



ESTUDOS DE INTERAÇÃO ENTRE PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA E PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Thais Meira Menezes^{1*}, Jefferson Luiz Princival², Jorge Luiz Neves¹

¹Laboratório de Química Biológica - LQB, UFPE; ²Laboratório de Síntese e Catálise Orgânica, UFPE, *thais_meira22@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) são variadas classes de compostos que são produzidos a partir de diferentes mecanismos de forma endógena ou exógena. Estes produtos se formam em grande quantidade em processos térmicos de alimentos através da reação de Maillard^[1]. Também denominada como glicação, a reação de Maillard é uma reação não enzimática que ocorre entre resíduos de aminoácidos de biomoléculas, ácidos graxos poliinsaturados ou até mesmo o ácido ascórbico e carbonilas oriundas de açúcares redutores^{[2][3]}, levando efeitos biológicos danosos ao organismo humano devido à produção de substâncias relativamente tóxicas como furanos, oxazóis, piridinas, entre outros^[4]. Esses produtos de degradação surgem a partir mecanismos insuficientemente definidos em literatura devido à sua complexidade. Contudo, se conhece o seu produto de partida, que são os compostos chamados de produtos de Amadori, substâncias intermediárias da reação de Maillard que ao serem desidratados em pH baixo levam, dentre outros produtos, a derivados de furfural^[1].

Os derivados de furfural, também conhecidos como furanos, são frequentemente encontrados em alimentos como o café, peixes, sucos de fruta, fórmulas infantis, vegetais e comidas de bebe industrializadas, e ocorrem tanto naturalmente, originados pelos produtos de Amadori, quanto como agentes aromatizadores e saborizadores de alimentos utilizados pelas indústrias de alimentos^[2]. O 2-acetilfurano é um exemplo de derivados de furfural gerados pela glicação em alimentos, contribuindo com o aroma doce-balsâmico caramelizado de determinadas iguarias^{[8][12]}. Dentre outros compostos, a furfuralacetona também é encontrada naturalmente em alimentos como o café e o rum^[13], e é utilizada industrialmente como agente flavorizante com sabor de nozes e aroma de especiarias adocicadas^[14].

São inúmeros os efeitos da circulação de produtos de glicação avançada em organismos. Destacam-se os danos celulares ocasionados pela a indução da produção de espécies reativas de oxigênio^[15]. Além disso, as AGEs podem se ligar a receptores celulares específicos, modificando a matriz extracelular e alterando interações entre compostos endógenos e a membrana celular de forma a inibir as funções destas substâncias^[16]. Em reações de metabolização do furfural avaliados em animais, observou-se a presença do composto ácido 3-(2-furil)acrílico após a reação de um metabólito intermediário do furfural com a biomacromolécula acetyl coenzima A^[17]. Tendo maior ocorrência em produtos processados industrialmente^[3] existem uma grande variedade de relatos em literatura enfatizando o potencial carcinogênico e genotóxico dos furanos^{[5][6]}. Apesar disso, estudos

de mecanismos de interação entre proteínas plasmáticas e os furanos são ausentes na literatura.

O processo de interação entre proteínas transportadoras presentes no plasma humano e substâncias exógenas ao organismo é avaliada de acordo com a proporção da força dessas interações. Quanto maior a interação entre as proteínas carreadoras e compostos exógenos, menor a distribuição do composto pelos órgãos e tecidos, e consequentemente são menores os efeitos colaterais da presença desta substância no organismo^[7]. Tendo o conhecimento de que a albumina sérica e a transferrina humana são as duas proteínas mais presentes no plasma, compreende-se a importância do estudo de interação entre os compostos furânicos com estas proteínas para de desta forma se esclareça o impacto da presença dos furanos dentro no corpo humano. Com base no percentual de aproximadamente 80% de homologia estrutural da albumina sérica bovina (BSA) com a albumina sérica humana (HSA), tem-se uma alternativa de baixo custo para estudos com proteínas carreadoras^[18].

Com base nisso, este artigo retrata o estudo de interação entre a albumina sérica bovina (BSA), a transferrina humana (hTF) e os furanos derivados do furfural: 2-acetilfurano, furfuralacetona, ácido 3-(2-furil)acrílico e ácido 5-metil-3-(2-furil)acrílico, com a finalidade de investigar a força de ligação e o mecanismo de interação em tais proteínas através de técnicas espectroscópicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

A síntese de (F2) furfuralacetona, ácido 3-(2-furil)acrílico (F3) e 5-metil-3-(2-furil)acrílico (F4) foi realizada a partir de 2-acetilfurano (F1) conforme metodologia encontrada em literatura^[19]. Para realizar os estudos de emissão de fluorescência, utilizou-se o espectrofluorímetro da marca Hitachi modelo F-4500 em banho-maria nas temperaturas de 293 K, 298 K, 303 K. O comprimento de excitação a 280 nm foi monitorado devido aos resíduos de triptofano presentes na proteína e a emissão foi medido em comprimentos de onda de 300 a 500 nm, com larguras de fenda ajustadas a 5 nm. Os compostos foram titulados em seis concentrações (0 a 53,6 $\mu\text{mol.L}^{-1}$) dentro de uma solução de BSA a 5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. O mesmo procedimento foi repetido para a proteína hTF.

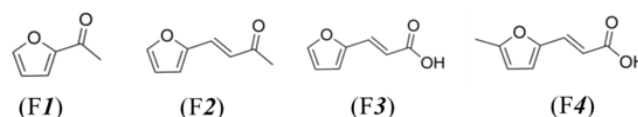
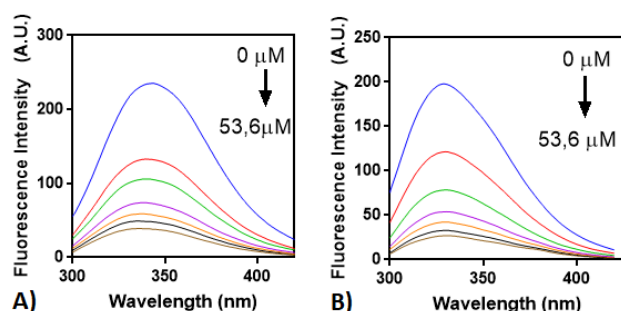


Figura 1. Estrutura química dos derivados de furfural estudados (Fonte: Autores).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos de supressão de fluorescência de proteínas foram analisados para elucidar aspectos da interação entre furanos e proteínas. A Figura 1 mostra o espectro de fluorescência do F1 interagindo com a BSA (A) e a hTF (B), bem como o gráfico de como a razão da intensidade de fluorescência inicial e final varia de acordo com a concentração do supressor (Figura 2). Considerando o comprimento de onda onde há a intensidade máxima de fluorescência (341 nm para BSA e 329 nm para hTF) nas biomoléculas estudadas, uma diminuição na intensidade do sinal é observada durante a titulação, indicando que resíduos de triptofano de BSA e hTF, responsáveis pela maior parte da fluorescência intrínseca da proteína, estão interagindo com os compostos analisados.



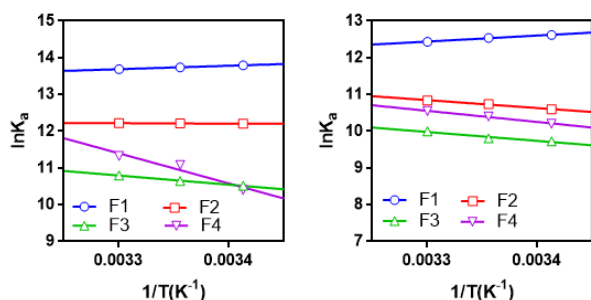


Figura 4. Gráfico de Van't Hoff para F1, F2, F3 e F4 com as proteínas BSA e hTF (Fonte: Autores).

Para a proteína BSA, tais parâmetros revelam a existência de interações de forças eletrostáticas para F1 e F2, uma vez que mostraram um sinal negativo e valor próximo de zero para entalpia e entropia positiva. Já para as interações da BSA com F3 e F4 observou-se ΔH e ΔS positivos, mostrando que as interações são parte da sua maior parte através das interações hidrofóbicas. Em relação às forças regentes das interações entre os hTF e os furanos, concluiu-se que a F1 interage por forças coulômbicas e as demais moléculas interagem por forças hidrofóbicas^[22]. Estas informações corroboram com os resultados apresentados ao longo deste trabalho, onde as interações regidas por forças eletrostáticas devem apresentar maior constante de associação em detrimento das forças hidrofóbicas.

CONCLUSÕES

Os compostos estudados no presente artigo possuem moderada interação com as proteínas plasmáticas, podendo afetar significativamente a função transportadora de tais biomacromoléculas.

REFERÊNCIAS

- VISTOLI, G. et al. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free radical research*, v. 47, n. sup1, p. 3-27, 2013.
- SEOK, Yun-Jeong et al. Furan in thermally processed foods-a review. *Toxicological Research*, v. 31, n. 3, p. 241, 2015.
- VAN LANCKER, Fien et al. Mechanistic insights into furan formation in Maillard model systems. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 59, n. 1, p. 229-235, 2010.
- FLAMENT, Ivon; BESSIÈRE-THOMAS, Yvonne. *Coffee flavor chemistry*. John Wiley & Sons, 2002.
- CREWS, C.; CASTLE, L. A review of the occurrence, formation and analysis of furan in heat-processed foods. *Trends in Food Science & Technology*, v. 18, n. 7, p. 365-372, 2007.
- VRANOVA, Janka et al. Furan in food-a review. *Czech J Food Sci*, v. 27, n. 1, p. 1-10, 2009.
- JIANG, Chong-Qiu; GAO, Ming-Xia; HE, Ji-Xiang. Study of the interaction between terazosin and serum albumin: synchronous fluorescence determination of terazosin. *Analytica Chimica Acta*, v. 452, n. 2, p. 185-189, 2002.
- CHEN, Jian; ZHU, Yang (Ed.). *Solid state fermentation for foods and beverages*. CRC Press, 2013.
- TRIANTAFYLIDIS, Kostas; LAPPAS, Angelos; STÖCKER, Michael (Ed.). *The Role of Catalysis for the Sustainable Production of Bio-fuels and Bio-chemicals*. Newnes, 2013.
- LEE, Su Jeong; KIM, Mina K.; LEE, Kwang-Geun. Effect of reversed coffee grinding and roasting process on physicochemical properties including volatile compound profiles. *Innovative food science & emerging technologies*, v. 44, p. 97-102, 2017.

POINOT, Pauline et al. Influence of formulation and process on the aromatic profile and physical characteristics of bread. *Journal of Cereal Science*, v. 48, n. 3, p. 686-697, 2008.

CONDURSO, Concetta; CINCOTTA, Fabrizio; VERZERA, Antonella. Determination of furan and furan derivatives in baby food. *Food chemistry*, v. 250, p. 155-161, 2018.

YANNAL, Shmuel. *Dictionary of food compounds with CD-ROM: Additives, flavors, and ingredients*. Chapman and Hall/CRC, 2003.

BURDOCK, George A. *Fenaroli's handbook of flavor ingredients*. CRC press, 2016.

SEMBA, Richard D.; NICKLETT, Emily J.; FERRUCCI, Luigi. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype?. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, v. 65, n. 9, p. 963-975, 2010.

GOLDIN, Alison et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, v. 114, n. 6, p. 597-605, 2006.

ADAMS, T. B. et al. The FEMA GRAS assessment of furfural used as a flavour ingredient. *Food and chemical toxicology*, v. 35, n. 8, p. 739-751, 1997.

YAMASAKI, Keishi et al. Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, v. 1830, n. 12, p. 5435-5443, 2013.

FERREIRA, Dartagnan SP et al. Tuning lipase-catalysed kinetic resolution of 2-substituted thiophenes and furans: A scalable chemoenzymatic route to masked γ -bis-oxo-alcohols. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, v. 126, p. 37-45, 2016.

LAKOWICZ, Joseph R. (Ed.). *Principles of fluorescence spectroscopy*. Springer Science & Business Media, 2013.

ZHANG, Qiulan; NI, Yongnian. Comparative studies on the interaction of nitrofurantoin antibiotics with bovine serum albumin. *Rsc Advances*, v. 7, n. 63, p. 39833-39841, 2017.

ROSS, Philip D.; SUBRAMANIAN, S. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability. *Biochemistry*, v. 20, n. 11, p. 3096-3102, 1981.