

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE NANOCARREADORES LIPÍDICOS CONTENDO CHALCONAS CLORADAS

NICHOLE OSTI SILVA¹; GABRIEL JORGE SAGRERA DARELLI²; VÂNIA
RODRIGUES DE LIMA³

¹Universidade Federal do Rio Grande – nichole_osti@hotmail.com

²Universidad de La Republica, UY – gjsagrera@gmail.com

³Universidade Federal do Rio Grande – vrlima23@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

Diversas doenças como a leishmaniose, o câncer e diabetes estão relacionadas ao estresse oxidativo. Desta forma, sintetizar e caracterizar novas substâncias antioxidantes apresenta extrema importância para o tratamento destas enfermidades (SILVA e JASIULIONIS, 2014). Neste contexto, as chalconas são cetonas α,β - insaturadas (ÁVILA et al., 2008) que, além da atividade antioxidante, são importantes agentes antibacterianos e antitumoral (ALCARAZ et al., 2004). As atividades biológicas das chalconas podem ser potencializadas através de modificações estruturais, tal como a inserção de uma molécula de cloro (RAHMAN et al., 2007).

Entretanto, a administração oral e a biodisponibilidade das chalconas é obstáculo devido ao seu caráter hidrofóbico. O encapsulamento destas em nanocarreadores, como os lipossomos, pode viabilizar sua administração e também sua atuação em tecidos alvo. Como estas membranas são suscetíveis à ação de radicais livres, estudar as interações e influência das chalconas na dinâmica lipídica destes lipossomos é um passo importante para o desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada de fármacos (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2000; YU et al., 1999).

O objetivo deste trabalho é encapsular as chalconas (E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (0-4Cl, Figura 1) e (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2OH-4Cl, Figura 2) em lipossomos de Asolecitina de soja (Aso) e caracterizar estes sistemas lipossomais por Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier com Reflectância Total Atenuada Horizontal (HATR-FTIR) e por Espectrofotometria de ultravioleta visível (UV- Vís).

Figura 1: Chalcona 0-4Cl

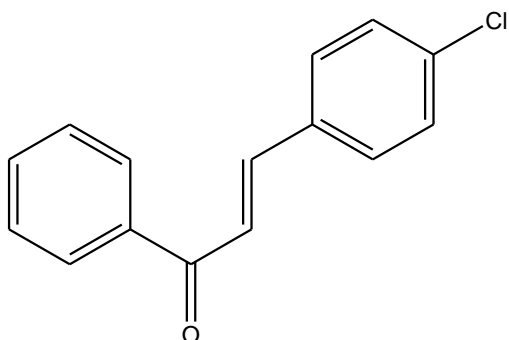
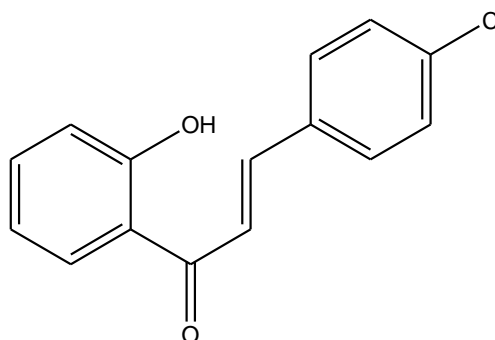


Figura 2: Chalcona 2OH-4Cl



2. METODOLOGIA

A incorporação das chalconas em lipossomos de Aso foi feita seguindo a metodologia de preparo de lipossomos de evaporação por fase reversa para a formação de vesículas unilamelares grandes (LUVs), seguindo a razão lipídio/chalcona de 10:1 (m/m) (MERTINS et al., 2010).

Para a análise de HATR- FTIR foi utilizado um espectrofotômetro Shimadzu-IR Prestige-21, sendo os espectros obtidos através de 45 varreduras na faixa de número de onda de 400 a 4000 nm, e analisados quanto a variação de frequência e alargamento de picos referentes aos estiramentos axiais dos grupos específicos dos lipídios.

Para a análise da turbidez dos lipossomos na ausência e presença de cada chalcona, foi utilizado o aparelho UV-vis Shimadzu UV-2550, com caminho óptico de 1 cm e cubeta de quartzo, no comprimento de onda de 400 nm.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através dos resultados de HATR-FTIR, pôde-se que a inserção de ambas as chalconas, que se diferenciam apenas na presença em lipossomos de Aso promoveram uma variação nos valores de frequência do estiramento axial assimétrico da colina ($\nu_{as} N^+(CH_3)_3$), sendo uma redução de $38,57\text{ cm}^{-1}$ para a chalcona 0-4Cl e um aumento de $19,29\text{ cm}^{-1}$ para a chalcona 2OH-4Cl, o que indica uma alteração da interação do grupo colina com o grupo fosfato do lipídio vizinho (MANRIQUE- MORENO et al, 2009).

A chalcona 0-4Cl induziu um decréscimo discreto da frequência de $1,92\text{ cm}^{-1}$ no estiramentos axiais assimétrico do fosfato lipídico ($\nu_{as} PO_2^-$), indicando um aumento no grau de hidratação neste grupo (CASAL et al., 1989) e um acréscimo de $1,92\text{ cm}^{-1}$ no estiramento axial assimétrico do metileno ($\nu_{as} CH_2$), o que indica aumento no número de ligações gauche no lipídio (SEVERCAN et al., 2005).

As variações de largura dos picos de estiramento de grupos lipídicos, induzidas pelas chalconas estão demonstradas na Tabela 1. A chalcona 0-4Cl, quando inserida em lipossomos de Aso, provocou uma redução na largura das bandas de $\nu_{as} PO_2^-$, estiramento axial da carbonila ($\nu C=O$), estiramento axial simétrico do metileno ($\nu_s CH_2$) e $\nu_{as} CH_2$, o que leva a uma diminuição da mobilidade para estes grupos lipídicos. Já a chalcona 2OH-4Cl promoveu uma diminuição nas larguras de banda dos $\nu_{as} PO_2^-$, $\nu_s CH_2$ e $\nu_{as} CH_2$, também indicando restrição de movimento nestes grupos lipídicos (MANRIQUE- MORENO et al, 2009).

Tabela 1: Variações de largura para as chalconas 0-4Cl e 2OH-4Cl em lipossomos de Aso.

Grupos	Δ largura- Aso+ chalcona 0-4Cl (cm^{-1})	Δ largura- Aso+ chalcona 2OH-4Cl (cm^{-1})
$\nu_{as} PO_2^-$	- 15,84	- 7,68
$\nu C=O$	- 8,00	-
$\nu_s CH_2$	- 5,65	- 5,65
$\nu_{as} CH_2$	- 5,65	- 5,65

Os resultados da análise de turbidez mostraram que ambas as chalconas aumentaram a ordem global do sistema, tendo a chalcona 0-4Cl aumentado em

68,86% e a chalcona 2OH-4Cl em 2,0 vezes os valores de turbidez dos lipossomos. Estes resultados corroboram com os referentes a análise de HATR-FTIR.

As duas chalconas testadas promoveram restrição de movimento em regiões específicas dos lipídios o que pode provocar uma redução na mobilidade de radicais livres na bicamada lipídica, com consequente abrandamento de reações radicalares (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2000).

4. CONCLUSÕES

O efeito das duas chalconas testadas pode estar relacionado ao potencial antioxidante das chalconas. Desta forma, os resultados podem contribuir com a síntese de substâncias antioxidantes e desenvolvimento de sistemas farmacológicos mais eficientes na terapia antioxidante contra doenças como leishmaniose, o câncer e diabetes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCARAZ, M. J.; VICENTE, A. M.; ARAICO, A.; DOMINGUEZ, J. N.; TERCENIO, M. C.; FERRANDIZ, M. L. Role of nuclear factor- κ B and heme oxygenase-1 in the mechanism of action of an anti-inflammatory chalcone derivative in RAW 264.7 Cells. **British Journal of Pharmacology**, v. 142, p. 1191-1199, 2004.

ÁVILA, H.P.; SMÂNIA, E. de F.; MONACHE, F.D.; SMÂNIA, A.Jr.. Structure–activity relationship of antibacterial chalcones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 22, p. 9790- 9794, 2008.

CASAL, H. L.; MANTSCH, H. H.; HAUSER, H. Infrared and ^{31}P -MNR studies of the interaction of Mg^{2+} with phosphatidylserines: effect of hydrocarbon chain unsaturation. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 982, p. 228-236, 1989.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, M.C. **Free radicals in biology and medicine**. New York: Oxford University Press, 2000.

MANRIQUE-MORENO, M.; GARIDEL, P.; SUWALSKY, M.; HOWE, J.; BRANDENBURG, K. The membrane-activity of ibuprofen, diclofenac, and naproxen: a physico-chemical study with lecithin phospholipids. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1788, p. 1296-1303, 2009.

MERTINS, O.; SCHNEIDER, P.H.; POHLMANN, A.R.; DA SILVEIRA, N.P.. Interaction between phospholipids bilayer and chitosan in liposomes investigated by ^{31}P NMR spectroscopy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 75, p. 294-299, 2010.

RAHMAN, M.A.; QURESHI, R.; KIRAN, M.; ANSARI, F.L.. Electron Affinities, Solvation Energies and Redox Potentials of Some Chalcones: Substituents Effect and Correlation with Semi-Empirical MO Energies. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 31, p. 25-34, 2007.

SEVERCAN, F.; SAHIN, I.; KAZANCI, N. Melatonin strongly interacts with zwitterionic model membranes- evidence from Fourier transform infrared



spectroscopy and differential scanning calorimetry, **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1668, p. 215-222, 2005.

SILVA, C.T., JASIULIONIS, M. G.. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, p. 38-42, 2014.

YI, P.N.; MACDONALD, R.C. Temperature dependence of optical properties of aqueous dispersions of phosphatidylcholine. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 11, p. 14-134, 1973.

YU, J.; CHENG Y.; XIE, L.; ZHANG, R. Effects of genistein and daidzein on membrane characteristics of HTC cells. **Nutrition and Cancer**, v. 33, p. 100-104, 1999.