

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DA ENZIMA CATALASE E DOS NÍVEIS DE ÁCIDO ASCÓRBICO EM CAMUNDONGOS EXPOSTOS AO COMPOSTO 4-FENILSELENO-7-CLOROQUINOLINA

VIEIRA, Aline Irala^{1, a}; ALVES, Diego²; SAVEGNAGO, Lucielli³.

¹Mestranda do PPGQ. E-mail: alineirala@bol.com.br

²Co-orientador do PPGQ. E-mail: dsalves@gmail.com.br

³Orientadora do PPGQ. E-mail: luciellisavegnago@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são capazes de gerar estresse oxidativo em consequência de suas propriedades oxidantes e a reação com os constituintes celulares. Estas EROs são geradas por uma variedade de processos, podendo atacar uma diversidade de biomoléculas alvo, tais como, DNA, lipídeos e proteínas (JOSEPHY, 1997; TIMBRELL, 2000).

As principais EROs vinculadas ao estresse oxidativo são: o radical ânion superóxido (O_2^-), radical hidroxil ($^{\bullet}OH$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2). No entanto, estes radicais livres (RL) são neutralizados pelo sistema de defesa antioxidante que pode ser constituído de enzimas tais como a catalase (CAT) e defesas não-enzimáticas como as vitaminas A, E, C (ALEXI, 1998; GIANNI, 2004). Neste contexto o estado de estresse oxidativo pode resultar tanto de um aumento na produção de EROs quanto da redução da capacidade antioxidante celular (DAWSON & DAWSON, 1996; HALLIWEL, 1992).

Nesse sentido, buscaram-se novas alternativas terapêuticas a fim de minimizar o estresse oxidativo. Nesse contexto enquadram-se os compostos orgânicos de selênio, os quais surgem como uma nova alternativa farmacológica, pois apresentam um grande número de funções biológicas, sendo a mais importante a de antioxidante (WINGLER e BRIGELIUS, 1999). De fato, o selênio, está presente como resíduo de selenocisteína no sítio ativo de enzimas, como por exemplo, a enzima antioxidante, glutathione peroxidase (WINGLER e BRIGELIUS, 1999).

Alternativamente, quinolinas e seus derivados são moléculas orgânicas encontradas em diferentes produtos naturais e sintéticos e que apresentam grande aplicabilidade sintética e biológica (BALASUBRAMANIAN, 1996; GIBSON, 2009). Sendo assim, torna-se importante a busca pela síntese e aplicação biológica de moléculas contendo um núcleo quinolínico e aliado a este uma porção orgânica de selênio.

Baseando-se no exposto acima, o objetivo do presente estudo foi determinar a atividade da enzima catalase e dos níveis de ácido ascórbico em camundongos que receberam pela via oral o composto 4-fenilseleno-7-cloroquinolina.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A síntese do composto, 4-fenilseleno-7-cloroquinolina (Figura 1) foi realizada no laboratório de Síntese Orgânica Limpa- LASOL UFPel.

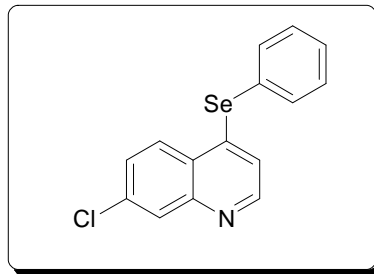


Figura 1. Estrutura química do composto 4-fenilseleno-7-cloroquinolina.

O composto 4-fenilseleno-7-cloroquinolina foi administrado em camundongos machos adultos (Swiss) por via oral em duas diferentes doses (100 e 200mg/ Kg), solubilizado em óleo de canola. Após setenta e duas horas da administração do composto os animais foram sacrificados e seus órgãos retirados.

Para avaliação da atividade da enzima catalase (CAT) foram utilizados o fígado, cérebro e rins, já os níveis de ácido ascórbico (AA) foram determinados em rins e fígado. Estes ensaios foram realizados de acordo com o método descrito por Aebi (1984) e Jacques e Silva *et al.*, (2001), respectivamente. Os resultados da atividade da enzima catalase, estão expressos em U/ mg de proteína, e os níveis de AA em μg de AA/ g de tecido.

Os valores foram expressos em média \pm desvio padrão (DP) com análise de uma via aplicando ANOVA e teste Neuman-Keuls; $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados demonstraram que após setenta e duas horas da administração do composto, os camundongos não morreram e nem apresentaram perda de peso em relação ao grupo controle, o que pode indicar um sinal de baixa toxicidade geral.

Os resultados demonstram na Figura 2, o efeito da administração do 4-fenilseleno-7-cloroquinolina, na atividade da enzima catalase nos camundongos. A catalase é uma defesa antioxidante enzimática, que neutraliza os RLs através da interconversão do H_2O_2 em H_2O , sendo assim uma enzima importante para detoxicação de RLs (ALEXI, 1998; GIANNI, 2004).

Conforme está demonstrado na figura 2, os animais que receberam o composto pela via oral na dose de 200 mg/kg, apresentaram uma inibição da enzima catalase no fígado, entretanto, nos rins e cérebro não houve diferença significativa entre os tratamentos.

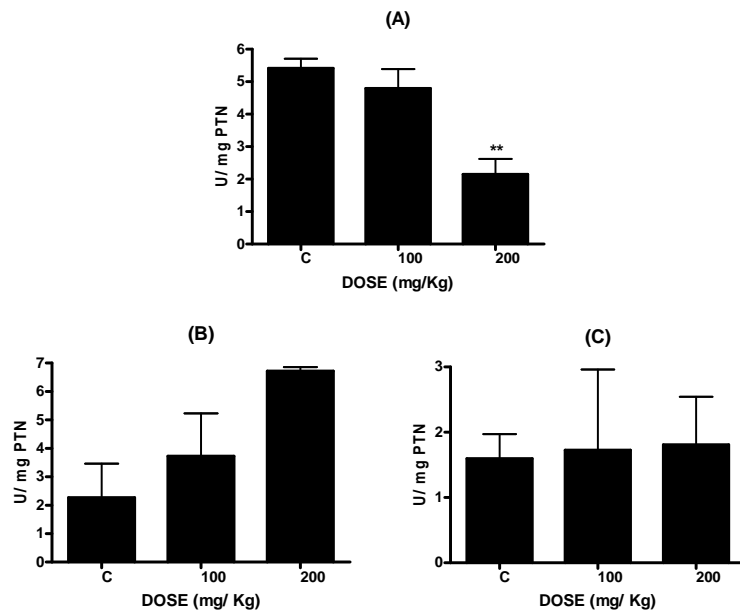


Figura 2. Efeito da administração do composto na atividade da enzima catalase no fígado (A), rins (B) e cérebro (C) de camundongos. ** ($p < 0,01$), $n=3$. (C-control; PTN-proteína).

Outro ensaio realizado foi a determinação do ácido ascórbico (AA), que é uma defesa antioxidante não-enzimática (WINGLER, 1994). Esse resultado está demonstrado na Figura 3, e pode-se concluir que a administração do composto 4-fenilselênio-7-cloroquinolina, não alterou os níveis de AA nos órgãos avaliados dos camundongos em relação ao grupo controle.

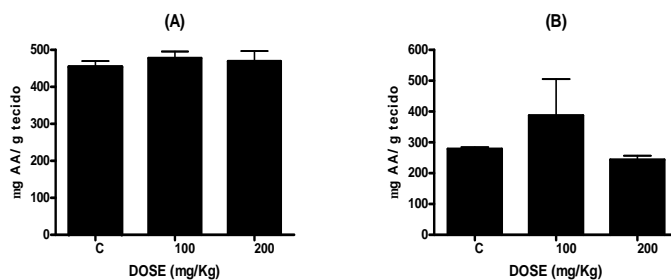


FIGURA 3. Efeito da administração do composto nos níveis de ácido ascórbico no fígado (A) e nos rins (B) de camundongos. ($n=3$; C-control; PTN-proteína; AA-ácido ascórbico).

4. CONCLUSÕES

Conclui-se, que a administração do composto 4-fenilselênio-7-cloroquinolina pela via oral nos camundongos apresentou baixa toxicidade nos ensaios realizados.

Agradecimentos: CAPES, FAPERGS, CNPq, UFPel, PPGQ

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods Enzymology** 105, 121-126, 1984.
- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. **Molecular Biology of the Cell**. 3^a Edition. New York & London: Garland Publishing, 1994.
- ALEXI, T.; HUGHES, P. E.; FAULL, R. L. M.; WILLIAMS, C. E. 3-Nitropropionic acid's lethal triplet: cooperative pathway of neurodegeneration. **Neuro Report** 9, 57-64, 1998.
- ARTEEL, G. E.; SIES, H. The biochemistry of selenium and the glutathione system. **Environmental Toxicology and Pharmacology** 10, 153-158, 2001.
- BALASUBRAMANIAN, M.; KEAY, J. G. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**. 5^o Edition. Pergamon: Oxford, 245-265, 1996.
- DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M. Free radicals and neuronal cell death. **Cell Death and Differentiation** 3, 71-78, 1996.
- GIANNI, P.; JAN, K. J.; DOUGLAS, M. J.; STUART, P. M.; TARNOPOLSKY, M. A. Oxidative stress and the mitochondrial theory of aging in human skeletal muscle. **Experimental Gerontology** 39, 1391-1400, 2004.
- GIBSON, C.; SCHNATBAUM, K.; PFEIFER, J. R.; LOCARDI, E.; PASCHKE, M.; REIMER, U.; RICHTER, U.; SCHARN, D.; FAUSSNER, A.; TRADLER, T. **Journal Medical Chemistry** 52, 4370-4379, 2009.
- HALLIWELL, B. Reactive oxygen species and the central nervous system. **Journal Neurochemistry** 59, 1609-1623, 1992.
- JACQUES-SILVA, M. C.; NOGUEIRA, C. W.; BROCH, L. C.; ROCHA, J. B. T. Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in brain of mice. **Pharmacology Toxicology** 88, 119-125, 2001.
- JOSEPHY, P. D. **Molecular Toxicology**. 1^o Edition. New York: Oxford University Press, 1997.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios Bioquímicos de Lehninger**. 5^a Ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- STADTMAN, T. C. Selenium-dependent enzymes. **Annual Review of Biochemistry** 49, 93-110, 1980.
- TIMBRELL, J. **Principles of Biochemical Toxicology**. 3^a Edition. London: Taylor & Francis, 2000.
- Wingler, K., Brigelius-Flohè, R. Gastrointestinal glutathione peroxidase. **Biofactors** 10, 245-249, 1999.