

ANÁLISE DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DA MOLÉCULA 2-FENIL-1-(FENILSELANIL)INDOLIZINA E DERIVADOS SUBSTITUÍDOS NA REDUÇÃO DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA INDUZIDA POR NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

NARRYMAN PINTO ZUGE¹; CLEISSON SCHOSSLER GARCIA²; CARLOS NATÁ DA SILVA ESPÍNDOLA²; ÉDER JOÃO LENARDÃO³; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁴

^{1,2,4} *Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – narrymanzuga@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br*

³ *Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), Universidade Federal de Pelotas.*

1. INTRODUÇÃO

O oxigênio é fundamental para diversas funções fisiológicas vitais ao organismo, entre elas a respiração aeróbica. Nesse processo, no entanto, podem-se formar espécies reativas de oxigênio (EROs). Existem mecanismos que neutralizam as EROs, contudo, por vezes, ocorre um excesso dessas espécies, devido a um desequilíbrio na proporção entre agentes oxidantes e enzimas antioxidantes (VALKO *et al.*, 2007). Em altas concentrações, as EROs podem danificar as células e seus componentes, o que está ligado aos malefícios teciduais, que, por sua vez, acarretam o surgimento de diversas doenças neuropsiquiátricas, como a depressão (MAES *et al.*, 2011), a esquizofrenia e o transtorno bipolar (PADYA *et al.*, 2013), doenças cardiovasculares (KUKREJA *et al.*, 1992), entre outras.

Atualmente, os compostos orgânicos de selênio estão em destaque devido à quantidade de estudos que investigam sua atividade na reversão de diversos sintomas patológicos. Entre esses, podem-se destacar os efeitos antidepressivo (BRÜNING *et al.*, 2011), ansiolítico e anti-hiperalgésico (SABEDRA *et al.*, 2019) e a modulação do estresse oxidativo (HECK *et al.*, 2019). Ademais, compostos contendo o núcleo indolizínico também se mostram promissores no que se refere a propriedades farmacológicas, como atividade antioxidante e anti-inflamatória (SHARMA, V.; KUMAR, V., 2014). Nesse sentido, é interessante avaliar os efeitos biológicos de compostos contendo selênio e o núcleo indolizínico, como seu possível efeito antioxidante.

Dessa forma, este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito do 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina e derivados substituídos na redução da peroxidação lipídica induzida por nitroprussiato de sódio (NPS) em homogeneizado de cérebro de camundongos por meio de ensaios *in vitro* das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).

2. METODOLOGIA

A molécula 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina (Sel) e os derivados substituídos, 2-(4-clorofenil)-1-(fenilselanil)indolizina (ClSel) e 1-(fenilselanil)-2-(p-tolil)indolizina (MeSel), foram sintetizadas no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Elas foram dissolvidas em dimetilsufóxido (DMSO) e utilizadas em concentrações de 1 à 10 µM em diferentes tubos de ensaio para realização da análise de TBARS, segundo protocolo descrito por OHKAWA *et al.* (1979). Os animais foram obtidos no

Biotério Central da UFPel e manejados de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da mesma universidade (CEEA 12231-2019).

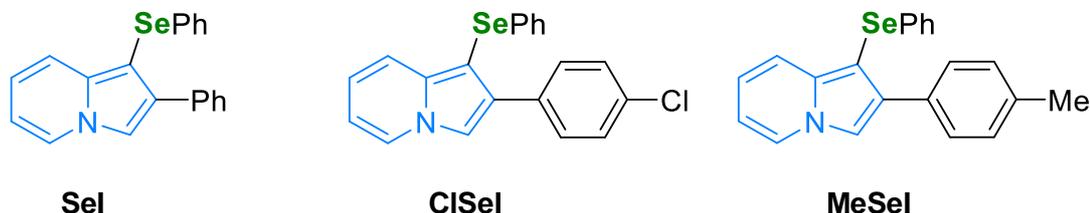


Figura 1. Estruturas químicas da 2-fenil-1-(fenilselanyl)indolizina (Sel) e derivados substituídos (ClSel e MeSel).

Para induzir a peroxidação lipídica no homogenato de cérebro de camundongos, foi utilizado o NPS em todos os grupos, com exceção do grupo controle. Inicialmente o tecido foi homogeneizado em tampão Tris-HCl 50 mM, com pH 7.4, numa proporção de 1:10 (peso:volume). Na sequência, foi centrifugado e seu sobrenadante foi levado a um meio preparado com água mili-Q, tampão Tris-HCl 50mM pH 7.4 e NPS. Ainda, foi acrescentado ao grupo veículo 10 µl de DMSO, e nas concentrações testadas, 10 µl de composto diluído para cada concentração. Logo após, a amostra foi incubada a 37 °C por 1 hora. Então, o ácido tiobarbitúrico (TBA) 0.8%, o tampão ácido acético e o dodecil sulfato de sódio (SDS) foram adicionados. Por fim, após 1 hora de incubação a 95 °C, foi realizada a leitura da absorbância em espectrofotômetro a 532 nm.

A análise estatística foi realizada por ANOVA unidirecional seguido pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls. Os resultados foram apresentados como nmol de TBARS/g de tecido e foram considerados significativos quando possuíam valores de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O NPS induziu um aumento significativo dos níveis de TBARS e os compostos analisados foram efetivos na redução dos níveis de lipoperoxidação em relação ao grupo veículo (Fig. 2). Tanto a Sel quanto os derivados substituídos, ClSel e MeSel, tiveram efeito antioxidante na maior concentração investigada (10 µM) quando comparados ao grupo veículo. Além disso, cabe-se destacar que os compostos Sel e MeSel reduziram os níveis de peroxidação lipídica além do grupo controle.

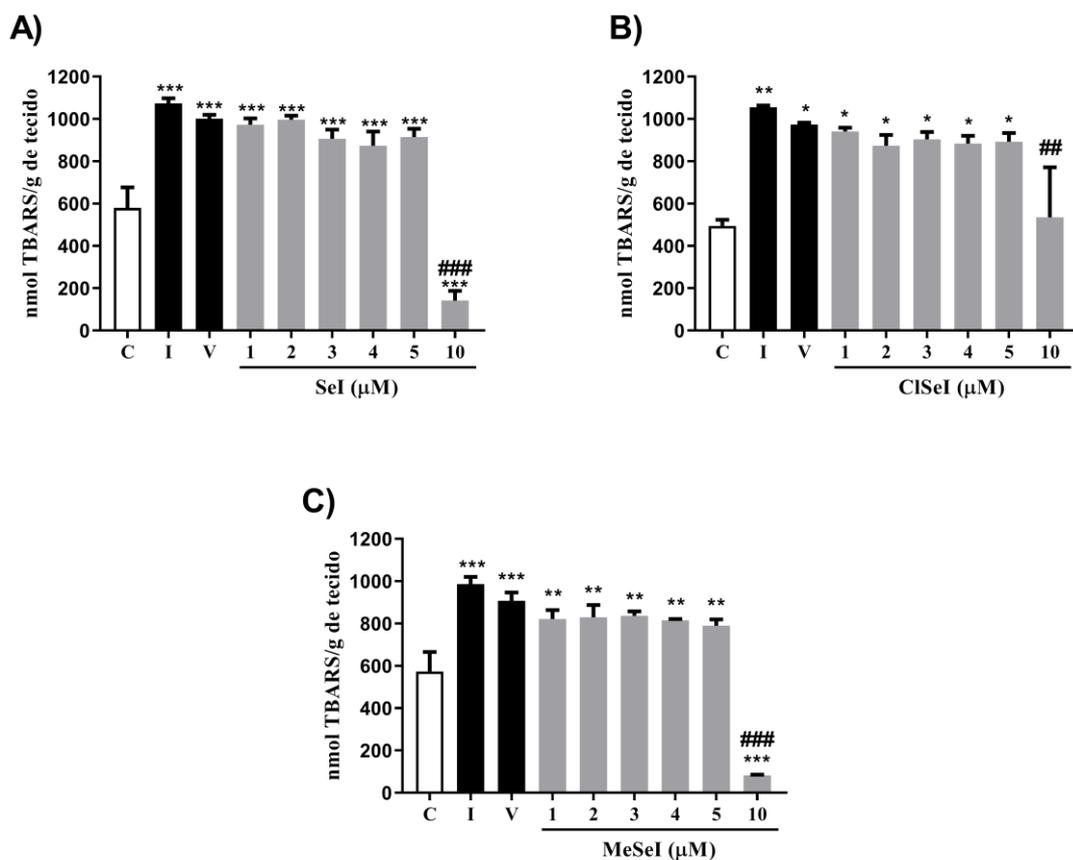


Figura 2. Efeito dos compostos Sel (A), CISel (B) e MeSel (C) sobre os níveis de lipoperoxidação induzida por NPS em homogenato de cérebro de camundongos. Os dados representam a média±EPM de 3 experimentos independentes, e os resultados estão expressos como nmol de TBARS/g de tecido. (*) $p < 0,05$, (**) $p < 0,01$ e (***) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle (C); (##) $p < 0,01$ e (###) $p < 0,001$ quando comparado ao grupo veículo (V).

4. CONCLUSÕES

Em suma, o 2-fenil-1-(fenilselanyl)indolizina e seus derivados substituídos reduziram os níveis de lipoperoxidação na investigação feita por meio de ensaios utilizando método de TBARS em homogeneizado de cérebro de camundongos. Entretanto, investigações mais aprofundadas se fazem necessárias para que, futuramente, esses compostos possam atuar na redução da peroxidação lipídica associada à patogênese de diversas doenças.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRÜNING C.A; SOUZA A.C; GAI B.M; ZENI G; NOGUEIRA C.W; Antidepressant-like effect of m-trifluoromethyl-diphenyl diselenide in the mouse forced swimming test involves opioid and serotonergic systems. *Eur J Pharmacol*, v.658(2-3), p.145-149, 2011.

HECK S.O; ZBOROWSKI V.A; QUINES C.B; NOGUEIRA C.W. 4,4'-Dichlorodiphenyl diselenide reverses a depressive-like phenotype, modulates

prefrontal cortical oxidative stress and dysregulated glutamatergic neurotransmission induced by subchronic dexamethasone exposure to mice. **J Psychiatr Res**, v.116, p. 61-68, 2019.

KUKREJA, R. C; HESS, M. L. The oxygen free-radical system—From equations through membrane–protein interactions to cardiovascular injury and protection. **Cardiovasc. Res.**, v. 26, p. 641–655, 1992.

MAES, M; GALECKI, P; CHANG, Y.S; BERK, M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v.35, p. 676-692, 2011.

OHKAWA H; OHISHI N; YAGI K. Assay for peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Annals of Biochemistry**, v.95, p. 351-358, 1979.

PANDYA, C.D; HOWELL, K.R; PILLAI, A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v.46, p. 214-223, 2013.

SABEDRA SOUSA FS, BIRMANN PT, BAMPI SR, *et al.* Lipopolysaccharide-induced depressive-like, anxiogenic-like and hyperalgesic behavior is attenuated by acute administration of α -(phenylselanyl) acetophenone in mice. **Neuropharmacology**, v.146, p.128-137, 2019.

SHARMA, V.; KUMAR, V.; Indolizine: a biologically active moiety. **Medicinal Chemistry Research**, New York, p. 01-14, 2014.

VALKO, M; LEIBFRITZ, D; MONCOL, J; CRONIN, M.T.D; MAZUR, M; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int. J. Biochem. Cell Biol**, v.39, p. 44-84, 2007.