

## 1) Introdução

As saponinas são glicosídeos provenientes de plantas e constituem-se de uma aglicona policíclica (um triterpeno ou um esteróide) ligada à uma cadeia sacarídica. As saponinas triterpênicas são encontradas, principalmente, nas dicotiledôneas e algumas delas já demonstraram atividades antinociceptiva e antitumoral, além de antiinflamatória, antiviral e antitrombótica.<sup>1</sup> Extraídas da cactácea *Stenocereus eruca*, o Estelatosídeo B (Figura 1A) e a Erucasaponina A (Figura 1B),<sup>2</sup> são os objetos de estudo deste trabalho.

### (A) Estelatosídeo B

$\beta$ -D-Xilose-(1→2)- $\beta$ -D-Glicose-(1→2)- $\beta$ -D-Ácido Glicurônico-(1→3)-Estelatozenina

### (B) Erucasaponina A

$\alpha$ -L-Ramnose-(1→2)- $\beta$ -D-Ácido Glicurônico-(1→3)-Ácido Betulinico-(28←1)- $\alpha$ -L-Ramnose



Figura 1. Representação das saponinas em estudo. A porção aglicona está representada em azul, enquanto os monossacarídeos componentes das porções sacarídicas estão representados em vermelho.

## 2) Objetivos

Considerando que a conformação de solutos é influenciada pelas propriedades da solução onde está inserido, principalmente para moléculas flexíveis como as saponinas, o presente trabalho insere-se no contexto da caracterização, em nível atômico, do papel de solventes em propriedades moleculares de glicoconjugados.

## 3) Metodologia

### 3.1) Caixa do Solvente Piridina

O solvente piridina foi parametrizado utilizando metodologia previamente utilizada pelo grupo,<sup>3,4</sup> nas quais as cargas atômicas de Löwdin na base HF/6-31G\*\* foram escolhidas. Uma simulação de dinâmica molecular (DM) por 40 ns foi realizada a fim de estabilizar o solvente na caixa.

### 3.2) Building Blocks

Para a determinação da conformação das saponinas, a metodologia utilizada foi a de *building blocks*, nas quais as geometrias mais prevalentes das mínimas unidades componentes das moléculas (dissacarídeos ou monossacarídeo ligado ao triterpeno) são utilizadas na montagem da molécula inteira (Figura 2).

### 3.3) Mapas de Energia

#### (A) Estelatosídeo B

$\beta$ -D-Xilose-(1→2)- $\beta$ -D-Glicose  
 $\beta$ -D-Glicose-(1→2)- $\beta$ -D-Ácido Glicurônico  
 $\beta$ -D-Ácido Glicurônico-(1→3)-Estelatozenina

#### (B) Erucasaponina A

$\alpha$ -L-Ramnose-(1→2)- $\beta$ -D-Ácido Glicurônico  
 $\alpha$ -L-Ramnose-(1→3)- $\beta$ -D-Ácido Glicurônico  
 $\beta$ -D-Ácido Glicurônico-(1→3)-Ácido Betulinico  
Ácido Betulinico-(28←1)- $\alpha$ -L-Ramnose

Rotação dos diedros dos ângulos  $\phi$ - $\psi$  das ligações glicosídicas

360° em passos de 30°

144 conformeros em cada mapa

Minimização de energia e simulação de DM no vácuo

Figura 2. Esquema do protocolo empregado no estudo conformacional das ligações glicosídicas que compõem as saponinas<sup>5,6</sup>.

### 3.4) Refinamento por DM

As geometrias de mínimo de energia, identificadas por intermédio de mapas de energia, foram submetidas a simulação de dinâmica molecular em piridina e água, por 100ns, utilizando o pacote do GROMACS e o campo de força GROMOS96 43a1.

## 4) Resultados

Tabela 1. Comparação entre os valores teórico e experimental do solvente piridina

	Experimental <sup>7</sup>	Teórico
Densidade	0,9819 g.mL <sup>-1</sup>	0,9986 g.mL <sup>-1</sup>
Calor de vaporização	40,4 kJ.mol <sup>-1</sup>	37,9 kJ.mol <sup>-1</sup>

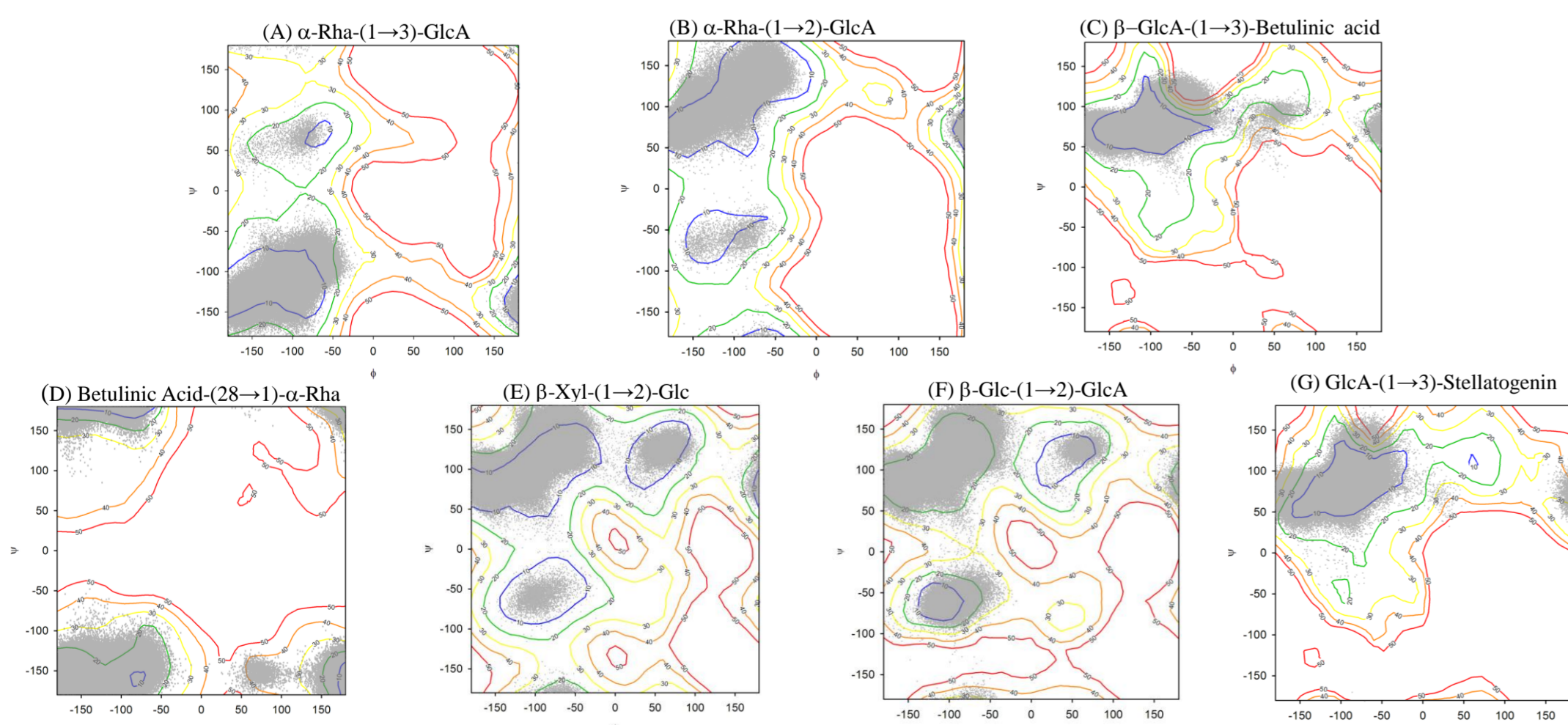


Figura 4. Mapas de contorno das ligações glicosídicas que compõem as saponinas do estudo, junto com as trajetórias em solução calculadas para cada ligação, sobrepostos nos mapas correspondentes (pontos em cinza). Os mapas A, B, C e D correspondem as ligações glicosídicas da Erucasaponina A, enquanto os mapas E, F e G correspondem ao Estelatosídeo B. Os níveis dos mapas são mostrados a cada 10 kJ.mol<sup>-1</sup>, variando de 10 a 50 kJ.mol<sup>-1</sup>. Na legenda dos mapas, "Xyl" indica  $\beta$ -D-Xilose; "Glc" indica  $\beta$ -D-Glicose; "GlcA" indica  $\beta$ -D-Ácido Glicurônico metil-éster; "Rha" indica  $\alpha$ -L-ramnose; "Stellatogenin" indica Estelatozenina, enquanto "Betulinic Acid" indica Ácido Betulinico.

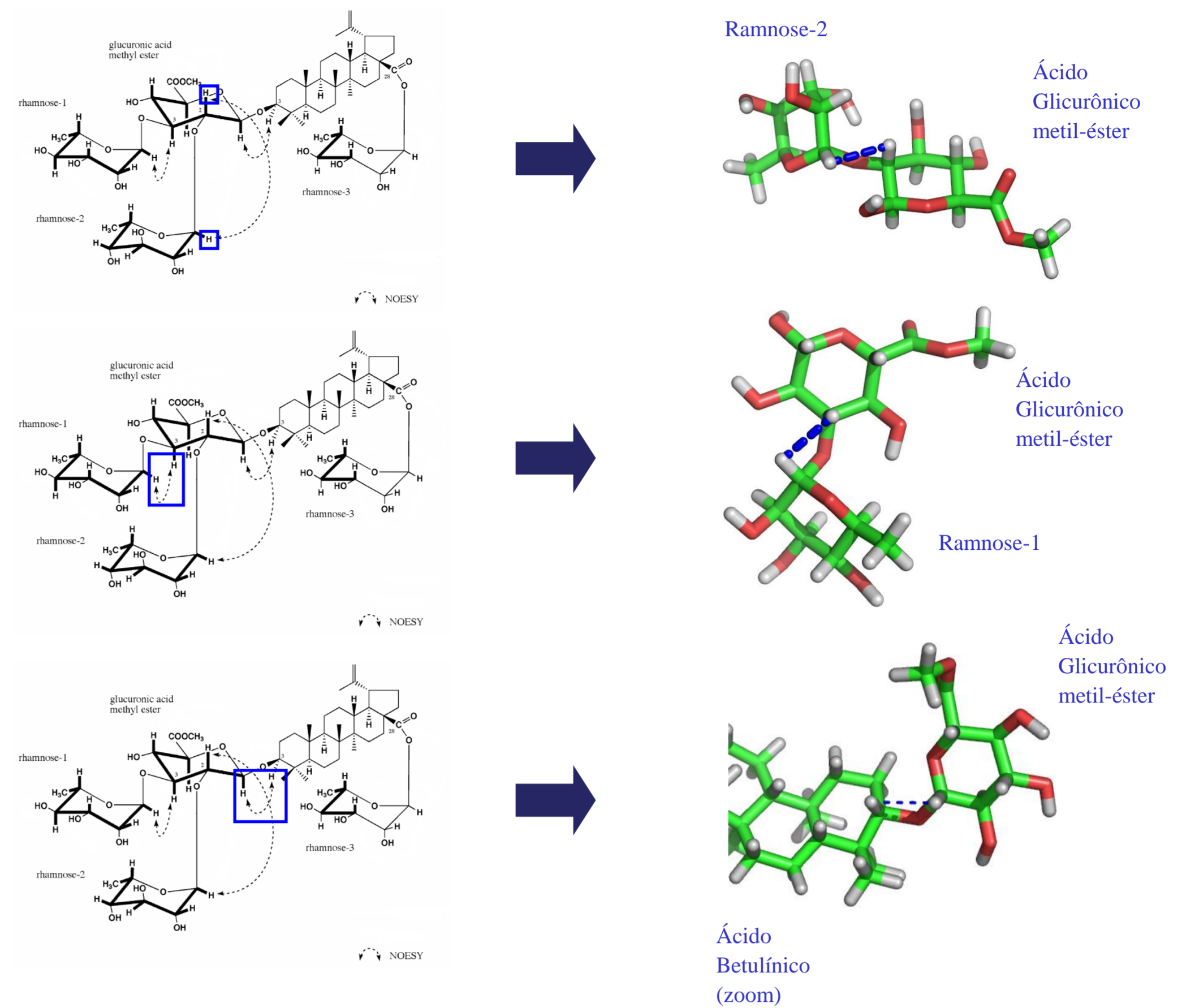


Figura 5. Comparação de dados de NOESY com os conformeros mais prevalentes em DM, obtidos em dissacarídeos isolados. A imagem em duas dimensões corresponde ao espectro do RMN da "Erucasaponina A" obtido por Okazaki et al (2007).<sup>2</sup>

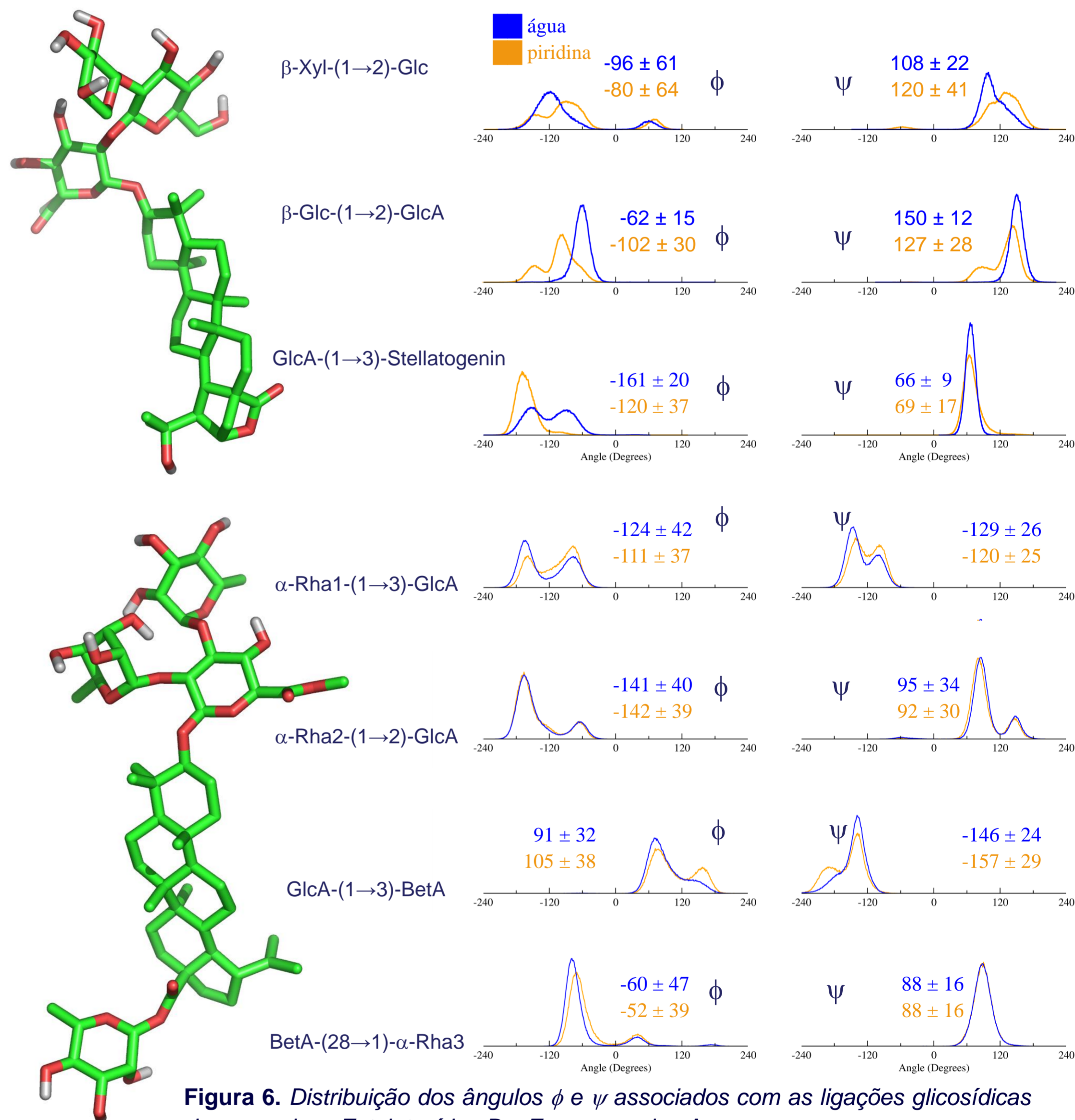


Figura 6. Distribuição dos ângulos  $\phi$  e  $\psi$  associados com as ligações glicosídicas dos saponinas Estelatosídeo B e Erucasaponina A.

## 5) Conclusões

O perfil conformacional obtido para as ligações glicosídicas estudadas se mostraram de acordo com sinais de NOESY observados experimentalmente.

A metodologia empregada mostrou-se adequada para a descrição conformacional de saponinas em solvente não-aquoso, uma vez que os parâmetros obtidos para a caixa de piridina e os dados conformacionais sobre as saponinas, possuem respaldo de dados experimentais.

## 6) Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - CNPq Universal (472174/2007-0), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Governo Brasileiro e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

## 7) Referências

- Mauricio et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1997**, 235, 259-263.
- Okazaki et al., *J. Nat. Med.*, **2007**, 61, 24-29.
- Verli e Guimarães, *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 281-290.
- Becker, Guimarães e Verli, *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340, 1499-1507.
- Pol-Fachin e Verli, *Carbohydr. Res.*, **2008**, 343, 1435-1445.
- Becker et al., *J. Mol. Graph. Mod.*, **2007**, 26, 391-399.
- David R. Lide, *Handbook of chemistry and physics*, **2003**, C-462 e C-672