Quimioinformática realizando um Estudo Farmacocinético *In Silico* certificando a permeabilidade dessas moléculas pelas biomembranas.

Palavras-chave: Química Medicinal; Modelagem Molecular; Quimioinformática; Amins Heterocíclicas; Câncer.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o câncer tem aumentado de maneira significativa tornando-se um problema de saúde pública. Em 2018, mundialmente 9,6 milhões de pessoas foram vítimas dessa patologia. Fatos como a crescente industrialização, aumento na expectativa de vida, globalização e alimentação inadequada tem grande colaboração para o segundo lugar pela causa de morte por tumores. (IARC, 2012).

As amins heterocíclicas são tóxicas e formadas durante o processamento dos alimentos. O aroma e as cores dos alimentos são sinais da reação de Maillard, no qual aminoácidos e açúcares redutores durante o processo térmico tem considerável influência na formação das AH. Em temperaturas elevadas os aminoácidos das proteínas reagem com os açúcares redutores formando uma base de Schiff, produtos intermediários e finalmente as amins heterocíclicas (NUNES et.al, 2001).

O método de preparo, a temperatura elevada e o tempo prolongado para o processamento de carnes e peixes, quando grelhados, fritos e assados, favorece a formação das amins heterocíclicas (AH), que são agentes mutagênicos e por consequência pode levar ao câncer. Quanto maior o tempo e a temperatura no preparo desses alimentos maior será a quantidade de amins heterocíclicas.

1 IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: fran2016oliveiraaraujo@gmail.com.br.

1 Orientador, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: luiz.motta@ifsuldeminas.edu.br.

As AH térmicas são produzidas entre 100°C a 300°C e as pirolíticas em temperatura superior a 300°C.

As aminas heterocíclicas são absorvidas com facilidade pelo trato gastrointestinal e são capazes de interagir com a base nitrogenada guanina do DNA, afetando assim a replicação e a transcrição do DNA e a síntese proteica. Elas também podem bloquear as vias metabólicas inibindo as atividades mitocondriais, resultando alterações fisiopatológicas e, portanto, lesões celulares (FELTON et.al, 2007).

O estudo computacional QSAR utilizado na Química Medicinal é essencial na compreensão da ação biológica dos ligantes (AH) e leva em consideração a abordagem fisiopatológica dos compostos. Neste trabalho será utilizada abordagem *Ligand-Based Drug Design* (LBDD), ou seja, planejamento baseado na estrutura química do ligante (aminas heterocíclicas), onde as interações do ligante com o bioreceptor são consideradas indiretamente, através da correlação entre a atividade biológica experimental das AH conhecidas e as propriedades moleculares calculadas das estruturas químicas destes derivados. Isto ocorre por intermédio da seleção de parâmetros físico-químicos das estruturas químicas dos ligantes. Esta abordagem representa estratégia fundamental no estabelecimento das Relações Quantitativas Estrutura Química-Atividade Biológica (QSAR) (SAN'TANA, 2009).

2. MATERIAL E MÉTODOS

Nesta pesquisa as AH térmicas estudadas são IQ, MeIQx, IQx,4,8 DiMeIQx, 7,8 DiMeIQx, Philp e Cre-P-1 e as AH pirolíticas Trp-P-1, Trp-P-2, Glu-P-1, Glu-P-2, Phe-P-1 e Orn-P-1. Como todas as AH envolvidas neste trabalho são mutagênicas-carcinogênicas, então será utilizado como referencial o Teste Ames *Salmonella typhimurium* (TA98) para representar a atividade biológica experimental das AH conforme dados da literatura (WAKABAYASHI et.al, 1992). É um método muito utilizado, pois através de ensaios com bactérias pode-se correlacionar a potencialidade e a capacidade de alterar o DNA do organismo teste pelas AH.

Primeiramente foi realizado a Modelagem Molecular (minimização energética e otimização geométrica): Desenho 2D e visualização 3D das AH. O programa utilizado foi ACD/ChemSketch® versão 2018. A partir dos desenhos 3D foi realizada a Minimização Energética de cada derivado pelo método Semi-empírico PM3 utilizando o programa Arguslab® Freeware versão 4.0. A Otimização Geométrica foi executada utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (Density Functional Theory: DFT), empregando o Método Simplex com constante dielétrica 78 simultaneamente com o método híbrido B3LYP com função de base 6-31G* com auxílio do programa Computacional *Molecular Modeling Pro Plus*® versão 6.3.

Posteriormente foram calculadas diversas propriedades moleculares de natureza,

hidrofóbica/hidrofílica, solubilidade, eletrônica, termodinâmica, estereoquímica, dimensional, topológica e constitucional. Os programas e pacotes computacionais utilizados foram ChemsSketch® versão 2018, Arguslab® versão 4.0, Molecular Modeling Pro Plus® versão 6.3, ChemSitePro®, versão 9.0, ChemSpider 2014. Finalmente, por intermédio da Quimioinformática foi utilizado o banco de dados da indústria farmacêutica NOVARTIS: Molinspiration Cheminformatics, para realizarmos um estudo Farmacocinético *In Silico*.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A minimização energética e a otimização geométrica são de extrema importância para garantir as estruturas mais estáveis das AH abaixando a energia estérica dos compostos até o mínimo local.

Tabela 1. Atividade biológica mutagênica das AH pelo Teste Ames *Salmonella typhimurium* (TA98); Energia dos mínimos locais de cada derivado de AH em Kcal/mol e descritores obtidos do banco de dados de Quimioinformática da NOVARTIS.

Derivados	TA 98	Energia: DFT	Log P	PM	DLH	RLH	PSA
IQ	433000	45,240	1,22	198,22	2	4	56,73
MeIQ	661000	45,249	1,68	212,25	2	4	56,73
IQX	75000	47,826	0,93	199,21	2	5	69,62
8 MeIQx	145000	45,218	1,39	213,24	2	5	69,62
4,8DiMeIQx	183000	48,640	1,85	227,27	2	5	69,62
7,8DiMeIQx	163000	46,391	1,85	227,27	2	5	69,63
PhIP	1800	49,085	1,26	224,26	2	4	56,73
Cre-P-1	19000	68,174	0,85	248,28	1	6	73,55
Trp-P-1	39000	54,543	3,04	211,26	3	3	54,71
Trp-P-2	104200	47,397	2,58	197,24	3	3	54,71
Glu-P-1	49000	45,935	2,50	198,23	2	4	56,24
Glu-P-2	1900	47,428	2,04	184,2	2	4	56,24
Phe-P-1	41	19,905	2,63	170,21	2	2	38,91
Orn-P-1	56800	51,432	0,49	237,26	2	5	69,09

*Vermelho: mais ativo *azul: menos ativo

Fonte: WAKABAYASHI et.al, 1992; Dados do autor;

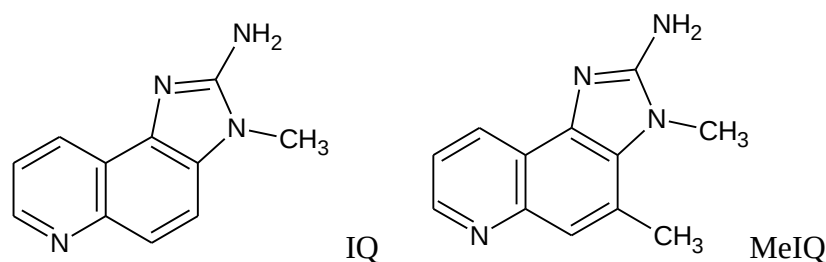
Percebe-se nitidamente que a Energia Estérica das AH mais ativas (MeIQ e IQ) não estão correlacionadas com a atividade biológica, pois a AH (Cre-P-1) possui maior energia e menor atividade biológica (TA98 menor).

Dos 79 descritores calculados para os 14 derivados, 5 são relevantes para o Estudo Farmacocinético *In Silico*. Os derivados de AH obedeceram a regra dos 5 de Lipinski, ou seja, apresentam elevada taxa de absorção intestinal, solubilidade em líquidos teciduais e permeabilidade por membranas biológicas. Ao observar a tabela 1 nota-se que os compostos apresentam peso

molecular (PM) menor que 500 Da, apresentam menos de 5 sítios de doadores de ligação de hidrogênio (DLH), apontam menos de 10 receptores de hidrogênio (RLH), possuem área superficial polar menor de 140 Å² e log P (logaritmo do coeficiente de partição) menor que 5 (LIPINSKI, 2004).

No ensaio biológico, a MeIQ possui TA98 = 661.000, ou seja, 661.000 colônias sofreram mutação em presença desta AH, enquanto a IQ 433.000 colônias sofreram mutação. Observando a diferença estrutural abaixo (figura 1), nota-se nitidamente que o grupo metila da molécula MeIQ é também responsável pela elevada atividade biológica desta AH em comparação a Amina Heterocíclica IQ.

Figura 1: Aminas Heterocíclicas térmicas.



Fonte: ACD/ChemSketch® (Freeware), versão 2018.

4. CONCLUSÕES

Inicialmente nota-se que a Energia Estérica não está relacionada com a atividade biológica. Através do estudo QSAR percebemos que as Aminas Heterocíclicas não violam a regra de Lipinski. O Estudo Farmacocinético *In Silico* das Aminas Heterocíclicas revelou tendência carcinogênica por atravessar com facilidade as membranas biológicas celulares, e a Amina Heterocíclica MeIQ mostrou-se nitidamente ser mais carcinogênica que a IQ devido a presença do grupo metila.

REFERÊNCIAS

- IARC.: **International Agency for Research on Cancer**. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthall.php>. Acesso em 03/06/2012.
- FELTON, J. S.; KNIZE, M.G.; WU, R. W.; COLVIN, M. E.; HATCH, F.T.; MALFATTI, M. A.: **Mutagenic pontency of food-derived hetrocyclic amines**. Mutat. Res., V. 616, N. 1-2, P. 90-94, 2007.
- LIPINSKI, C. A.: **Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution**. Drug Discovery Today: Technol. 2004, 4, 337.
- NUNES, C. S; BAPTISTA, A.O.: **Implicações da reacção de Maillard nos alimentos e nos sistemas biológicos**. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, v. 96, n. 538, 2001.
- SANT'ANNA, C. M. R.: **Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: uma Introdução**. Revista Virtual de Química, 1, 49-57, 2009.
- WAKABAYASHI, K.; NAGAO, M.; ESUMI, H.: **Food-derived Mutagens and Carcinogens**. Cancer Research, v. 52, p. 2092s-2098s, 1992.