



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA - IQB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA –PPGQB

JESSIKA LANE DOS SANTOS BISPO

**BIOPROSPECÇÃO DE ATIVIDADES ANTIGLICANTE E ANTIOXIDANTE DE
RESÍDUOS DE JENIPAPO E DE POLPAS DE FRUTAS INDUSTRIALIZADAS**

Maceió - AL

2018

JESSIKA LANE DOS SANTOS BISPO

**BIOPROSPECÇÃO DE ATIVIDADES ANTIGLICANTE E ANTIOXIDANTE DE
POLPAS DE FRUTAS INDUSTRIALIZADAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Marília Oliveira Fonseca
Goulart

Coorientadora: Dr.^a Júnia Helena Porto Barbosa

Maceió – AL
2018

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho

B621b Bispo, Jessika Lane dos Santos.
Bioprospecção de atividade antiglicante e antioxidante de polpas de frutas industrializadas / Jessika Lane dos Santos Bispo. – 2018.
91 f.: il.

Orientadora: Marília Oliveira Fonseca Goulart.
Co-orientadora: Júnia Helena Porto Barbosa.
Dissertação (mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2018.

Bibliografia: f. 84-91.

1. Receptor para produtos finais da glicação avançada. 2. Soroalbumina bovina. 3. Jenipapo – Polpa de frutas. 4. Bioprospecção. I. Título.

CDU: 547.441:547.45



PPGQB

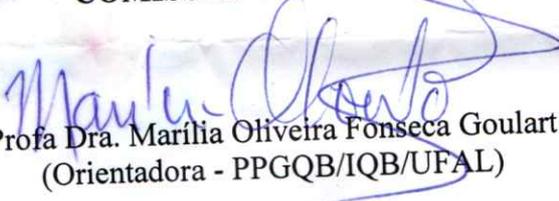
Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia

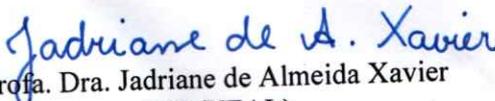


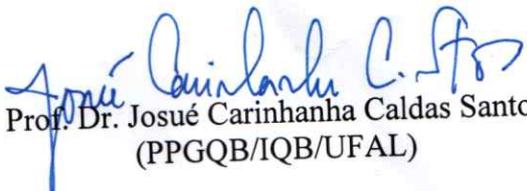
FOLHA DE APROVAÇÃO

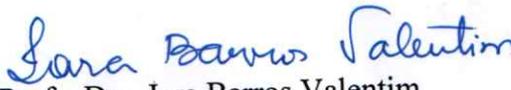
Membros da Comissão Julgadora da Defesa de Dissertação de Mestrado de **JESSIKA LANE DOS SANTOS BISPO**, intitulada: **“BIOPROSPECÇÃO DE ATIVIDADES ANTIGLICANTE E ANTIOXIDANTE DE RESÍDUO DE JENIPAPO E POLPAS DE FRUTAS INDUSTRIALIZADAS”**, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, em 12 de setembro de 2018, às 9h, na sala de reuniões do IQB.

COMISSÃO JULGADORA


Profa. Dra. Marília Oliveira Fonseca Goulart
(Orientadora - PPGQB/IQB/UFAL)


Profa. Dra. Jadriane de Almeida Xavier
(IQB/UFAL)


Prof. Dr. Josué Carinhonha Caldas Santos
(PPGQB/IQB/UFAL)


Profa. Dra. Iara Barros Valentim
(UFAL)


Profa. Dra. Thaissa Lúcio Silva
(UFAL - Arapiraca)

*Dedico este trabalho a Deus,
por sempre me dar força e
coragem durante esta longa
jornada, aos meus pais por
sempre apoiarem minhas
escolhas e me ensinarem que
estudar é o melhor caminho.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem ele nunca teria chegado aqui.

Aos meus pais, Valdira e Francisco, que sempre apoiaram minhas escolhas e por sempre fazerem o impossível para manter meus estudos.

Ao meu namorado Tiago pela força, amor, paciência e companheirismo. Você foi essencial em toda essa jornada, meu amor.

À Universidade Federal de Alagoas pela oportunidade de realizar o curso de graduação em Química Tecnológica e Industrial e, posteriormente, o mestrado.

A minha orientadora, a Prof.^a Dra. Marília Goulart, pela oportunidade, confiança e ensinamentos, não só na realização deste trabalho, mas também durante a realização de disciplinas. Obrigada por tudo!

À Prof.^a Dra. Jadriane Xavier por sempre servir de inspiração para mim, pois em meio a tantos obstáculos sempre sorri sem nunca reclamar (uma de suas maiores virtudes); por ter me ensinado das coisas mais simples às mais complexas, por me ajudar a ser independente sempre com um coração enorme, me proporcionando atenção, paciência e uma grande amizade.

À minha coorientadora Dra. Júnia Porto, por ter sido um anjo durante todo meu mestrado, transmitindo paz em momentos difíceis, sempre me dando força e me mostrando que posso ser capaz e melhor a cada dia; por, além de ter me fornecido uma grande amizade, ter compartilhado comigo seu conhecimento, contribuindo grandemente para minha formação. Muito obrigada!

Aos amigos queridos que sempre me deram força em momentos difíceis, sempre torcendo pela minha vitória, em especial Eduarda (que mesmo distante nunca me abandonou, me mostrando que a amizade vai muito além de aproximação física), Ygor (amigo desde a graduação, sempre compartilhando momentos importantes na pós graduação), Maryana (uma irmã que ganhei da ciência e uma grande amiga) e Samaysa (uma grande amiga que sempre me ouve em momentos difíceis). Essas pessoas serão sempre lembradas com carinho.

Aos amigos de pós graduação, mais conhecidos como “benzeno” por representarem um grupo de 6 pessoas, sempre fortes que viveram ao meu lado momentos difíceis, estressantes e muito alegres e como sempre dizíamos: nós

formamos uma corrente anelar que nunca deixou de passar conhecimento um para o outro, por isso, agradeço aos meus queridos amigos que levarei sempre comigo: Sara (sempre tão paciente e de um coração enorme), Ledja (estressada igual a mim, mas com coração enorme), Tiago (a paciência em pessoa), Francielle (amiga que carrego desde o ensino médio) e Ricarte (que sempre nos arrancava um belo sorriso), muito obrigada por compartilharem comigo a temida orgânica avançada!

Aos meus ICs Bruno, Felipe, Lucas e Aline por me ajudarem na realização deste trabalho e por me ensinarem também, pois quando passamos conhecimento para outras pessoas, aprendemos muito mais. Vocês foram muito importantes nesse processo, sem a contribuição de vocês teria sido muito difícil. A vocês, o meu eterno obrigada!

À nossa Pós-doutoranda Andresa, não só por ser essencial com suas colaborações dentro do laboratório, mas por ter um enorme coração e por sua amizade, apoio e incentivo, você é muito importante para nós!

Ao Dr. Cícero Alexandre da Silva, pelos extratos de resíduos de jenipapo.

A todos os amigos e colegas do laboratório de Eletroquímica

À banca pelas contribuições importantíssimas e por terem aceitado nosso convite.

A minha família, minha irmã, minha avó, meus tios e primos.

Ao Aldy, por nunca nos negar nada, sempre disposto a nos ajudar. Posso afirmar que seria muito difícil sem a sua contribuição.

Ao CNPQ, pela bolsa concedida durante o mestrado e às agências financiadoras FAPESP, CNPq e CAPES pelo apoio financeiro ao grupo.

E por fim a todos que acreditaram em mim e contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho. Afinal não conseguimos nada sozinhos!

RESUMO

A reação de Maillard consiste no ataque nucleofílico do grupo amino de um aminoácido a um grupo carbonílico de um açúcar redutor, levando à formação de produtos de glicação e, em sequência, a compostos dicarbonílicos reativos que podem atacar grupamentos amino livres em proteínas, formando os produtos de glicação avançada (AGEs). Os AGEs, em conjunto com os produtos avançados de lipoperoxidação (ALEs), estão relacionados a diversas doenças. Dessa forma, o interesse por substâncias com ação antiglicante, ou seja, que previnam as reações de glicação, por diversos mecanismos, tem crescido nos últimos anos. Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo investigar as capacidades antiglicante e antioxidante de polpas industrializadas e resíduos de frutas comuns ao consumo da população brasileira. Para isso, polpas de frutas industrializadas foram extraídas de duas formas distintas: uma extração com o objetivo de simular o consumo *in natura* das frutas (apenas centrifugação e liofilização), e outra, por extração (etanólica) com fins biotecnológicos. A extração dos resíduos de jenipapo foi etanólica e realizada em aparelho de Soxhlet, gerando o extrato semente + endocarpo (EJSE) e epicarpo + mesocarpo (EJEM). Os extratos foram submetidos à avaliação de atividade antiglicante em dois sistemas, um para glicação inicial a partir de uma mistura de glicose/frutose e albumina sérica bovina (BSA), e outro sistema de glicação intermediária, que consistiu na mistura de BSA com metilglioxal (MG). A atividade antioxidante foi determinada pelos ensaios de atividade sequestradora de radicais DPPH (ASR_{DPPH}), potencial redutor de ferro (FRAP), conteúdo total de fenóis (CTF) e inibição da peroxidação lipídica (IPL). O extrato liofilizado de acerola (LAC) se destacou apresentando ASR_{DPPH} de 86,4%, e o extrato liofilizado de mamão (LMM) apresentou o menor valor (9,9%). Para FRAP, o extrato etanólico de acerola (EAC) apresentou o melhor resultado, 147,2 mg de equivalentes de trolox (ET)/g, sendo que o extrato etanólico de cajá (ECA) apresentou o menor resultado, 8,2 mg de ET/g. Para o método de CTF, o extrato liofilizado de acerola (LAC) apresentou o resultado mais promissor sendo de 179,6 mg de equivalentes de ácido gálico (EAG)/g, enquanto que o extrato etanólico de mamão (EMM) apresentou o menor resultado: 4,2 mg de EAG/g de extrato seco. De modo geral, os extratos etanólicos de resíduos de jenipapo apresentaram baixa atividade antioxidante. No teste de IPL, o extrato LAC se destacou mais uma vez, apresentando cerca de 95% de inibição, durante os 30 min. Em relação à atividade antiglicante, em um sistema BSA-glicose/frutose, os extratos etanólicos de graviola e cajá (EGR, ECA) se mostraram mais promissores, apresentando valores de inibição de AGEs de 86,5% e 85,2%, respectivamente. O extrato liofilizado de mangaba (LMG) apresentou o menor valor de inibição (17,1%) e os extratos etanólicos de acerola, goiaba e mamão e o liofilizado de mamão (EAC, EGO, EMM e LMM) não apresentaram atividade antiglicante. Os EJSE e EJEM apresentaram valores de inibição de AGEs de 93% e 86%, respectivamente. Para o sistema BSA-MG, o LAC não exibiu atividade e o ECA apresentou resultados mais promissores (62,6%) enquanto que o EGR inibiu 23%. O EJSE inibiu cerca de 82%, já o EJEM inibiu 9%. O presente estudo confirma que as frutas podem ser grandes fontes de antioxidantes e antiglicantes, potenciais nutraceuticos na prevenção de diversas doenças, podendo servir como base para futuros projetos biotecnológicos.

Palavras-Chave: Glicação. Antiglicante. Antioxidante. AGEs. Albumina de soro bovina. Jenipapo. Frutas tropicais

ABSTRACT

The Maillard reaction consists of the nucleophilic attack of the amino group of an amino acid to a carbonyl group of a reducing sugar, leading to the formation of glycation products and, in sequence, to reactive dicarbonyl compounds, which can attack free amino groups in proteins, forming the advanced glycation products (AGEs). AGEs, in conjunction with advanced lipoperoxidation products (ALEs), are related to various diseases. In this way, the interest for substances with antiglycation action, i.e. which prevent the reactions of glycation, by several mechanisms, has grown in the last years. In this context, the present work has as objectives to investigate the antiglycation and antioxidant capacities of pulps and fruit residues, commonly consumed by Brazilian population. For this, industrialized fruit pulps were extracted in two different ways: one simulates the *in natura* consumption of the fruits (only centrifugation and lyophilization), and the other, through ethanol extraction, for biotechnological purposes. The ethanolic extraction of genipap residues was carried out in Soxhlet apparatus, furnishing the extract seed + endocarpus (EJSE) and epicarpus + mesocarpus (EJEM). The extracts were submitted to antiglycation activity screening, in two systems: one for initial glycation from a glucose / fructose mixture and bovine serum albumin (BSA), and another, concerning intermediate glycation system, consisting of the mixture of BSA and methylglyoxal (MG). The antioxidant activity was determined by the radical DPPH scavenging activity (RSA_{DPPH}), iron reducing potential (FRAP), total phenol content (CTF) and inhibition of lipid peroxidation (IPL). The lyophilized extract of acerola (LAC) was shown to have RSA_{DPPH} of 86.4%, and the lyophilized extract of papaya (LMM) had the lowest value (9.9%). For the FRAP method, the acerola ethanolic extract (EAC) presented the best result, 147.2 mg equivalents of trolox (ET)/ g, respectively, and the ethanol extract of caja (ACE) presented the lowest result, 8.2 mg of ET/ g. For the CTF method, the lyophilized extract of acerola (LAC) presented the most promising result being 179.6 mg of equivalents of gallic acid (EGA)/g, whereas the ethanolic extract of papaya (EMM) showed the lowest result: 4.2 mg of EGA/ g of dry extract. In general, the ethanolic extracts of genipap residues presented low antioxidant activity. In the IPL test, the LAC extract was highlighted, once again, with about 95% inhibition, during 30 min. The ethanol extracts of graviola and caja (EGR, ECA) were the most promising for the antiglycation activity, in a BSA-glucose / fructose system, showing inhibition values of AGEs near 86.5% and 85.2%, respectively. The lyophilized mango extract (LMG) had the lowest inhibition value (17.1%) and the ethanolic extracts of acerola, guava and papaya and the freeze -dried papaya (EAC, EGO, EMM and LMM) showed no antiglycation activity. The two ethanolic extracts of genipap residues showed AGE inhibition values of 93% for the EJSE and 86% for the EJEM. For the BSA-MG system, the acerola lyophilized extract (LAC) did not exhibit activity and the ethanolic extract of caja (ECA) presented the most promising results (62.6%), whereas the ethanol extract of graviola (EGR) inhibited about 23%. EJSE inhibited about 82%, and EJEM inhibited 9%. This study confirms that fruits can be great sources of antioxidants and antiglycation compounds, being potential nutraceuticals, responsible for the prevention of several diseases, and can serve for future projects on biotechnology.

Keywords: Glycation. Antiglycation. AGEs. Bovine serum albumin. Genipap. Tropical fruits

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – AGEs e Espécies Carbonílicas Reativas como biomarcadores em doenças.....	17
Figura 2 - Principais etapas na formação dos AGEs.....	20
Figura 3 - Estruturas de alguns dos principais AGEs não fluorescentes e fluorescentes. CML = carboximetil-lisina, CEL = carboxietil-lisina, MG-H1 = metilglioxal hidroimidazolona isômero 1, ArgP = argpirimidina, GOLD = dímero de glioxal lisina, MOLD = dímero de metilglioxal lisina.	21
Figura 4 - Estruturas de algumas espécies carbonílicas reativas.....	22
Figura 5 - Uma visão integrada e simplificada dos estresses oxidativo, nitrosativo e carbonílico: agentes, causas e consequências.	25
Figura 6 – Peroxidação lipídica e a relação entre o estresse oxidativo e carbonílico.	27
Figura 7 - Sinalização mediada por AGEs e desintoxicação de AGEs via sistema lisossômico.....	30
Figura 8 - Metabolismo de dicarbonílicos e defesa enzimática contra a glicação. ...	33
Figura 9 - Mecanismos de inibição da formação de AGEs e exemplos de inibidores.	35
Figura 10 - Reação da aminoguanidina com compostos dicarbonílicos.....	36
Figura 11 - Estrutura química básica de um flavonóide.	37
Figura 12 - Reação entre metilglioxal e orto-fenilenodiamina.	47
Figura 13 - Rota experimental referente ao preparo dos extratos de popas de frutas industrializadas.....	51
Figura 14 - Partes do fruto de jenipapo.	52
Figura 15 - Rota experimental referente ao preparo dos extratos dos resíduos de jenipapo.....	53
Figura 16 - Reação de redução do radical DPPH• por um antioxidante genérico RH.	55
Figura 17 - Reação de redução do complexo TPTZ (Fe ³⁺ /Fe ²⁺).	56
Figura 18 - Reação de oxidorredução do galato de sódio com o molibdato (VI).	57
Figura 19 - Sonda fluorescente C11-Bodipy ancorada a um lipossomo.....	58
Figura 20 - Reação de geração de radicais durante o ensaio de peroxidação lipídica.	58
Figura 21 - Atividades antioxidante normalizadas dos extratos etanólicos de polpas de frutas industrializadas, em relação a cada teste antioxidante.	63
Figura 22 - Atividades antioxidantes normalizadas dos extratos liofilizados de polpas de frutas industrializadas em relação a cada teste antioxidante.	64
Figura 23 - Atividade antiglicante dos extratos etanólicos nas concentrações de 500, 400 e 333 µg mL ⁻¹	68

Figura 24 - Atividade antiglicante dos extratos liofilizados nas concentrações de 500, 400 e 333 $\mu\text{g mL}^{-1}$	68
Figura 25 - Atividade antiglicante dos extratos de resíduos de jenipapo nas concentrações de 100, 50 e 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$	69
Figura 26 - Atividade antiglicante dos extratos de polpas de frutas em um sistema BSA-MG.	70
Figura 27 - Atividade antiglicante dos extratos de resíduos de jenipapo em um sistema BSA-MG.	71
Figura 28 - Estrutura de alguns alcalóides e acetogeninas presentes na polpa do fruto de graviola.....	72
Figura 29 - Constituintes presentes em várias partes do jenipapo.	74
Figura 30 - Proteção contra a peroxidação lipídica para os extratos de polpas industrializadas.....	76
Figura 31 - Potencial inibidor da peroxidação lipídica do LAC em diferentes concentrações.	77
Figura 32 - Ciclo oxidativo do ascorbato.	78
Figura 33 - Proteção contra a peroxidação lipídica dos resíduos de jenipapo.	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Produtos naturais com atividade biológica, incluindo antioxidante e antiglicante.	39
Tabela 2 - Reagentes e solventes utilizados no trabalho.	49
Tabela 3 - Equipamentos utilizados durante os experimentos.	50
Tabela 4 - Codificação e rendimentos dos extratos.	60
Tabela 5 - Codificação e rendimentos dos extratos etanólicos de resíduos de jenipapo.	61
Tabela 6 - Capacidade antioxidante sequestradora de radicais (DPPH●) e redutora de ferro (FRAP) e conteúdo total de fenóis para os extratos etanólicos.	62
Tabela 7 - Capacidade antioxidante sequestradora de radicais (DPPH●) e redutora de ferro (FRAP) e conteúdo total de fenóis para os extratos de resíduos de jenipapo.	65
Tabela 8 - Valores da capacidade antioxidante frente ao radical DPPH• e redutora de ferro (FRAP) de resíduos de frutas.	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3-DG	3-desoxiglicosona
ABS _{amostra}	Absorvância da amostra
ABS _{controle}	Absorvância do controle
AGEs	Produtos de glicação avançada
ALEs	Produtos de lipoxidação avançada
ARGP	Argpirimidina
ASR	Atividade sequestradora de radicais
BSA	Albumina de soro bovina
CEL	Carboxietil-lisina
CML	Carboximetil-lisina
CTF	Conteúdo total de fenóis
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPPH•	Radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila
EAB	Etanólico de abacaxi
EAC	Etanólico de acerola
ECA	Etanólico de cajá
ECRs	Espécies carbonílicas reativas
ECU	Etanólico de caju
EGO	Etanólico de goiaba
EGR	Etanólico de graviola
EJEM	Etanólico de jenipapo (epicarpo + mesocarpo)
EJSE	Etanólico de jenipapo (semente + endocarpo)
EMA	Etanólico de manga
EMC	Etanólico de maracujá
EMG	Etanólico de mangaba
EMM	Etanólico de mamão
EMO	Etanólico de morango
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERs	Espécies reativas
EUM	Etanólico de umbu
FRAP	Potencial redutor de ferro
GO	Glioxal
GOLD	Dímero glioxal lisina
Hb	Hemoglobina
HNE	4-hidroxi- <i>trans</i> -2-nonenal
I%	Porcentagem de inibição
Jak	Transdutores de sinal Janus quinase

JNK	c-Jun N-terminal kinase
L•	Radical lipídico
LAB	Liofilizado de abacaxi
LAC	Liofilizado de acerola
LCA	Liofilizado de cajá
LCU	Liofilizado de caju
LGB	Liofilizado de goiaba
LGR	Liofilizado de graviola
LH	Lipídeo
LMA	Liofilizado de manga
LMC	Liofilizado de maracujá
LMG	Liofilizado de mangaba
LMM	Liofilizado de mamão
LMO	Liofilizado de morango
LOO•	Radical peroxíla
LOOH	Hidroperóxido
LUM	Liofilizado de umbu
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MDA	Malondialdeído
MEC	Matriz extracelular
MEKK	Proteína ativada por mitógeno
MG	Metilglioxal
MGOH1	Metilglioxal hidroimidazolona isômero 1
MOLD	Dímero metilglioxal lisina
Nf-Kb	Fator de transcrição nuclear kappa B
p21 ^{ras}	Via proteica quinase dependente de mitógeno
RAGE	“Receptor for advanced glycation endproducts” Receptor para produtos finais de glicação avançada
RSA	“Radical Scavenging Activity” Atividade sequestradora de radicais
Stat	Ativadores de transcrição
TPTZ	2,4,6-tris(2-piridil)-5-tiazina
Trolox	Ácido 6- hidroxil-2,5,7,8-tetrametilcromo-2-carboxílico
UV-vis	Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 O fenômeno da glicação.....	16
2.2 A formação dos AGEs	17
2.3 A relação entre o estresse oxidativo e o carbonílico	23
2.4 Mecanismos de ação dos AGEs	28
2.4.1 Efeitos extracelulares de AGEs	28
2.4.2 Ativação de caminhos de sinalização celular através da ligação de AGE aos receptores celulares	29
2.4.3 Glicação direta de proteínas intracelulares	31
2.5 Inibidores de AGEs	31
2.5.1 Alguns antioxidantes/antiglicantes escolhidos	37
2.6 Alguns métodos para avaliação da atividade antiglicante.....	45
2.6.1 Avaliação da atividade antiglicante pelo sistema BSA-glicose/frutose.....	45
2.6.2 Avaliação da atividade antiglicante pelo sistema BSA-MG.....	46
2.6.3 Avaliação da capacidade de captura de metilgloxal através de derivatização com orto-fenilenodiamina (OPD).....	46
2.6.4 Avaliação da atividade antiglicante por eletroforese	47
3 OBJETIVOS	48
3.1 Geral.....	48
3.2 Específicos	48
4 EXPERIMENTAL	49
4.1 Reagentes, solventes e equipamentos	49
4.2 Origem das amostras	50
4.3 Preparo dos extratos de polpas de frutas	50
4.4 Preparo dos extratos de resíduos de jenipapo	51
4.5 Avaliação da capacidade antiglicante.....	53
4.5.1 Sistema BSA-glicose/frutose	53
4.5.2 Sistema BSA-MG.....	54
4.6 Avaliação do potencial antioxidante	54
4.6.1 Capacidade antioxidante frente ao radical DPPH•	54
4.6.2 Determinação da capacidade antioxidante redutora de ferro (FRAP).....	55
4.7 Determinação do conteúdo total de fenóis (CTF)	56
4.8 Avaliação da inibição da peroxidação lipídica (IPL)	57
4.9 Análise Estatística	59
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	60

5.1	Rendimento dos extratos	60
5.2	Avaliação do potencial antioxidante	61
5.3	Avaliação da atividade antiglicante	67
5.3.1	Sistema BSA-glicose/frutose	67
5.3.2	Sistema BSA-MG	69
5.4	Avaliação da inibição da peroxidação lipídica	75
6	CONCLUSÕES	80
	REFERÊNCIAS	82

1 INTRODUÇÃO

A fruticultura brasileira é considerada uma das mais diversificadas do mundo, com área de cultivo que supera 2 milhões de hectares. O país conta com grande variedade de espécies de frutas temperadas e tropicais. De acordo com a Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil (CNA, 2018), o Brasil é o terceiro maior produtor mundial de frutas, atingindo cerca de 44 milhões de toneladas por ano. Recentemente, foram lançadas as metas da fruticultura brasileira até 2028, de acordo com o plano nacional de desenvolvimento da fruticultura (PNDF, 2018): participar com R\$ 60 bilhões no mercado global de alimentos; contribuir para que o consumo de frutas e seus derivados no mercado interno atinja a marca de 70 kg/per capita/ano e atingir o valor de US\$ 2 bilhões em exportações de frutas frescas e derivados.

O consumo de frutas tem sido amplamente recomendado por diretrizes de saúde, a fim de proporcionar uma melhor qualidade da alimentação da população e prevenir o desenvolvimento de diversas patologias. Além de serem fontes de minerais, carboidratos e fibras, as frutas são ricas em compostos bioativos, dentre eles, antioxidantes como vitaminas, carotenóides e polifenóis. Porém, o consumo de frutas pode ser limitado pela disponibilidade de frutas frescas em diferentes regiões e épocas do ano, uma vez que são produtos altamente perecíveis. Dessa forma, para proporcionar ao consumidor uma diversidade de frutas em diversas regiões e épocas do ano, e em condições higiênico-sanitárias e nutricionais adequadas, a indústria aplica o processamento das mesmas, sob temperaturas de congelamento (COSTA et al., 2013).

O mercado brasileiro de polpas de frutas tem crescido muito nos últimos anos. A região Nordeste era, inicialmente, a responsável pela maior produção de polpas de frutas congeladas, porém, nos últimos anos, esse cenário mudou e a produção já se expandiu por todo o território nacional (SEBRAE, 2011).

Além da importância comercial, as frutas representam componentes de destaque no consumo alimentar da população brasileira e a bioprospecção de propriedades bioativas, capazes de contribuir com a promoção da saúde e prevenção de doenças, pode agregar valor comercial, nutricional ou até mesmo biotecnológico a esses produtos. O interesse em investigar tais atividades em produtos naturais tem papel de destaque na ciência e as investigações relativas à atividade antiglicante

desses produtos, embora sejam relativamente recentes, representam um campo de especial relevância pelo potencial de aplicação do conhecimento em diversas áreas como a Química, a Nutrição, a Medicina e a Farmácia.

Os produtos de origem natural são reconhecidos por apresentarem uma grande variedade de substâncias bioativas e, dentre eles, as frutas se destacam como benéficas para a saúde, por apresentarem potenciais antioxidante, anti-inflamatório, antiviral, antibacteriano, antifúngico e antitumoral (MORALES-SOTO et al., 2014, AN et al., 2016, NIKOLAEVA-GLOMB et al., 2014, PAZ et al., 2015, ARKHIPOV et al., 2014, KHALEK et al., 2015). Dessa forma, as frutas podem também apresentar potencial antiglicante, ou seja, podem, de alguma forma, inibir a glicação não enzimática.

A glicação é uma reação não catalisada por enzimas, que se dá no meio biológico ou em alimentos, e que ocorre entre a carbonila de açúcares redutores e o grupo amino livre de biomoléculas. A glicação inicia-se com a adição de uma amina primária, como a lisina, a um açúcar redutor (glicose, por exemplo), formando uma carbinolamina intermediária. Essa, por sua vez, após desidratação, produz uma base de Schiff instável, que sofre o chamado rearranjo de Amadori, levando a compostos mais estáveis, os “produtos de Amadori”. Em seguida, várias reações podem ocorrer, levando à formação de compostos dicarbonílicos reativos que apresentam potencial reativo maior que os açúcares redutores, podendo atacar novos grupamentos amino em proteínas, levando à formação dos produtos de glicação avançada (AGEs) que estão relacionados com o desenvolvimento de diversas doenças (KRAUTWALD et al., 2010).

Assim, a investigação de polpas de frutas industrializadas, no presente estudo, mostra-se relevante, uma vez que esse processamento é uma das principais formas de comercialização e consumo desses alimentos, no Brasil. Por outro lado, a investigação de resíduos de frutas torna possível o seu aproveitamento, evitando desperdícios, podendo, os mesmos, ser utilizados na alimentação na forma de farinhas alimentícias, minimizando os problemas das indústrias de suco de frutas e trazendo benefícios para a saúde humana. Adicionalmente, não há registros na literatura de estudos sobre atividade antiglicante de resíduos e polpas de frutas industrializadas, tornando este um estudo inédito.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O fenômeno da glicação

Em 1912, o cientista francês Louis Camille Maillard descreveu, pela primeira vez, a reação de escurecimento não enzimático ao observar a formação de substâncias amarronzadas, denominadas melanoidinas, a partir do aquecimento da mistura de glicina e glicose em “banho-maria”, explicando assim o fenômeno do escurecimento durante o aquecimento dos alimentos (SIMM, 2013). Posteriormente, em homenagem ao cientista que a descobriu, essa reação ficou conhecida como reação do tipo Maillard.

A reação de Maillard, também denominada glicação não enzimática, é uma reação extremamente complexa, envolvendo diversas etapas. Para a indústria alimentícia, a reação pode proporcionar benefícios, como a formação do odor e sabor atrativos ao consumo, mas também trazer consequências negativas, como a perda de aminoácidos essenciais e a formação de substâncias nocivas à saúde humana, tais como os produtos de glicação avançada (AGEs) (BARBOSA et al., 2016).

Ao longo das primeiras décadas após sua descoberta, os estudos sobre a reação de Maillard tiveram, como principal foco, os alimentos, embora considerável progresso da aplicação do seu conhecimento nas áreas têxtil, geológica e farmacêutica também tenha ocorrido. A descoberta de que o fenômeno da glicação também ocorria nos sistemas biológicos foi descrita, em 1955, por Kunkel e Wallenius, ao comprovarem a ocorrência da glicação na hemoglobina (variante da hemoglobina contendo um aduto de glicação), então denominada HbA_{1c}. Porém, apenas nas últimas três décadas, os estudos sobre a reação de Maillard nos sistemas biológicos têm sido intensivamente realizados a fim de identificar o seu impacto sobre a saúde humana (VISTOLE et al., 2013).

Vlassara e seus colaboradores (2016) foram os primeiros a defender a hipótese de que a carga total de AGEs do corpo humano poderia derivar de sua síntese *in vivo*, como também da exposição dietética. A partir daí, os termos: AGEs endógenos e exógenos, passaram a ser aplicados para se referir aos AGEs provenientes de fontes metabólicas ou ambientais, respectivamente. As evidências de que os AGEs dietéticos contribuem para o montante de AGEs *in vivo* e para o seu potencial deletério sobre a saúde têm atraído o interesse de pesquisadores e estudiosos da área. Porém,

é sabido que a complexidade e heterogeneidade das estruturas químicas dos AGEs, bem como dos demais produtos da reação de Maillard, formados nos alimentos durante alguns processos, em especial o tratamento térmico, são maiores que as estruturas metabolicamente geradas; e por esse motivo estipular a contribuição dos AGEs de fontes alimentares tem se mostrado um grande desafio (GUILBAUD et al., 2016).

2.2 A formação dos AGEs

A glicação é uma reação que ocorre naturalmente nos sistemas biológicos, porém, em excesso, pode trazer sérios prejuízos à saúde, já que os AGEs estão relacionados ao desenvolvimento e progressão de diversas doenças, tais como diabetes, doenças renais, doença de Parkinson, mal de Alzheimer, câncer, esquizofrenia e outras (Figura 1) (WAUTIER et al., 2016, VICENTE MIRANDA et al., 2016, LIN et al., 2016, KOUIDRAT et al., 2015).

Figura 1 – AGEs e Espécies Carbonílicas Reativas como biomarcadores em doenças.

	Doença Cardiovascular	Aterosclerose	Doença de Alzheimer	Doença de Parkinson	Câncer	Esclerose Lateral Amiotrófica	Esclerose Múltipla	Asma	Artrite Psoriática	Fibrose Pulmonar	Osteoporose	Sépsis	Artrite Reumatoide	Obesidade	Desordem Pulmonar Obstrutiva Crônica	Fibrose Cística	Insuficiência Renal Crônica	Diabetes	Hipertensão	Catarata	Síndrome dos Ovarios Policísticos	Cálculo Renal	Fibrose Hepática	Esquizofrenia	Alergia Alimentar	Uremia	
Glioxal																											
Metilglioxal																											
3-Desoxiglicossina																											
Proteínas Carboniladas																											
AGEs																											

Fonte: Adaptado de SIES; BERNDT; JONES, 2017.

Os AGEs são formados em proteínas da matriz extracelular de tempo de meia vida longo, como o colágeno, em proteínas plasmáticas de tempo de meia-vida curto, como a albumina sérica, ou ainda nas proteínas intracelulares. Em todos os casos, a glicação é considerada uma modificação pós-translacional não enzimática de proteínas. Os AGEs estão presentes também na circulação sanguínea e na urina,

sendo, no último caso, derivados da proteólise de proteínas *in vivo* ou da absorção de AGEs dietéticos (ALAMIR et al., 2013).

Na reação de Maillard ocorre a condensação entre o grupo carbonila de um açúcar redutor e um grupo amino primário, que pode vir a pertencer, por exemplo, a um resíduo de lisina ou mesmo ao nitrogênio terminal de proteínas.

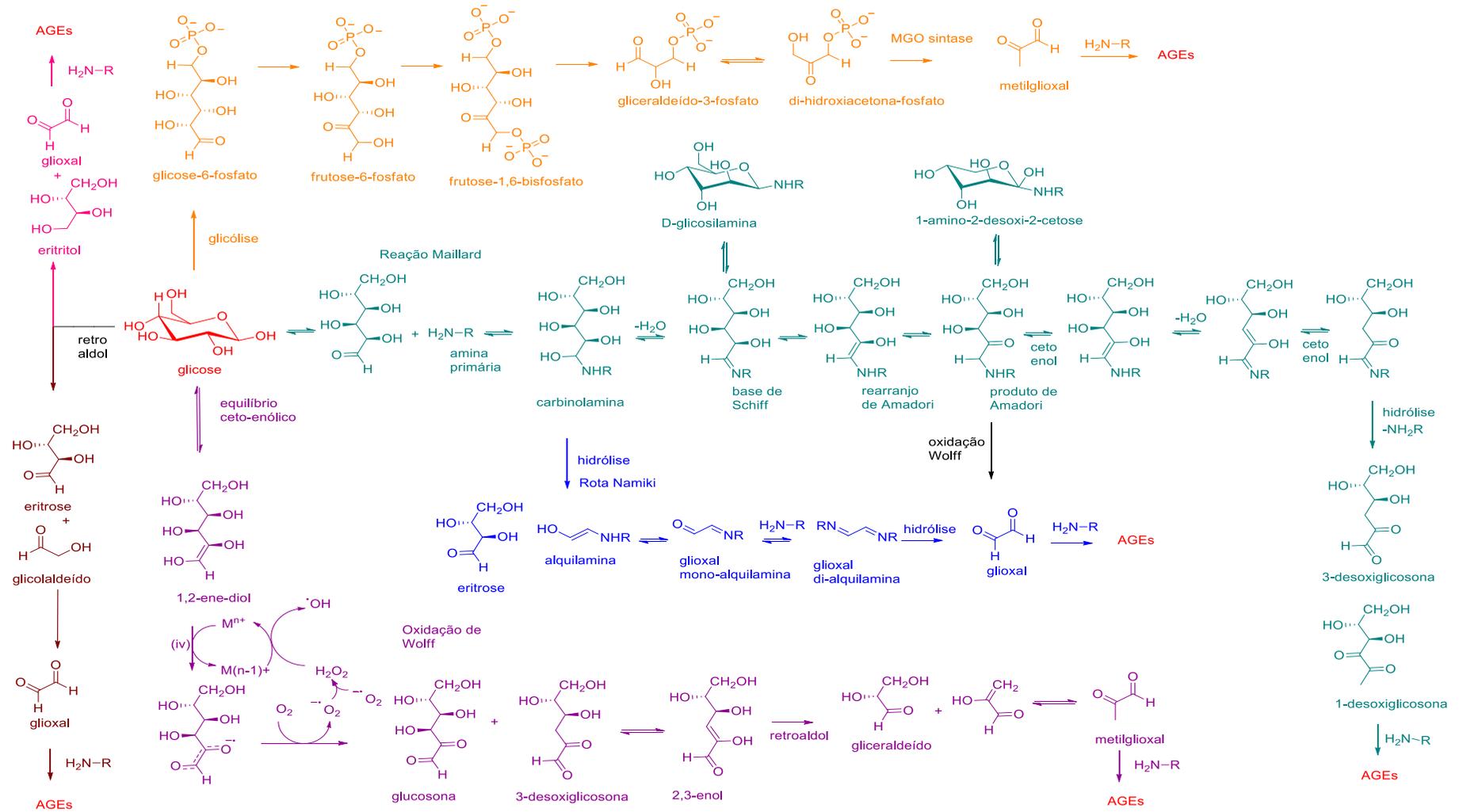
A Figura 2 (pag 20, cor verde) ilustra esse fenômeno, tendo como açúcar redutor, a glicose e como proteína uma molécula genérica. Seguindo a reação, observa-se que a condensação produz uma carbinolamina intermediária, a qual se desidrata, dando origem a um aduto, uma imina instável (base de Schiff), podendo essa se ciclizar e gerar a *D*-glicosilamina *N*-substituída. Quando em pH fisiológico e à temperatura ambiente, o derivado de imina irá sofrer o rearranjo de Amadori, catalisado por ácido (Mario Amadori, 1886 – 1941), resultando na 1-amino-2-desoxi-2-cetose *N*-substituída correspondente, que por sua vez é capaz de ciclizar, gerando os chamados produtos de Amadori, os quais se mostram bem mais estáveis, quando em comparação com a *D*-glicosilamina *N*-substituída. Porém, mesmo essas estruturas ditas mais estáveis podem vir a reagir com aminoácidos, produzindo melanoidinas de coloração amarronzada. Há de se ressaltar que as cetoses não redutoras podem passar por um conjunto de reações semelhantes, as quais implicam no surgimento das 1-amino-2-desoxi-aldoses *N*-substituídas. Os produtos de Amadori podem sofrer enolização, seguida por reações de desidratação e hidrólise, gerando carbonilas altamente reativas, como em α,β -dicarbonílicos, 1-desoxiglicosana e 3-desoxiglicosana 1,2-dicarbonílicos. Os compostos dicarbonílicos gerados durante esse processo podem reagir com o grupo amino de aminoácidos, formando os produtos finais de glicação avançada (AGEs) (VISTOLE et al., 2013).

Os dicarbonílicos podem ser produzidos pela hidrólise da base de Schiff, em um processo conhecido como rota de Namiki (pag. 20, Figura 2, cor azul), onde ocorre a produção de eritrose e da alquilamina. O composto ceto glioxal mono-alquilamina pode sofrer adição de uma amina, levando à formação da diimina que, por conseguinte sofre hidrólise, produzindo o glioxal (NAMIK e TATEK, 1983).

Quando a oxidação de açúcares é catalisada por metais, temos o processo conhecido como “oxidação de Wolff” (pag. 20, Figura 2, cor roxa) que ocorre na forma enólica da glicose, no produto de Amadori e no glico-aldeído (produtos da

retroaldolização da glicose). A retroaldolização da glicose pode gerar o eritritol e o glioxal (pag. 20, Figura 2, cor rosa) ou eritrose e glico-aldeído (pag. 20, Figura 2, cor marrom) sendo que neste último caso, a oxidação de Wolff tem como produto o glioxal. O primeiro passo da reação ocorre com um cátion metálico que abstrai um elétron da forma enólica da glicose, produzindo um intermediário radicalar que reage com o oxigênio, gerando compostos α -dicarbonílicos tais como a glucosona ou a 3-desoxiglicosona e oxigênio molecular. Esta reação gera peróxido de hidrogênio, através da reação entre duas moléculas de oxigênio radicalar, gerando também radicais hidroxila, em presença de metais. Dessa forma, ocorre a regeneração do catalisador metálico, pois o mesmo reage com o peróxido de hidrogênio. O gliceraldeído e o ceto-enol estão em equilíbrio ceto-enólico com o metilglioxal e são formados através da retroaldolização da 3-desoxiglicosona, que está em equilíbrio com a sua forma enólica. O glioxal também é formado a partir da oxidação de Wolff do produto de Amadori (WOLFF e DEAN ,1987).

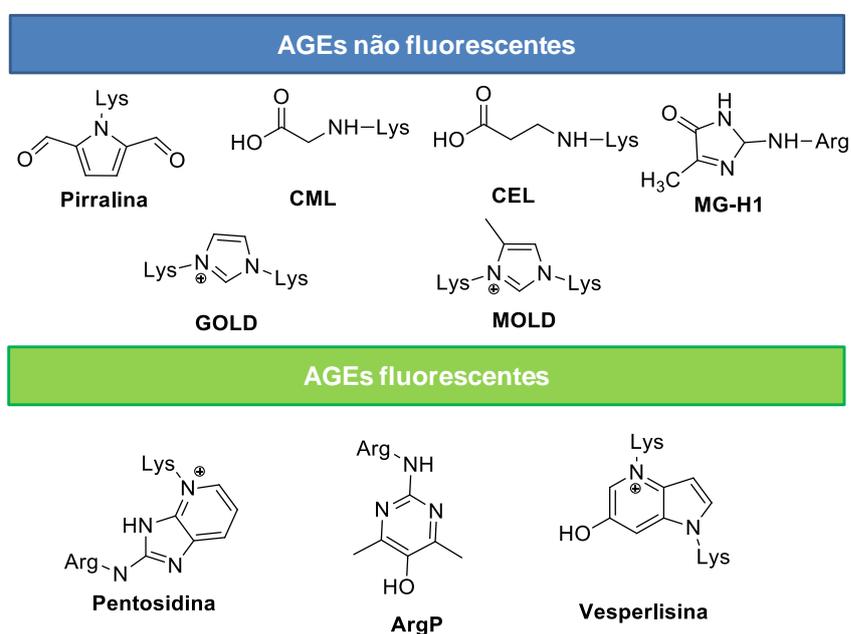
Figura 2 - Principais etapas na formação dos AGEs.



Fonte: Torres et al., 2017.

Tendo como base a estrutura química, os AGEs podem ser classificados (Figura 3) em três grupos distintos: (1) AGEs de reticulação fluorescentes, como a vesperlisina e a pentosidina; (2) de reticulação não-fluorescente, tais como reticulantes de MG e hidroimidazolona (MGO-H1); e (3) AGEs não-fluorescentes não reticulantes, como a carboxietil-lisina (CEL) e a carboximetil-lisina (CML). Com exceção da pirralina e da pentosidina, a formação de AGEs é irreversível (YEH et al., 2017).

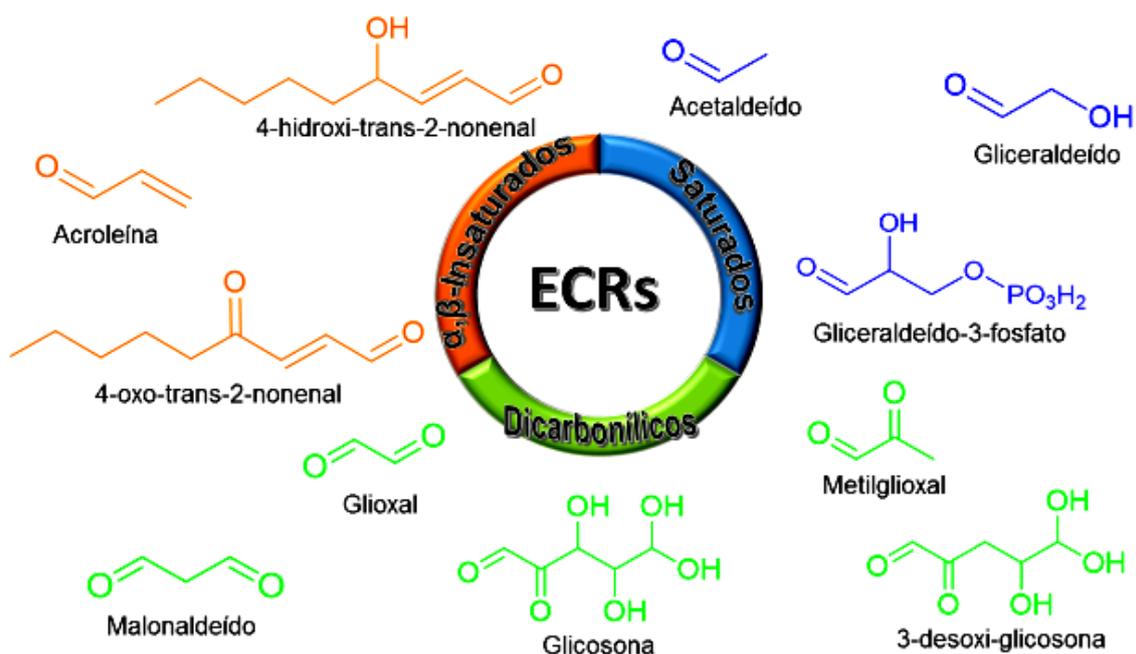
Figura 3 - Estruturas de alguns dos principais AGEs não fluorescentes e fluorescentes. CML = carboximetil-lisina, CEL = carboxietil-lisina, MG-H1 = metilglioxal hidroimidazolona isômero 1, ArgP = argpirimidina, GOLD = dímero de glioxal lisina, MOLD = dímero de metilglioxal lisina.



Fonte: XAVIER, 2018.

Os AGEs podem ser formados a partir de uma variedade de outras reações, como a oxidação de açúcares, lipídios ou aminoácidos, gerando por sua vez, espécies carbonílicas reativas (Figura 4) que podem realizar ligações covalentes com as proteínas (URIBARRI et al., 2015).

Figura 4 - Estruturas de algumas espécies carbonílicas reativas.



Fonte: XAVIER, 2018.

Durante os processos térmicos, os compostos dicarbonílicos são gerados a partir de carboidratos nas reações de Maillard, peroxidação lipídica, glicólise ou degradação proteica. Essas referidas moléculas são precursoras de AGEs e podem ainda atuar como intermediários em uma série de reações, nas quais eles respondem principalmente às cadeias laterais N-terminais de arginina e lisina, com a formação de AGEs. Os compostos dicarbonílicos são derivados de hexoses, como o glioxal (GO), metilglioxal (MG) e a 3-desoxiglicosa (3-DG), e tem por principal característica, a capacidade de levar à carbonilação e ao comprometimento fisiológico das biomoléculas, como proteínas e até mesmo o DNA, podendo resultar no estresse oxidativo, em inflamações e mesmo em carcinogênese. Dentre os compostos dicarbonílicos, o metilglioxal se destaca como o principal intermediário reativo intracelular (AHMAD et al., 2017).

Moléculas de glicose com estrutura exclusivamente linear estão aptas a participar da reação de Maillard, porém essa configuração se apresenta em apenas 0,0001% da concentração total de glicose, ao passo que os compostos de α -oxaldeído, que também possuem estrutura linear, se mostram cerca de 10.000 vezes mais reativos que os produtos de Amadori e ainda 20.000 vezes mais ativos que a glicose, logo eles podem afetar a reação de Maillard, mesmo em pequenas concentrações (TAGHAVI et al., 2017, MATAFOME et al., 2017).

Diversas vias enzimáticas que envolvem carboidratos geram como produtos secundários espécies como o MG, GO e o 3-DG. A glicólise é a via metabólica mais bem estudada, e é nela que se tem a principal fonte enzimática de MG *in vivo*. A Figura 2 (pag. 20, cor laranja) ilustra o processo de formação do MG pela via da glicólise. A reação se inicia com a fosforilação da glicose, gerando a glicose-6-fosfato, que sofre isomerização reversível, catalisada por enzima, formando a frutose-6-fosfato. A seguir, ocorre outra fosforilação gerando frutose-1,6-difosfato que sofre quebra, formando gliceraldeído-3-fosfato que é facilmente convertido em di-hidroxiacetona-fosfato que através da enzima MGO sintase, é transformada em metilglioxal (NAMIK e TATEK, 1983; SEMCHYSHYN e LUSHCHARK, 2014).

2.3 A relação entre o estresse oxidativo e o carbonílico

O estresse oxidativo é definido como um estado, onde há desequilíbrio entre espécies oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, causando a disfunção da sinalização redox e dos mecanismos de controle e danos a biomoléculas (SIES, 2015; OLIVEIRA et al., 2009; SOUZA et al., 2009).

Diversas reações de oxirredução promovem a formação de metabólitos de oxigênio, parcialmente reduzidos e altamente reativos, as EROs. Há uma variedade de espécies oxigenadas reativas que podem ser classificadas como radicais (hidroxila, superóxido, entre outros) ou não-radicalares (peróxido de hidrogênio, oxigênio singleto, entre outras) (PHULL et al., 2017). As EROs, em condições metabólicas normais, são removidas por mecanismos de defesa celular, que podem ser sistemas enzimáticos e não enzimáticos.

O estresse oxidativo é causado pelo aumento da concentração de EROs, quando comparado com os valores fisiológicos normais. Em condições patológicas, há um desequilíbrio causando uma condição inflamatória e de sérios danos celulares (CHEN et al., 2012).

Estudos indicam a relação entre o estresse oxidativo e a patogênese de uma gama de doenças humanas, dentre as quais estão fibrose pulmonar, doenças neurodegenerativas e câncer. Acredita-se que os principais fatores que levam a tal desequilíbrio sejam estresse, trauma, tipo de nutrição, exercício físico demasiado, distúrbios imunológicos, doenças degenerativas e desequilíbrio hormonal, causando com isso a geração de EROs.

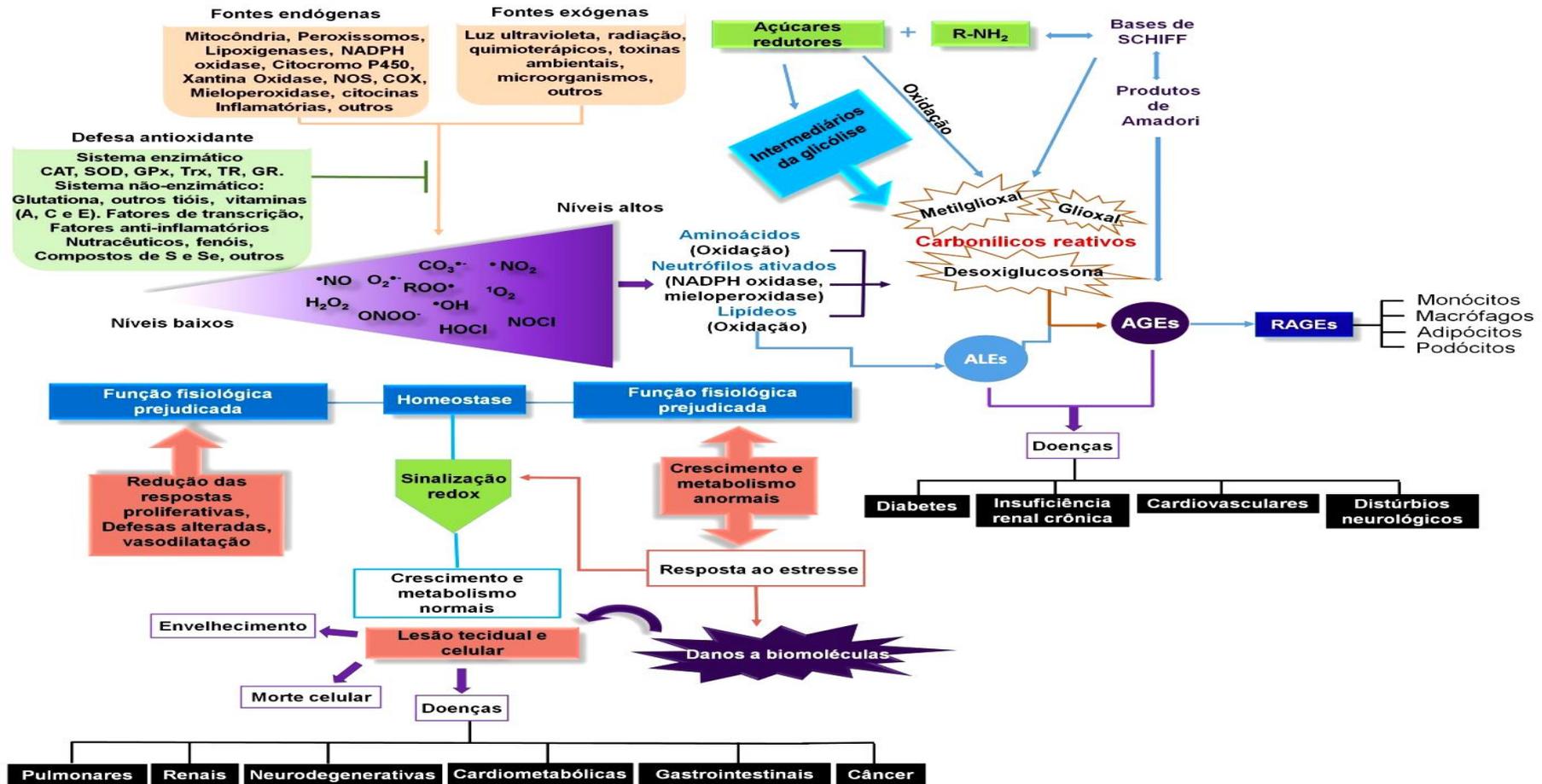
As EROs podem ser produzidas durante o processo de glicação e, devido à sua reatividade, contribuem para gerar modificações em proteínas, induzidas pela glicação. Esse processo é conhecido como glicoxidação. Já foi evidenciado que o estresse oxidativo apresenta um papel importante nas complexas reações que levam à formação de AGEs, o que explica o acúmulo de AGEs em meios onde há estresse oxidativo e inflamações (AHMAD et al., 2017).

Diversas são as fontes ambientais ou metabólicas de espécies reativas (ERs). Similarmente às EROs, as espécies carbonílicas reativas (ECRs) podem ser continuamente formadas e detoxificadas nos sistemas biológicos.

EROs e ECRs são instáveis e capazes de alterar a conformação nativa de biomoléculas, causando prejuízos fisiológicos. Seus níveis devem ser controlados para manter o equilíbrio orgânico (a homeostase). Caso isso não ocorra, o organismo entra em um estado de desequilíbrio, levando ao estresse nitrooxidativo e carbonílico (Figura 5) (WANG, 2016; SEMCHYSHYN et al., 2012).

O estresse carbonílico é definido como o acúmulo de espécies carbonílicas reativas (ECRs) nas células, derivadas da oxidação aeróbia de carboidratos, proteínas, DNA e vários catabólitos capazes de se conjugar com biopolímeros, ocasionando o desenvolvimento de diversas doenças como diabetes, câncer, doença de Alzheimer, cetoacidose alimentar e outras (Figura 5) (VISTOLI et al., 2013).

Figura 5 - Uma visão integrada e simplificada dos estresses oxidativo, nitrosativo e carbonílico: agentes, causas e consequências.



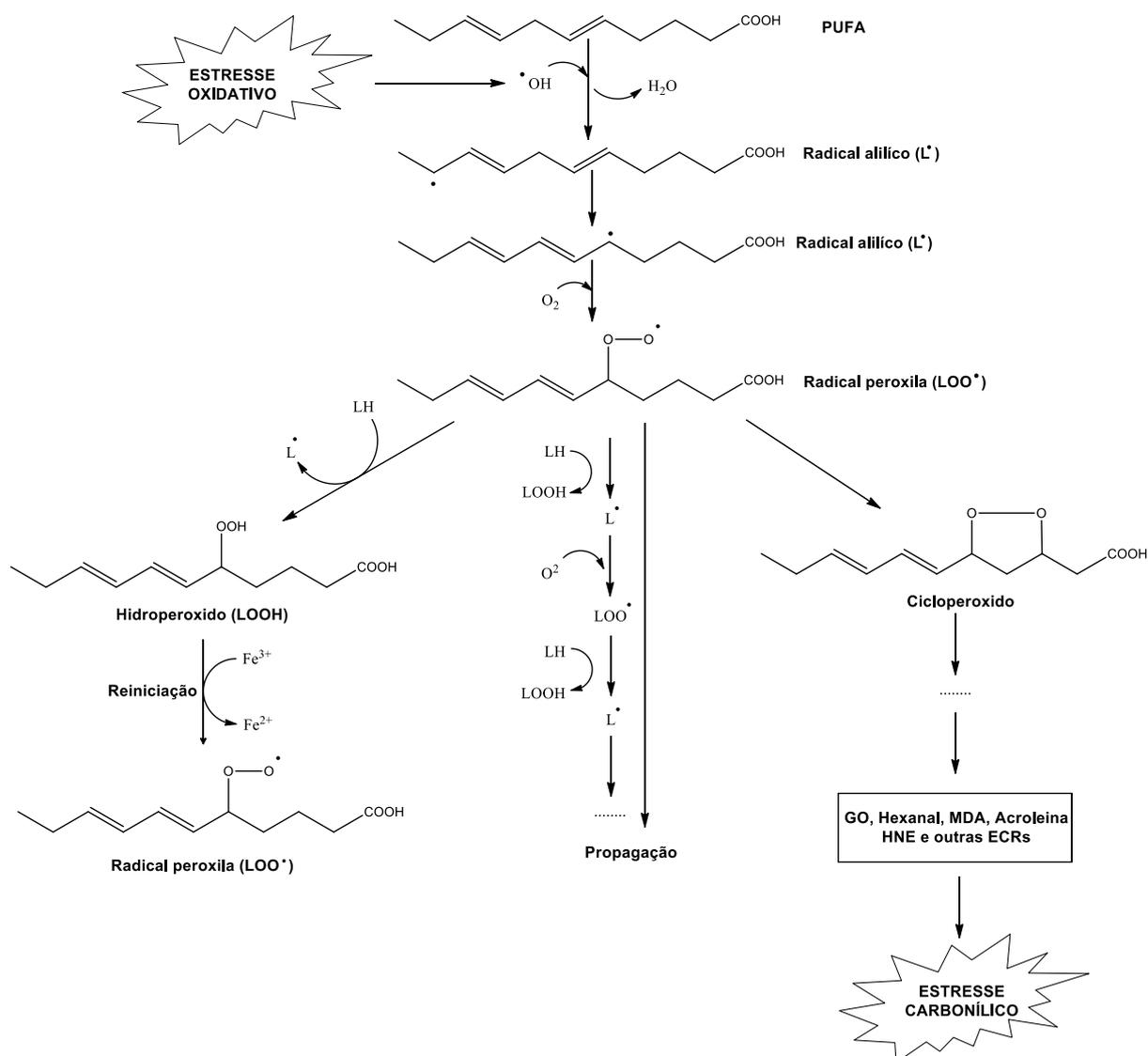
Fonte: Adaptado de Barbosa et al. (2016); Finkel; Holbrook (2000); Kalyanaraman (2013); Wondrak et al. (2002). Legenda: AGEs = do inglês *Advanced Glycation Endproducts*, ALEs = do inglês *Advanced Lipoxidation Endproducts*, CAT = catalase, COX = Ciclooxygenase, GPx = *glutathione* peroxidase, GR = glutathione redutase, NADH = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido; NADPH = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzido, NOS = óxido nítrico sintase, R-NH₂= grupo amina de aminoácidos, RAGEs = Receptores sensíveis a AGEs, SOD = superóxido dismutase, TrX = tioredoxina.

As ECRs podem ser formadas em processos de peroxidação lipídica, em decorrência do processo de estresse oxidativo.

A peroxidação lipídica é definida como todo processo que engloba a interação de radicais livres derivados de oxigênio com ácidos graxos poli-insaturados, gerando, por conseguinte uma variedade de aldeídos eletrofílicos de alta reatividade (REED et al., 2011) (Figura 6).

Os ácidos graxos poli-insaturados são espécies facilmente suscetíveis à peroxidação lipídica por EROs, onde há a abstração de um hidrogênio alílico para formar um radical alílico (L^\bullet). Esse, por sua vez, reage com oxigênio molecular (O_2), resultando na formação do radical peroxila (LOO^\bullet) que pode ser transformado em hidroperóxido lipídico ($LOOH$) pela abstração de um hidrogênio de outra molécula lipídica (LH), o $LOOH$ pode então, na presença de $Fe(III)$, ser oxidado a LOO^\bullet . O L^\bullet formado propaga a reação, podendo reagir com O_2 , levando novamente à formação de LOO^\bullet e assim por diante (Figura 6) (SEMCHYSHYN et al., 2014).

Figura 6 – Peroxidação lipídica e a relação entre o estresse oxidativo e carbonílico.



Fonte: Adaptado de SEMCHYSHYN et al., 2014.

As ECRs provenientes da peroxidação lipídica têm a capacidade de reagir com grupamentos nucleofílicos de biomoléculas, levando a modificações irreversíveis e à formação de inúmeros produtos, que são denominados produtos de lipoxidação avançada (ALEs). Estes podem levar à formação de EROs e, por conseguinte, à propagação de modificações oxidativas (VISTOLI et al., 2013).

Os efeitos biológicos das ECRs são semelhantes aos das EROs. Diante disso, é de se esperar que suas propriedades físico-químicas também apresentem relativa similaridade. Todavia, as ECRs possuem maior tempo de meia-vida, além de dispor de uma maior estabilidade, quando em comparação às EROs. Pode-se citar como exemplo o fato de que algumas ECRs possuem o tempo de meia-vida de minutos a

horas, ao passo que EROs tem tempos de meia-vida entre 10^{-9} s e 10^{-6} s (VISTOLI et al., 2013).

As EROs não carregadas, como o H_2O_2 , têm a capacidade de atravessar membranas biológicas e se difundir por distâncias relativamente longas no ambiente intracelular. Por sua vez, as ECRs não carregadas, que são mais estáveis, podem migrar do meio intracelular e interagir com alvos que se situem bem distantes de seus sítios de geração (SEMCHYSHYN et al., 2014).

Os AGEs induzem ao estresse oxidativo, que por sua vez, acaba ativando o RAGE (receptor de AGEs), causando assim uma disfunção mitocondrial. Em condições de estresse oxidativo, o acúmulo mitocondrial de Ca^{2+} leva a um sinal de morte celular (MAHALI et al., 2011), potencializado por AGEs, excretados por macrófagos ativados, que também induzem disfunção mitocondrial e morte celular. Estudos diversos demonstraram que a disfunção mitocondrial é um fator importante na doença de Alzheimer, doença hepática gordurosa alcoólica (AFLD) (SONG et al., 2014), diabetes e degeneração de condrócitos (BYUN et al., 2017).

2.4 Mecanismos de ação dos AGEs

O mecanismo de ação das AGEs é complexo e multi-alvo. A literatura sugere três mecanismos fundamentais de ação associados aos efeitos deletérios dos AGEs, sendo eles: 1) redução da elasticidade dos vasos devido a ligações cruzadas de AGEs com proteínas da matriz extracelular, de tempo de meia-vida longa, 2) ativação de vias de sinalização celular e modulação da expressão gênica por meio da interação dos AGEs com receptores celulares, 3) glicação de proteínas intracelulares e de fosfolípidios de membrana, prejudicando a função celular (KANDARAKIS et al., 2014).

2.4.1 Efeitos extracelulares de AGEs

As proteínas da matriz extracelular de tempo de meia-vida longa (MEC), bem como as membranas basais vasculares, estão propensas à formação e ao acúmulo de AGEs. Os AGEs são responsáveis por diminuir a solubilidade e a digestibilidade enzimática, por comprometer a conformação geométrica dessas proteínas, provocando anormalidades estruturais e funcionais permanentes. Estudos revelaram que a formação de ligações cruzadas entre os AGEs e o colágeno tipo I ou elastina provocam o aumento na área da matriz extracelular, causando aumento da rigidez da vasculatura. A produção de AGEs na laminina prejudica a ligação de seus polímeros,

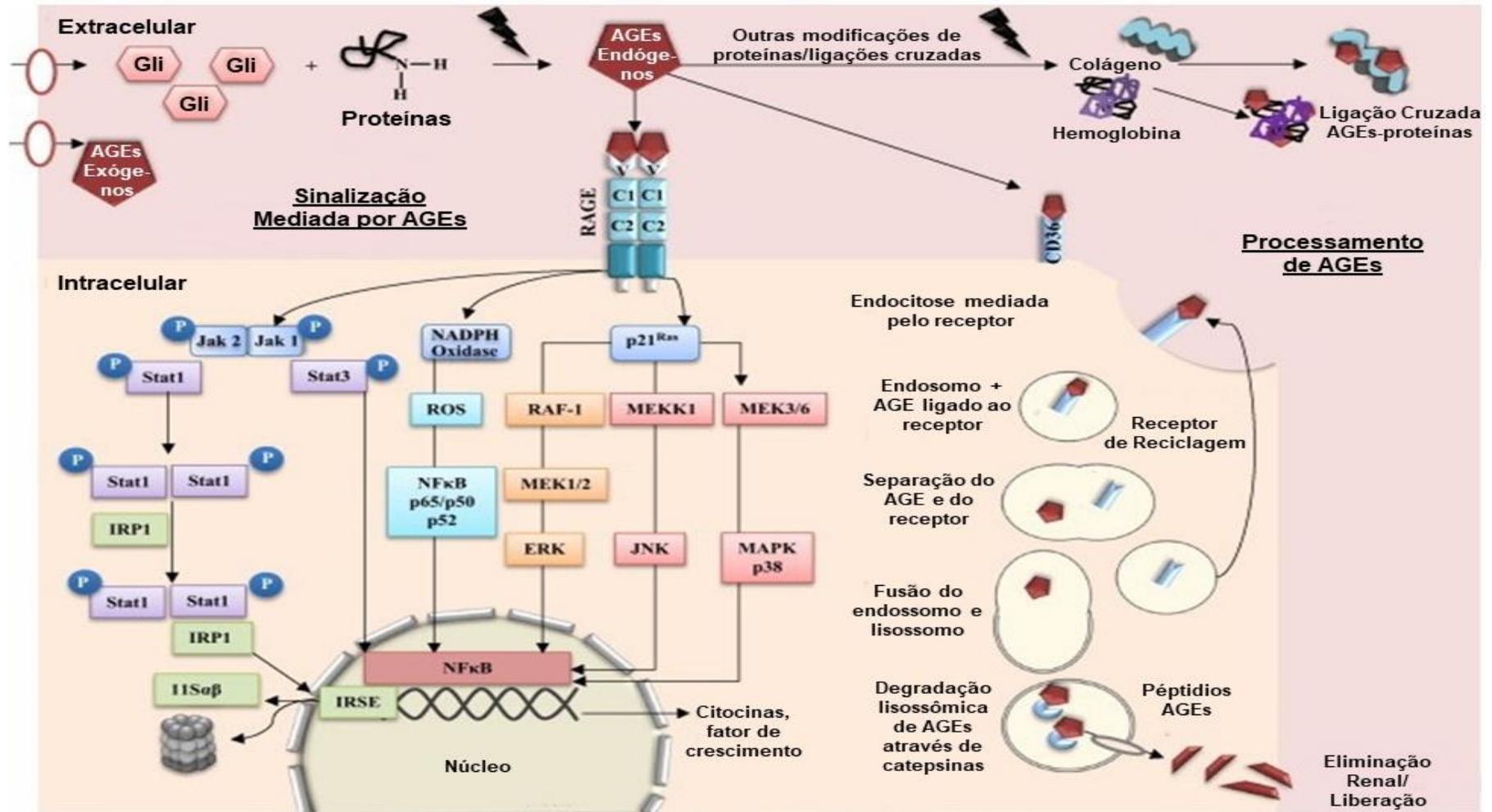
reduzindo a interação com o colágeno tipo IV e com o proteoglicano de heparan sulfato (BARBOSA et al., 2008).

Uma vez que os AGEs prejudicam a maior parte das proteínas que constituem a matriz extracelular, a composição geral da matriz extracelular pode ser modificada provocando graves consequências patológicas. Outra consequência seria a deposição extracelular de AGEs, o que pode perturbar a interação da matriz e das células por meio da modulação dos locais de ligação biológica e da inibição da ligação das células com o seu substrato (SCHALKWIJK e MIYATA, 2012).

2.4.2 Ativação de caminhos de sinalização celular através da ligação de AGE aos receptores celulares

A produção de AGEs acarreta a ativação de distintos caminhos de sinalização mediados por uma série de receptores de superfície celular. Dentre os receptores de AGEs, o mais estudado é o receptor multiligante para produtos finais de glicação avançada (RAGE), porém, diversos outros receptores de AGEs já foram identificados (OTT et al., 2014). O RAGE é definido como uma proteína da superfamília de imunoglobulina de 35 kDa. Esse receptor age como um aglutinante multiligante para diversas moléculas, como peptídeos amilóides-p, amilóide A, S100 / calgranulinas, anfoterina, grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1) e AGEs (KANDARAKIS et al., 2014). Quando os AGEs interagem com o receptor RAGE, estimulam diversas cascatas de sinalização, como Jak / Stat, NADPH oxidase, proteína quinase ativada por mitógenos como p38, regulação extracelular (ERK) -1/2 e c-Jun N-terminal quinase (JNK). Além disso, a sinalização mediada por AGE via RAGE provoca à ativação de fatores de transcrição, como o fator nuclear (NF- κ B) ou de resposta estimulada por interferon (ISRE), seguido por uma expressão aumentada de citocinas, fatores de crescimento ou, por exemplo, subunidades imunoproteassomais. Apesar das interações RAGE-AGE ativarem vias inflamatórias, existem outros receptores da família dos receptores de eliminação que executam um papel fundamental na endocitose mediada pelo receptor, ocasionando a absorção intracelular e a degradação de AGEs, por fusão com os lisossomos. Além disto, os “peptídeos-AGE” podem ser excretados para o sistema renal, enquanto os receptores são reciclados e se tornam disponíveis para novos processos de endocitose. Esse processo é esquematizado na Figura 7 (OTT et al., 2014).

Figura 7 - Sinalização mediada por AGEs e desintoxicação de AGEs via sistema lisossômico.



Fonte: Traduzido de OTT et al., 2014. Legenda: ERK = quinase regulada por sinal extracelular, Nf-Kb = fator de transcrição nuclear kappa B, Stat = ativadores de transcrição, Jak = transdutores de sinal Janus quinase, p21^{ras} = via proteica quinase dependente de mitógeno, MEKK = proteína ativada por mitógeno, JNK = c-Jun N-terminal kinase, MAPK = proteína quinase ativada por mitógeno.

2.4.3 Glicação direta de proteínas intracelulares

Os açúcares intracelulares e os intermediários glicolíticos, como glicose-6-fosfato, gliceraldeído 3 fosfato e dicarbonílicos, como glioxal (GO), metilglioxal (MG), 3-desoxiglicosa (3-DG) formam mais proteínas glicadas intracelulares do que quantidades equimolares de glicose e potencializam a reação intracelular de Maillard.

Os AGEs intracelulares formam ligações diretas com as proteínas mitocondriais da cadeia de transporte de elétrons, alterando a sua estrutura e função e, como consequência, inibem a síntese e a utilização de ATP. Isso é paralelo ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), como o superóxido, por mitocôndrias. Simultaneamente, enzimas do sistema antioxidante, tais como, glutatona peroxidase e a redutase, podem ter suas atividades comprometidas pelo MGO, levando a uma alta produção de EROs (KANDARAKIS et al. 2014). Os AGEs intracelulares induzem modificações pós-transducionais das proteínas reguladoras e prejudicam a função do proteossoma, alterando suas principais proteínas (QUEISSER et al., 2010).

2.5 Inibidores de AGEs

De forma geral, os mecanismos bioquímicos dos inibidores de AGEs ou antiglicantes se baseiam em qualquer mecanismo que possa retardar ou prevenir o processo de glicação *in vivo*, inibindo assim, a produção de AGEs. A literatura relata sete mecanismos básicos de inibição da glicação:

- 1) Inibição da formação de espécies reativas de oxigênio, nitrogênio e outras, durante o processo de glicação não enzimática. No estágio inicial da reação de Maillard, há formação de grande quantidade dessas espécies. Além disso, as bases de Schiff podem sofrer oxidação produzindo novas espécies reativas e grupos carbonílicos reativos. Dessa maneira, se uma substância conseguir capturar EROs no estágio inicial da glicação, irá reduzir o estresse oxidativo e diminuir a produção de grupos carbonílicos e dicarbonílicos reativos, inibindo assim, a glicação.
- 2) Inibição da formação da base de Schiff e dos produtos de Amadori. Os açúcares redutores apresentam grupos carbonílicos ou dicarbonílicos; o bloqueio desses grupos pode inibir a produção de AGEs.
- 3) Destoxificação de dicarbonílicos reativos como o metilglioxal (MG). Embora a formação de AGEs ocorra através de reações químicas não controladas por enzimas,

os níveis de ECRs são controlados por mecanismos enzimáticos, envolvendo glioxalase, MG e 3-desoxiglicossona redutase. Uma vez que estas enzimas são capazes de transformar GO em glicolato e MG em lactato, elas são importantes na diminuição do estresse carbonílico (Figura 8). GO e MG são metabolizados principalmente pela glioxalase 1 (GLO-1) do sistema glioxalase, dependente de glutathiona (GSH), com metabolismo menos eficiente por aldo-ceto redutase (ACRs) e aldeído desidrogenase (ADHs). O 3-DG é metabolizado em 3-desoxifrutose por ACRs e 3-desoxi-2-cetogluconato por ADH, como mostrado na Figura 8 (RABBANI; THORNALLEY, 2015).

4) Inibição da reação pós-Amadori.

5) Bloqueio de ligações cruzadas de AGEs.

6) A formação de AGEs está relacionada com a presença de metais de transição, portanto a quelatação de íons metálicos pode inibir a formação de AGEs.

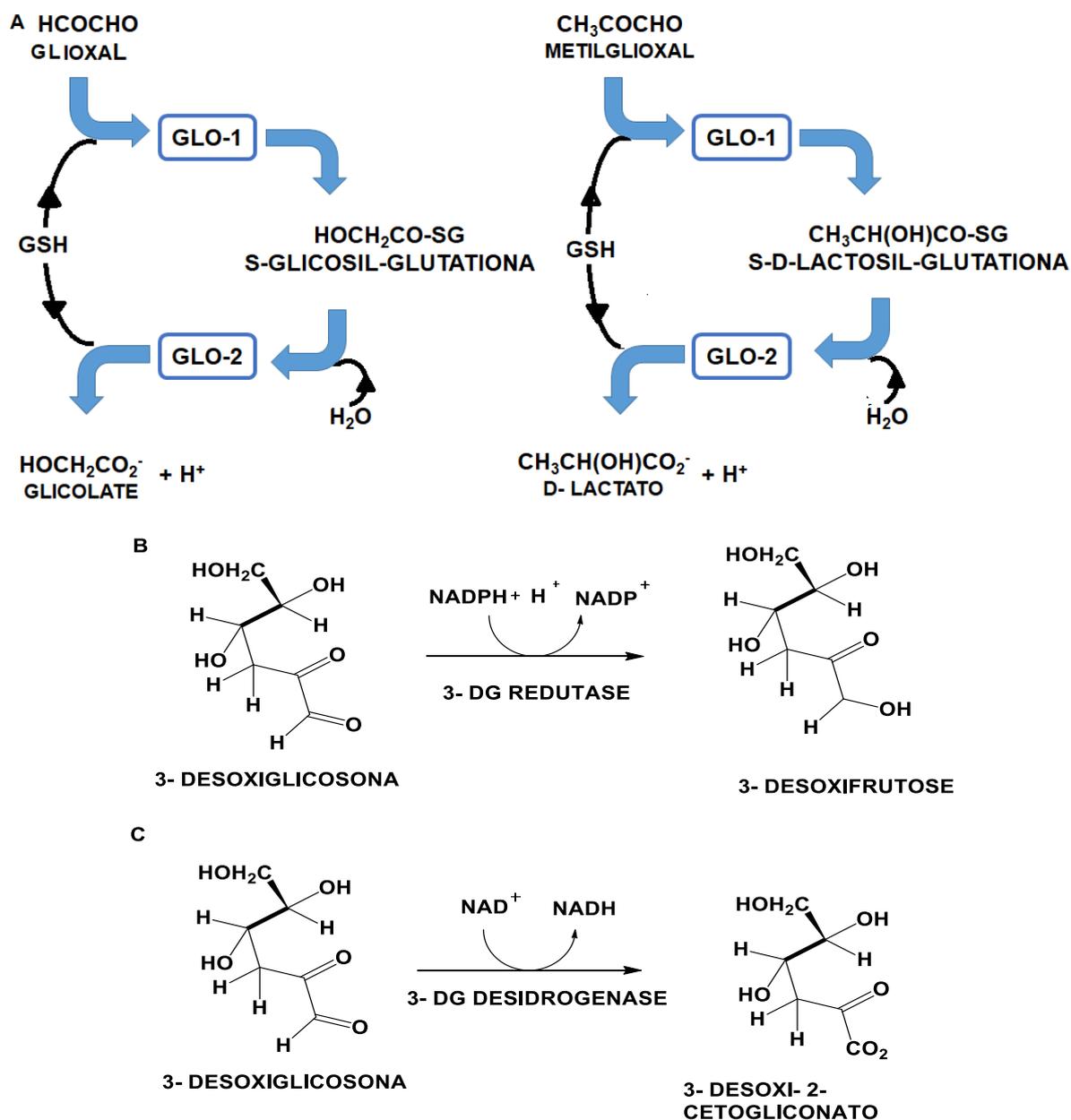
7) Bloqueio do receptor de AGEs (RAGE), reduzindo assim o desenvolvimento subsequente de estresse oxidativo e inflamação (WU et al., 2011, YEH et al., 2017).

Embora a defesa enzimática suprima danos em macromoléculas biológicas, ainda é uma defesa imperfeita, pois em alguns estados de doença, as concentrações de adutos de glicação aumentam, sobrecarregando a defesa enzimática (RABBANI; THORNALLEY, 2015).

Diversos estudos relatam que há redução na expressão de GLO -1 na presença de diabetes (HAMOUDANE et al., 2015; RABBANI; THORNALLEY, 2014), inflamação, hipóxia (HANSSEN et al., 2014) e envelhecimento (MORCOS et al., 2008).

Devido à associação dos AGEs ao desenvolvimento de diversas doenças, muitas estratégias que utilizam compostos naturais ou sintéticos estão sendo estudadas atualmente, e em relação aos vários estágios da reação de Maillard, com o objetivo de inibir a formação de AGEs ou quebrar as ligações cruzadas causadas por AGEs, ou ainda bloqueando a interação AGE-RAGE (ELOSTA et al., 2012).

Figura 8 - Metabolismo de dicarbonílicos e defesa enzimática contra a glicação.
A: Metabolismo do glicoxal e metilglicoxal pelo sistema glicoxalase, B e C: Metabolismo pela 3-DG redutase e desidrogenase.



Fonte: THORNALLEY; RABBANI, 2015.

A Figura 9 lista os principais mecanismos de inibição de glicação e exemplos dos respectivos inibidores.

Os chamados “concorrentes de açúcar” são inibidores que agem bloqueando ou modificando grupos amino livres em proteínas, evitando a glicação por açúcares. Dentre eles, estão o ácido acetilsalicílico (aspirina) e o aldeído piridoxal-5-fosfato.

Os “concorrentes de proteínas” são inibidores capazes de bloquear ou reduzir grupos carbonila de açúcares, impedindo que os mesmos participem da glicação.

A formação de produtos de Amadori é um passo importante durante a glicação, sendo interessante, então, a utilização de compostos com potencial de eliminação de produtos Amadori *in vivo*. A literatura reporta que alguns produtos naturais como o ácido gálico e a quercetina inibem a formação de produtos Amadori.

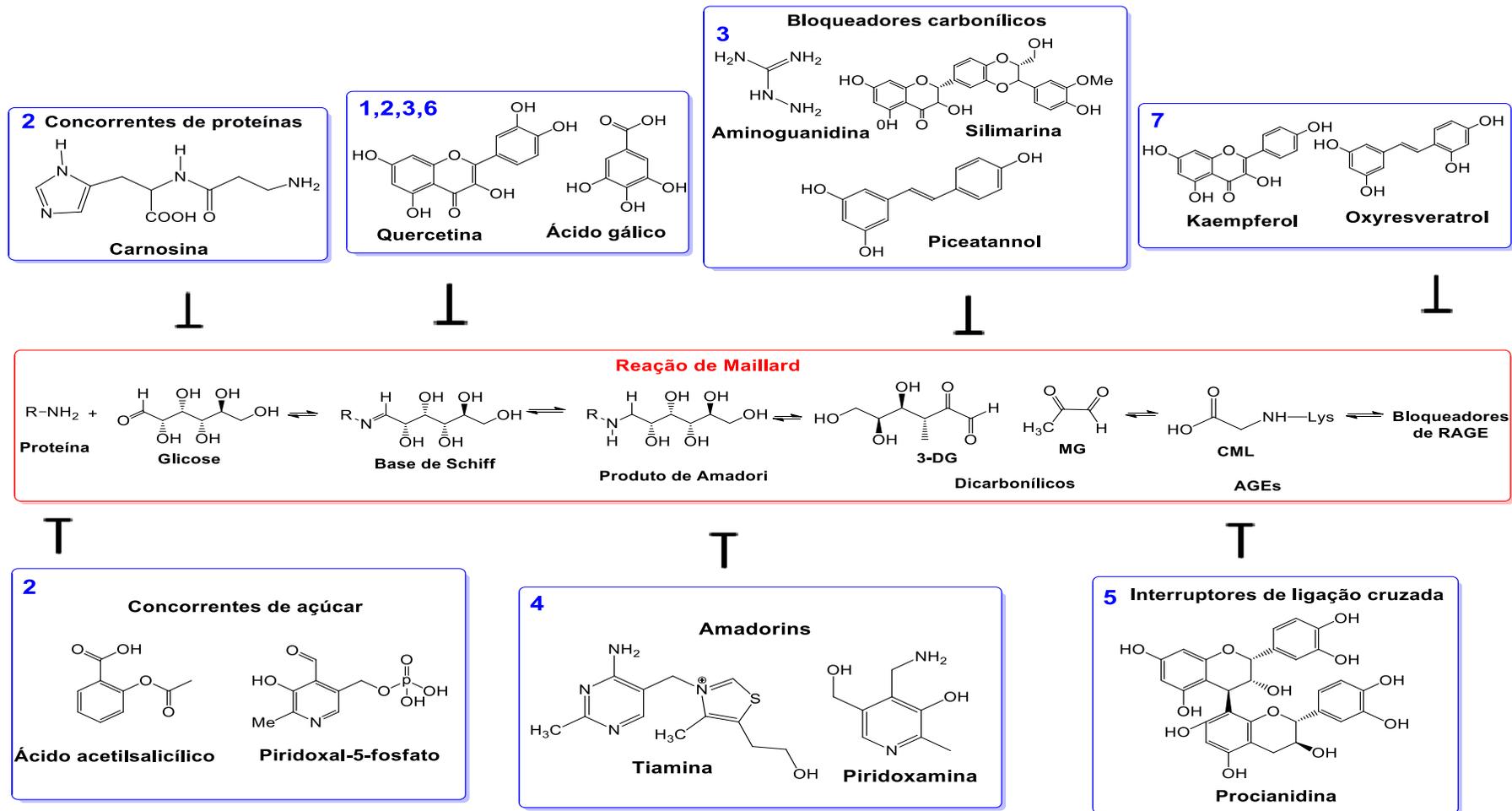
As amadorinas são inibidores de reação pós-Amadori com potencial de inibir a conversão do produto de Amadori em AGEs. Dentre esses compostos estão a tiamina (vitamina B1) e a piridoxamina. Além disso, alguns desses inibidores agem por mecanismos mistos, ou seja, conseguem inibir a formação de AGEs por vários mecanismos distintos, são exemplos a quercetina e o ácido gálico que podem agir pelos mecanismos 1, 2, 3 e 6 descritos anteriormente (ELOSTA et al., 2012; CHINCHANSURE et al., 2015).

A prevenção de reações posteriores que levam à formação de AGEs, utilizando agentes bloqueadores de compostos carbonílicos (mecanismo 3), como a aminoguanidina e a silimarina, também podem inibir a formação de AGEs. Os estimuladores das enzimas glicoxalase também podem atuar como bloqueadores de compostos carbonílicos, já que como foi descrito anteriormente (Figura 8), o sistema glicoxalase desintoxica metilglicoxal e glicoxal. Dentre estes estimuladores, encontra-se o piceatannol (presente na semente do maracujá) que foi capaz de aumentar a atividade da glicoxalase 1 e os níveis de glutathione em células tratadas com MG, aumentando a proteção celular (SUH et al., 2018).

Outra abordagem para reduzir os níveis de AGEs é a utilização de interruptores de ligação cruzada de AGEs com biomoléculas importantes, impedindo que a mesma perca sua função. Dentre esses compostos, estão as procianidinas.

Por fim, existem inibidores que previnem a interação de AGEs com seus receptores celulares. Esses compostos atuam bloqueando a interação entre AGEs e RAGE, ou inativando AGEs ou RAGE, ou pela inibição da sinalização intracelular mediada pela interação AGE-RAGE (mecanismo 7). São exemplos dessa classe de compostos o kaempferol e o oxirresveratrol (ELOSTA et al., 2012; CHINCHANSURE et al., 2015).

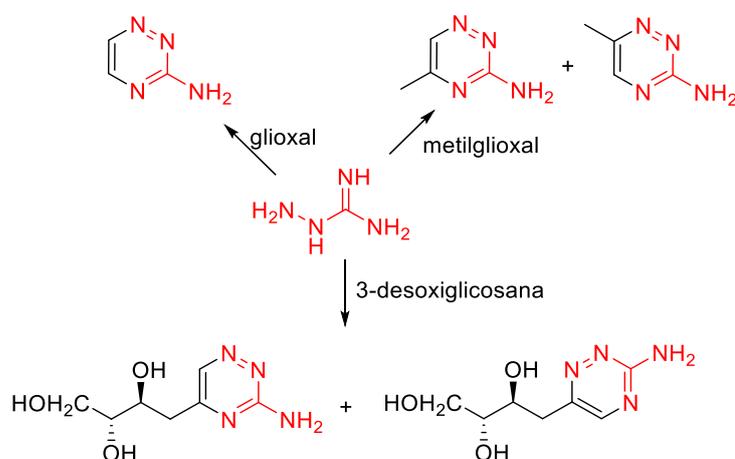
Figura 9 - Mecanismos de inibição da formação de AGEs e exemplos de inibidores.



Fonte: Adaptado de XAVIER, 2018. Legenda: 1- Inibição da formação de radicais livres 2- Inibição da formação da base de Schiff e de produtos de Amadori. 3 - Destoxificação de dicarbonílicos reativos 4) Inibição da reação pós-Amadori. 5 - Bloqueio de ligações cruzadas de AGEs. 6- Quelação de íons metálicos. 7- Bloqueio do receptor de AGEs (RAGE).

A aminoguanidina foi o primeiro inibidor de AGEs descrito na literatura. Esses, como a aminoguanidina e a piridoxamina, impedem o acúmulo de AGEs ao interagir com as espécies carbonílicas reativas, agindo como armadilhas de compostos carbonílicos e dicarbonílicos (Figura 10). Em estudos anteriores, a aminoguanidina foi capaz de inibir a formação de AGEs, evitando complicações diabéticas renais, retiniais e neurais. Porém, devido aos seus efeitos adversos, tais como atividades pró-oxidantes e inibição de NO sintase, a aminoguanidina não pôde ser utilizada clinicamente (KIM et al., 2017).

Figura 10 - Reação da aminoguanidina com compostos dicarbonílicos.



Fonte: TORRES et al., 2018.

Estudos utilizando, principalmente, modelos *in vitro*, identificaram diversos compostos naturais com atividade antioxidante e antiglicante, dentre eles destacam-se os polifenóis (SADOWSKA-BARTOSZ e BARTOSZ, 2016).

É importante destacar que os resultados obtidos a partir de ensaios *in vitro* não são suficientes para descrever os mecanismos que regem as reações *in vivo*, visto que há acentuadas diferenças nas condições do meio ou mesmo nos mecanismos de glicação, incluindo problemas de biodisponibilidade. Dessa maneira, prevenir a glicação *in vivo* é tarefa muito difícil de ser alcançada e avaliada.

Em sua maioria, os fármacos têm por função realizar a inibição de enzimas ou receptores, de modo que se alcance a atividade semi-máxima em concentrações nanomolares ou micromolares, ao passo que inibidores de glicação têm por finalidade inibir a reação estequiométrica com açúcares ou carbonilas reativas, especialmente, na presença de altas concentrações de grupos funcionais reativos de proteínas (SADOWSKA-BARTOSZ e BARTOSZ, 2016).

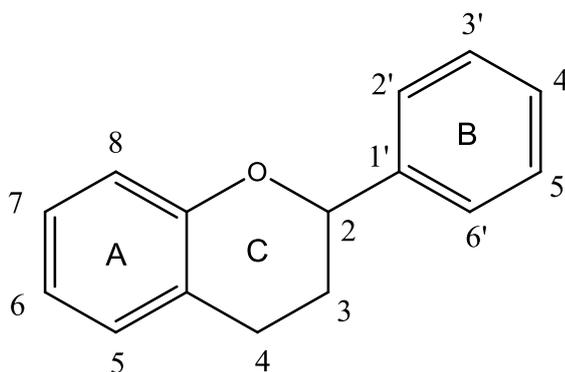
2.5.1 Alguns antioxidantes/antiglicantes escolhidos

Os polifenóis são representados por um grande grupo de substâncias químicas presentes nas plantas e caracterizadas por apresentarem uma ou mais hidroxilas ligadas a um anel aromático. Estão presentes em vegetais, frutas, feijão, vinho tinto, chá e café. Os polifenóis mais comuns incluem ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas e flavonóides. Estudos relatam que diferentes polifenóis apresentam atividade antiglicante *in vivo* e *in vitro* (XUE et al., 2016, XIAO et al., 2015).

Os flavonóides são considerados o maior grupo dentre os polifenóis.

As estruturas dos flavonoides (Figura 11) se apresentam como estruturas aromáticas com 15 átomos de carbono (C15) em seu esqueleto básico, distribuídos em 3 anéis, C6-C3-C6. Os flavonóides C15 são biogeneticamente derivados do fenilpropano (C3-C6) e de três unidades de acetato (C6), em outras palavras, os flavonóides derivam da benzo- γ -pirona, um composto de origem vegetal. Esta estrutura é também o fator essencial que determina a sua atividade antioxidante. A atividade antiglicante dos flavonóides pode ser parcialmente explicada pelo seu potencial antioxidante. Estudos confirmaram potencial antiglicante de muitos flavonoides, incluindo quercetina, quercitrina, genisteína, kaempferol, naringina, rutina e galato de propila. Além disso, são considerados o grupo de polifenóis com maior atividade de inibição da glicoxidação (SADOWSKA-BARTOSZ e BARTOSZ, 2016, YEH et al., 2017).

Figura 11 - Estrutura química básica de um flavonóide.



Fonte: AUTORA, 2018.

Os ácidos fenólicos são produtos vegetais secundários presentes em alimentos derivados de plantas, em concentrações mais elevadas do que os flavonóides (WU et al., 2011). Estudos confirmaram que o ácido gálico, o ácido

vanílico, o ácido clorogênico e o ácido ferúlico podem inibir, de forma significativa, a modificação de proteínas mediada pela glicose. Outro experimento, envolvendo ligações cruzadas de proteínas, revelou que os ácidos clorogênico, sinápico, ferúlico, vanílico e siringíco poderiam inibir a formação de AGEs e como consequência a ligação cruzada das proteínas. As características estruturais e o potencial antiglicante dos ácidos fenólicos mantêm-se inconclusivas, mas podem estar relacionadas à atividade antioxidante (YEH et al., 2017).

Outros polifenóis presentes em diversos alimentos também apresentam atividade antiglicante. O ácido elágico é um polifenol alimentar comum que inibe a produção de AGEs através da eliminação dos compostos dicarbonílicos (MUTHENNA et al., 2012). Alguns polifenóis são capazes de interferir na sinalização RAGE, contribuindo para seus efeitos benéficos, além da inibição da glicação (SADOWSKA-BARTOSZ; BARTOSZ, 2016).

Antioxidantes como a vitamina E e o ácido lipóico apresentaram efeitos significativos no retardo da peroxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e dos lipídios da membrana. Estudos *in vivo* e *in vitro* confirmaram que a suplementação com vitamina E foi capaz de diminuir a glicação da albumina sérica em pacientes diabéticos. Há evidências de que o ácido lipóico pode prevenir complicações em pacientes diabéticos como cataratas, lesões vasculares e polineurite, além disso, pode melhorar a disfunção vasodilatadora, proporcionando benefícios para a saúde. Experimentos envolvendo animais mostraram que a administração oral de vitamina C (1000 mg dia⁻¹) em um período de quatro semanas consecutivas diminuiu a glicação da proteína *in vivo* em 46,8% (WU et al., 2011).

A literatura reporta diversas atividades biológicas de produtos naturais.

A Tabela 1 lista produtos naturais que apresentam atividade biológica, com destaque para aqueles que apresentam atividades antioxidante e antiglicante.

Tabela 1 - Produtos naturais com atividade biológica, incluindo antioxidante e antiglicante.

PRODUTOS NATURAIS	PRINCIPAIS RESULTADOS	METODOS UTILIZADOS	REF.
<p>Açafrão</p>  <p><i>Curcuma longa</i></p>	<p>O extrato do rizoma do açafrão revelou boa atividade antioxidante e antiglicante, sendo capaz de reduzir a formação de proteínas carboniladas e proteger contra a perda do grupo tiol protéico.</p>	<p>Ensaio de quelação de metais, atividade de eliminação de radicais superóxido, determinação de taninos, saponinas, flobataninas, antraquinonas, terpenóides, diterpenos, esteróides, alcaloides, carboidratos e açúcares redutores, glicósídeos cardíacos, flavonoides, fenóis simples, proteínas e aminoácidos, glicação in vitro de BSA com frutose e glicose.</p>	<p>Tupe et al., 2013 Ramkissoon et al., 2016</p>
<p>Própolis marrom</p> 	<p>As amostras apresentam potencial antioxidante, antiglicante apresentando IC₅₀ de 16,5 µg mL⁻¹ e citotóxico. A análise de sua composição revelou uma grande quantidade de compostos biologicamente ativos, sugerindo forte potencial no combate ao envelhecimento e doenças relacionadas ao estresse oxidativo e carbonílico.</p>	<p>Conteúdo total de fenóis (CTF); capacidade antioxidante através do DPPH•, FRAP e inibição da peroxidação lipídica, atividade antiglicante, por meio de ensaio in vitro de glicose e albumina de soro bovino.</p>	<p>Xavier et al., 2017</p>
<p>Alecrim</p>  <p><i>Rosmarinus officinalis</i></p>	<p>Os resultados mostraram atividade antiglicante para o alecrim apresentando IC₅₀ (0,059 mg mL⁻¹) para inibição de formação de AGE fluorescente semelhante ao IC₅₀ (0,067 mg mL⁻¹) da aminoguanidina.</p>	<p>Medição da atividade inibitória para a formação de AGE fluorescente pelo modelo HSA / glicose.</p>	<p>Ishioka et al., 2015</p>
<p>Noz-moscada</p>  <p><i>Myristica fragrans</i></p>	<p>O extrato aquoso do pó das sementes (1000 µg mL⁻¹) apresentou potencial antiglicante, pois foi capaz de diminuir a formação de hemoglobina glicada apresentando um valor de inibição de 42,75% com base em um sistema hemoglobina/glicose.</p>	<p>Teste de hemoglobina glicada com glicose.</p>	<p>Bhutkar et al., 2013</p>

Fonte: AUTORA, 2018.

Tabela 1 - Produtos naturais com atividade biológica, incluindo antioxidante e antiglicante (continuação).

<p>Coentro</p>		<p>Além de apresentar atividade antioxidante, os resultados revelaram também boa atividade antiglicante, onde o extrato etanólico (1 mg mL⁻¹) inibiu cerca de 85% da formação de AGEs com base em um sistema BSA / glicose.</p>	<p>DPPH•, conteúdo total de flavonoides e fenóis, glicação in vitro da albumina de soro bovino (modelo BSA/glicose).</p>	<p>Kaewnarin et al., Tgagagajaja2014</p>	
<p><i>Coriandrum sativum</i> L.</p>	<p>Cravo da Índia</p>		<p>Os resultados revelaram que o extrato aquoso do cravo rico em polifenóis, devido ao seu potencial antioxidante, foi capaz de inibir a formação de AGEs fluorescentes e não fluorescentes nas concentrações de 0,25, 0,5 e 1,0 mg mL⁻¹ em 86,3%, 88,6% e 95,2%, respectivamente. O extrato também impediu a oxidação proteica, diminuindo a formação de proteína carbonilada em 73,7% e 66,1% e protegendo contra a perda do grupo tiol protéico em 41,6% e 87,0% nas concentrações de 0,5 e 1,0 mg mL⁻¹</p>	<p>DPPH•, conteúdo total de flavonoide e fenóis, FRAP, ensaio de capacidade de absorvência de radicais de oxigênio (ORAC), teste de capacidade antioxidante equivalente de Trolox (TEAC), Atividade de eliminação de radicais hidroxílicos (HRSA), atividade de eliminação de radicais Superóxido (SRSA), Glicação in vitro da albumina de soro bovino (sistema BSA/frutose), determinação do teor de proteína carbonilada, determinação do grupo tiol.</p>	<p>Suantawee et al., 2014</p>
<p><i>Syzygium aromaticum</i> L.</p>	<p>Alho</p>		<p>O tratamento com extrato de alho cru atenuou o nível de expressão de RAGE em tecidos renais e hepáticos de ratos diabéticos. Em outro estudo in vitro o extrato apresentou atividade antioxidante e inibiu a glicação mediada por glicose e por frutose.</p>	<p>Ensaio de quelação de metais, atividade de eliminação de radicais de superóxido, determinação de taninos, saponinas, flobataninas, antraquinonas, terpenóides, diterpenos, esteróides, alcaloides, carboidratos e açúcares redutores, glicósídeos cardíacos flavonoides, fenóis simples, proteínas e aminoácidos, glicação in vitro de BSA com frutose e glicose.</p>	<p>Al-Qattan et al., 2016 Ramkissoon et al., 2016</p>
<p><i>Allium sativum</i> L.</p>	<p>Cebola</p>		<p>Os resultados revelaram atividade antioxidante e antiglicante, onde o extrato etanólico (1 mg mL⁻¹) foi capaz de inibir cerca de 71% da formação de AGEs com base no sistema BSA / glicose.</p>	<p>DPPH•, conteúdo total de flavonoides e fenóis, glicação in vitro da albumina de soro bovino (modelo BSA/glicose).</p>	<p>Kaewnarin et al., 2014</p>
<p><i>Allium cepa</i> L.</p>	<p>Fonte: AUTORA, 2018.</p>				

Tabela 1 - Produtos naturais com atividade biológica, incluindo antioxidante e antiglicante (continuação).

<p>Gengibre</p>  <p><i>Zingiber officinales</i> Rosc.</p>	<p>Os resultados revelaram atividade antiglicante in vivo. A alimentação com gengibre em ratos diabéticos resultou numa redução da glicação das proteínas da lente tornando-se eficaz contra o desenvolvimento da catarata diabética. Além disso, em menor grau, inibiu a via de poliol. Em outro estudo in vitro, foram analisados extratos etanólicos e por infusão em dois sistemas BSA / glicose e BSA / frutose, onde o extrato por infusão no sistema BSA / glicose apresentou maior inibição de AGEs. Também apresentou atividade antioxidante.</p>	<p>Ensaio de quelação de metais, atividade de eliminação de radicais de superóxido, determinação de taninos, saponinas, flobataninas, antraquinonas, terpenóides, diterpenos, esteróides, alcaloides, carboidratos e açúcares redutores, glicósídeos cardíacos, flavonoides, fenóis simples, proteínas e aminoácidos, glicação in vitro de BSA com frutose e glicose.</p>	<p>Saraswat et al., 2010. Ramkissoon et al., 2016</p>
<p>Canela</p>  <p><i>Cinnamomum burmannii</i></p>	<p>Os resultados revelaram que a casca da canela inibiu a formação de AGEs (74%) e foi capaz de reduzir a formação de proteína carbonilada e proteger contra a perda do grupo tiol protéico. Além disso apresentou atividade inibitória significativa na agregação de amilóides de albumina.</p>	<p>Conteúdo total de fenóis, glicação in vitro da albumina de soro bovino (modelo BSA/frutose), estimativa de carbonilação de albumina, estimativa do tiol da albumina, estimativa da agregação de albumina.</p>	<p>Tupe et al., 2013</p>
<p>Cebolinha</p>  <p><i>Allium fistulosum</i> L.</p>	<p>Os resultados revelam atividade antioxidante, apresentando alto poder de quelação de íons metálicos e sendo capaz de eliminar radicais superóxido. Além disso foram analisados extratos etanólicos e por infusão em dois sistemas BSA / glicose e BSA / frutose, onde o extrato por infusão no sistema BSA / glicose apresentou maior inibição de AGEs.</p>	<p>Ensaio de quelação de metais, atividade de eliminação de radicais de superóxido, determinação de taninos, saponinas, flobataninas, antraquinonas, terpenóides, diterpenos, esteróides, alcaloides, carboidratos e açúcares redutores, glicósídeos cardíacos, flavonoides, fenóis simples, proteínas e aminoácidos, glicação in vitro de BSA com frutose e glicose.</p>	<p>Ramkissoon et al., 2016</p>
<p>Pimenta do reino</p>  <p><i>Piper nigrum</i></p>	<p>Os resultados revelaram que a pimenta inibiu cerca de 70% da formação de AGEs. Foi capaz de reduzir a formação de proteína carbonilada e apresentou alta proteção contra a perda do grupo tiol protéico.</p>	<p>Conteúdo total de fenóis, glicação in vitro da albumina de soro bovino (modelo BSA/frutose), estimativa de carbonilação de albumina, estimativa do tiol da albumina, estimativa da agregação de albumina.</p>	<p>Tupe et al., 2013</p>

Fonte: AUTORA, 2018.

Tabela 1 - Produtos naturais com atividade biológica, incluindo antioxidante e antiglicante (continuação).

<p>Hortelã-pimenta</p>	<p>O extrato etanólico apresentou boa atividade antiglicante inibindo a glicação mediada por glicose e por frutose. Possui potencial antioxidante, sendo capaz de eliminar radicais superóxido e mostrou atividade de quelação de íons metálicos.</p>	<p>Ensaio de quelação de metais, atividade de eliminação de radicais de superóxido, determinação de taninos, saponinas, flobataninas, antraquinonas, terpenóides, diterpenos, esteróides, alcalóides, carboidratos e açúcares redutores, glicósídeos cardíacos, flavonóides, fenóis simples, proteínas e aminoácidos, glicação in vitro de BSA com frutose e glicose.</p>	<p>Ramkissoo et al., 2016</p>		
<p> <i>Mentha piperita</i> L.</p>	<p>Pimenta</p>	<p></p>	<p>Os resultados revelaram que a pimenta inibiu cerca de 80% da formação de AGEs e foi capaz de reduzir de forma moderada a formação de proteína carbonilada e proteger contra a perda do grupo tiol protéico</p>	<p>Conteúdo total de fenóis, glicação in vitro da albumina de soro bovino (modelo BSA/frutose), estimativa de carbonilação de albumina, estimativa do tiol da albumina, estimativa da agregação de albumina</p>	<p>Tupe et al., 2013</p>
<p><i>Capsicum annuum</i></p>	<p>Brócolis</p>	<p></p>	<p>Os resultados revelaram atividade antiglicante para os brotos de brócolis com IC₅₀ de 0,101 mg mL⁻¹.</p>	<p>Medição da atividade inibitória para a formação de AGE fluorescente (modelo HSA / glicose).</p>	<p>Ishioka et al., 2015</p>
<p><i>Brassica oleracea</i></p>	<p>Salsa</p>	<p></p>	<p>Os resultados revelaram atividade antiglicante pois foi capaz de inibir a glicação mediada por glicose e por frutose. Além disso, apresentou atividade antioxidante.</p>	<p>Ensaio de quelação de metais, atividade de eliminação de radicais de superóxido, determinação de taninos, saponinas, flobataninas, antraquinonas, terpenóides, diterpenos, esteróides, alcalóides carboidratos e açúcares redutores, glicósídeos cardíacos, flavonóides, fenóis simples, proteínas e aminoácidos, glicação in vitro de BSA com frutose e glicose.</p>	<p>Ramkissoo et al., 2016.</p>
<p><i>Petroselinum crispum</i> Mill.</p>	<p>Semente de linhaça</p>	<p></p>	<p>Os resultados revelaram que a semente de linhaça inibiu quase 90% da formação de AGEs e foi capaz de reduzir de forma moderada a formação de proteína carbonilada e apresentou proteção contra a perda do grupo tiol protéico. A atividade inibitória significativa na agregação de amilóides de albumina foi cerca de 10%.</p>	<p>Conteúdo total de fenóis, glicação in vitro da albumina de soro bovino (modelo BSA/frutose), estimativa de carbonilação de albumina, estimativa do tiol da albumina, estimativa da agregação de albumina</p>	<p>Tupe et al., 2013</p>
<p><i>Linum usitatissimum</i></p>					

Fonte: AUTORA, 2018.

Tabela 1 - Produtos naturais com atividade biológica, incluindo antioxidante e antiglicante (continuação).

<p>Romã</p> 	<p>A casca e a polpa de romã apresentaram alta atividade antiglicante, inibindo a glicação da albumina de soro humano (HSA) e do colágeno, sendo que a casca com IC₅₀ de 0.005 mg mL⁻¹ (modelo HSA/glicose) e 0.033 mg mL⁻¹ (modelo colágeno/ glicose), se destacou por apresentar maior atividade antiglicante do que a aminoguanidina com IC₅₀ de 0.063 e 0.232 mg mL⁻¹ para o modelo HSA/glicose e colágeno bovino tipo I/ glicose.</p>	<p>Glicação in vitro da albumina de soro humano (modelo HSA/glicose e colágeno bovino tipo I/ glicose),</p>	<p>Parengkuan et al., 2013</p>
<p>Casca da uva</p>  <p><i>Vitis vinifera</i></p>	<p>A casca da uva apresentou boa atividade antiglicante e antioxidante, podendo levar à possibilidade de utilizá-la como prevenção para complicações diabéticas mediadas por AGEs. Os resultados mostraram que em diferentes concentrações (0,031-0,500 mg mL⁻¹) o extrato inibiu significativamente a formação de AGEs em termos de intensidade de fluorescência da BSA glicosilada, diminuiu acentuadamente o nível de fructosamina, e apresentou efeito significativo na prevenção de danos oxidativos de proteínas, incluindo os efeitos sobre a oxidação do tiol e da proteína carbonilada.</p>	<p>DPPH*, atividade de eliminação de radicais hidroxilo e radicais de superóxido, capacidade antioxidante equivalente de TROLOX,, FRAP, poder quelante de íons ferrosos, conteúdo total de fenóis e flavonoides, glicação in vitro da albumina de soro humano (modelo BSA/frutose), determinação da Frutosamina, do teor de proteína carbonilada, do grupo tiol e da N^ε (carboximetil) lisina.</p>	<p>Jariyapamornkoon et al., 2013</p>
<p>Limão</p>  <p><i>Citrus aurantifolia</i></p>	<p>Devido ao seu alto nível de compostos antioxidantes, como flavanonas, flavonas, flavonóis, ácidos fenólicos, a polpa do limão revelou boa atividade antiglicante inibindo a glicação da albumina do soro humana (HSA) e do colágeno com IC₅₀ de 0,147 e 0,435 mg mL⁻¹ respectivamente</p>	<p>Glicação in vitro da albumina de soro humano (modelo HSA/glicose e colágeno bovino tipo I/ glicose).</p>	<p>Parengkuan et al., 2013</p>
<p>Banana</p>  <p><i>Musa sapientum</i></p>	<p>Estudos mostraram atividade antiglicante para a polpa da banana, inibindo a glicação da albumina do soro humano (HSA) e do colágeno com IC₅₀ de 0,358 e 0,427 mg mL⁻¹, respectivamente</p>	<p>Glicação in vitro da albumina de soro humano (modelo HSA/glicose e colágeno bovino tipo I/ glicose).</p>	<p>Parengkuan et al., 2013</p>

Fonte: AUTORA, 2018.

Tabela 1 - Produtos naturais com atividade biológica, incluindo antioxidante e antiglicante (continuação).

<p>Jaca</p> 	<p>O extrato da fruta inibiu a glicação da hemoglobina apresentando IC₅₀ de 56,43% e apresentou atividade antioxidante. Dessa forma, o estudo sugere que o extrato apresenta atividade antidiabética pois pode diminuir os níveis de hemoglobina glicada.</p>	<p>Avaliação da glicação da hemoglobina, ensaio de conteúdo de ácido ascórbico, ensaio de eliminação de radicais hidroxila, ensaio de conteúdo de β-caroteno e licopeno, ensaio de atividade de eliminação de peróxido de hidrogênio.</p>	<p>Tanjung et al., 2015</p>
<p><i>Artocarpus heterophyllus</i> Cereja ácida italiana</p>	<p>Os frutos totalmente amadurecidos (10 mg mL⁻¹) apresentaram atividades antioxidante e antiglicante mais altas quando comparados com frutos parcialmente amadurecidos, inibindo a glicação não enzimática da BSA induzida por metilglioxal em 80% e apresentando IC₅₀ de 5,8 ± 0,2 mg mL⁻¹.</p>	<p>DPPH*, conteúdo total de flavonoides e fenóis, ensaio de capacidade de absorvência de radicais de oxigênio (ORAC), glicação in vitro da albumina de soro bovino (modelo BSA/metilglioxal).</p>	<p>Ferretti et al., 2014</p>
	<p>A casca e a polpa do kiwi revelaram boa atividade antioxidante, sendo que a casca apresentou um resultado mais promissor. Em relação à atividade antiglicante, a casca inibiu a formação de 67% dos AGEs. Dessa forma, a casca de kiwi pode ter potencial como matéria-prima de baixo custo para as indústrias cosmética e farmacêutica.</p>	<p>DPPH*, FRAP, conteúdo total de fenóis e flavonoides, quantificação da quercetina por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), glicação in vitro da albumina de soro humano (modelo BSA/ Gliceraldeído).</p>	<p>Lee et al., 2011</p>
<p><i>Prunus cerasus</i> L. kiwi</p> 	<p>Os resultados revelaram atividade antiglicante para o abacate com IC₅₀ de 0,220 mg mL⁻¹ apresentando poder de inibição de formação de AGEs fluorescentes.</p>	<p>Medição da atividade inibitória para a formação de AGE fluorescente pelo modelo HSA / glicose.</p>	<p>Ishioka et al., 2015</p>
<p>Abacate</p> 	<p>Um estudo de diversas espécies de maçãs revelou atividade antiglicante para casca e a polpa, apresentando potencial de inibição da glicação da albumina do soro humana (HSA) e do colágeno, onde as cascas apresentaram resultados mais promissores nos dois modelos.</p>	<p>Glicação in vitro da albumina de soro humano (modelo HSA/glicose e colágeno bovino tipo I/ glicose).</p>	<p>Parengkuan et al., 2013</p>
<p><i>Persea americana</i> Maça</p> 	<p><i>Malus domestica</i></p>		

Fonte: AUTORA, 2018.

As frutas fazem parte do hábito alimentar da população brasileira e são consideradas alimentos protetores da saúde por conterem, além de nutrientes essenciais, compostos com potencial de atividade biológica. Embora a literatura já tenha investigado variadas propriedades das frutas, o potencial antiglicante ainda é pouco relatado, tornando assim relevante o estudo da capacidade antiglicante de diversas frutas, em especial sob uma das suas apresentações comumente disponíveis para o consumo humano, as polpas industrializadas congeladas. Considerando ainda a grande biodiversidade brasileira, o presente trabalho poderá servir de base para futuras investigações de potencial biotecnológico de produtos naturais da nossa flora sob um aspecto ainda não explorado.

2.6 Alguns métodos para avaliação da atividade antiglicante

Nos últimos anos, devido à relação dos AGEs com o desenvolvimento de diversas patologias, a pesquisa tem sido direcionada à busca de compostos que possam inibir a formação de AGEs ou de seus precursores como os dicarbonílicos. A literatura descreve procedimentos que podem ser utilizados para determinar substâncias com potencial antiglicante (MELO et al., 2015).

2.6.1 Avaliação da atividade antiglicante pelo sistema BSA-glicose/frutose

O ensaio de avaliação da atividade antiglicante pelo sistema BSA-glicose/frutose tem o objetivo de avaliar o poder de inibição de AGEs fluorescentes por uma molécula ou conjunto de moléculas (extratos) antiglicantes. A BSA é glicada pelos açúcares presentes no sistema (glicose e frutose) e a adição de um antiglicante poderá diminuir a formação de AGEs. O método é muito útil e simples, e embora seja muito utilizado, apresenta algumas limitações, pois é um método que normalmente requer um tempo longo de análise, em torno de 7 dias, uma vez que a reação de glicação é lenta. O poder inibitório só é avaliado contra AGEs fluorescentes, além disso, durante a reação podem ser formados outros produtos fluorescentes. Outra desvantagem é que esse método não informa a fase de inibição da glicação (MELO et al., 2015).

Este método também pode ser realizado variando a proteína ou o açúcar utilizado. Hori e colaboradores, 2012, estudaram modelos *in vitro* de glicação, onde foram examinados: glicose, ribose e frutose como açúcares redutores; albumina sérica humana e bovina (HSA e BSA), colágeno bovino tipo I, elastina, queratina e

proteoglicano como proteínas. Esses estudos revelaram que esses modelos podem ser úteis para a avaliação e rastreamento de agentes inibidores contra a formação de AGE.

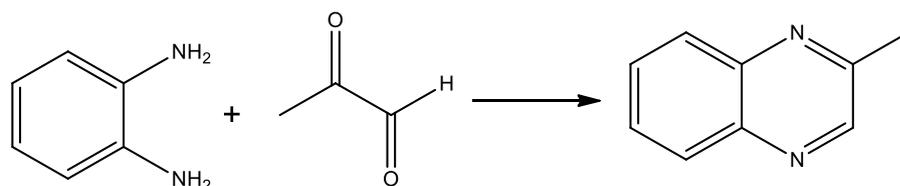
2.6.2 Avaliação da atividade antiglicante pelo sistema BSA-MG

Este método tem o objetivo de avaliar o poder de inibição de AGEs fluorescentes por uma molécula antiglicante no estágio intermediário da glicação de proteínas a partir da reação da albumina bovina (BSA) com o metilgloxal (MG). Este método é muito simples e possui a vantagem de ser uma análise mais rápida quando comparada com o sistema glicose/frutose, pois o MG é mais reativo que a glicose e frutose, tornando a reação de glicação mais rápida. Apresenta desvantagens semelhantes ao sistema glicose/frutose (tópico 2.6.1), pois o mesmo só avalia o poder inibitório contra AGEs fluorescentes e durante a reação também podem ser formados outros produtos fluorescentes e não fluorescentes (WANG et al., 2011).

2.6.3 Avaliação da capacidade de captura de metilgloxal através de derivatização com *orto*-fenilenodiamina (OPD)

Este método tem o objetivo de avaliar a capacidade de um antiglicante de capturar MG na etapa intermediária da glicação. A quantificação de MG baseia-se na derivatização com OPD que leva à formação do produto 2-metilquinoxalina (2-MQ) (Figura 12), esta reação é acompanhada através de análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Depois de certo tempo, se a formação do produto 2-MQ diminuir, significa que o composto analisado pode ser um antiglicante, já que o mesmo está sendo capaz de capturar MG, o deixando menos disponível para reagir com OPD. Esse método é mais rápido quando comparado com os métodos fluorescentes citados e possui a vantagem de informar em que etapa da glicação, há ação do composto analisado. Sua desvantagem está no fato de ser específico para MG (WANG et al., 2011).

Figura 12 - Reação entre metilgloxal e orto-fenilenodiamina.



Fonte: AUTORA, 2018.

2.6.4 Avaliação da atividade antiglicante por eletroforese

A eletroforese é uma técnica simples que pode ser utilizada para avaliar atividade inibitória da reação de glicação, pois a mesma tem o objetivo de fracionar proteínas presentes em vários tipos de fluido, levando em consideração suas cargas elétricas e/ou sua massa molecular. A técnica é fundamentada nas forças eletroforéticas e eletroosmóticas, onde um polo positivo (ânodo) e outro negativo (cátodo) geram um potencial elétrico, promovendo a migração proteica, formando diferentes bandas (MCPHERSON, 2011).

WIJETUNGE e PEREIRA, 2014 desenvolveram um método *in vitro* simples para identificar o potencial inibitório da glicação das proteínas, utilizando eletroforese em gel de poliacrilamida. Foram examinados sistemas contendo BSA com glicose, frutose e ribose na presença e ausência do inibidor de glicação padrão aminoguanidina e as mudanças nas posições de migração das bandas de BSA foram comparadas com controles não-glicosados, glicosados e inibidas após a coloração do gel. Embora seja uma técnica simples e útil, apresenta a desvantagem de ser uma análise apenas qualitativa. Além disso, não é possível identificar o estágio em que a inibição ocorre.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar as atividades antiglicante e antioxidante de polpas de frutas industrializadas, comercialmente disponíveis para consumo humano e de extratos etanólicos de resíduos de jenipapo.

3.2 Específicos

- Investigar as capacidades antiglicante e antioxidante dos extratos de polpas de frutas, a partir de extração etanólica e liofilização;
- Investigar a capacidade de inibição da glicação *in vitro* da albumina sérica bovina dos extratos de polpas e de resíduos de jenipapo.
- Determinar os conteúdos totais de fenóis dos extratos obtidos a partir das polpas de frutas e dos resíduos de jenipapo;
- Avaliar a capacidade antioxidante dos extratos de polpa de frutas e resíduos de jenipapo por meio dos métodos de DPPH• e FRAP;
- Otimizar diferentes metodologias de prospecção de componentes antiglicantes em produtos de origem natural;
- Prospeccionar potencial biotecnológico em amostras de polpas de frutas e resíduos da fruticultura, disponíveis para o consumo humano.

4 EXPERIMENTAL

4.1 Reagentes, solventes e equipamentos

A Tabela 2 apresenta os reagentes e solventes utilizados no presente trabalho, enquanto a Tabela 3 apresenta os equipamentos. Os reagentes químicos listados são de grau analítico de pureza e todas as soluções foram preparadas em água ultrapura (18 MΩ cm) de um sistema de purificação Milli-Q da Millipore Inc.

Tabela 2 - Reagentes e solventes utilizados no trabalho.

Reagentes e solventes	Marca
Acetato de sódio	CRQ (Cromato Produtos Químicos Ltda)
Ácido gálico, Hexano	Vetec Química Fina Ltda (Rio de Janeiro, Brasil).
Carbonato de sódio anidro	Reagen Químibras Industrias Químicas S.A (Brasil)
Álcool metílico P.A e Álcool etílico Absoluto P.A	Dinâmica Química Contemporânea Ltda
L-a-fosfatildicolina (lecitina de Soja), DPPH• (2,2- difenil-1-picril-hidrazila), Hemoglobina humana (Hb), Albumina de soro bovina (BSA), Cloridrato de minoguanidina Reagente Folin Ciocalteu (RFC), <i>orto</i> -felinenodiamina (OPD), Trolox® (ácido 6- hidroxil-2,5,7,8-tetrametilcromo-2-carboxílico), TPTZ (2,4,6-tris(2-piridil)-5-tiazina), ácido clorídrico, cloreto férrico, AAPH (2,2'-azobis(2-metilpropionamida))	Sigma Aldrich Brasil Ltda.
Fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio bibásico; EDTA (ácidoetilenodiaminotetraacético)	Acros Organics
Sonda Bodipy C11 581/591 (ácido 4,4-difluoro-5-(4- fenil-1,3-butadienil)-4-bora-3a,4a-diaza-sindaceno-3-undecanóico).	Molecular Probes (Canadá)

Fonte: AUTORA, 2018.

Tabela 3 - Equipamentos utilizados durante os experimentos.

Equipamento	Marca
Espectrofotômetro UV-vis	Agilent 8453 (Estados Unidos)
Fluorímetro	Shimadzu, RF-5301PC (Japão)
Rotaevaporador	Buchi R-210
Ultrassom	Cristófoli
Agitador de soluções	Phoenex AP-56
Balança analítica (0,01mg/0,1mg)	Mettler Toledo AG 245
Liofilizador	
Aquecedor	BiomiXer 78 HW-1
pH metro (0,1 pH e 0,001 mV)	Quimis Aparelhos Científicos LTDA

Fonte: AUTORA, 2018.

O estudo experimental foi realizado no Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo (LEEO) do Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), exceto a análise antiglicante que foi realizada na Central Analítica do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas.

4.2 Origem das amostras

Para o presente estudo, foram utilizadas polpas de frutas industrializadas produzidas sob rigorosos padrões higiênico-sanitários e de aquisição de matéria-prima (frutas provenientes de produção orgânica, sem conservantes e livres de agrotóxicos) e adquiridas da indústria Santa Luzia Ltda., localizada no município de Marechal Deodoro, Alagoas. As polpas foram mantidas sob temperatura de congelamento até o momento das análises.

As farinhas dos resíduos de jenipapo foram preparadas no laboratório de derivados de cana-de-açúcar, localizado no Núcleo de Pesquisas Tecnológicas (NPT) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), sob a supervisão do Dr. Cícero Alexandre da Silva.

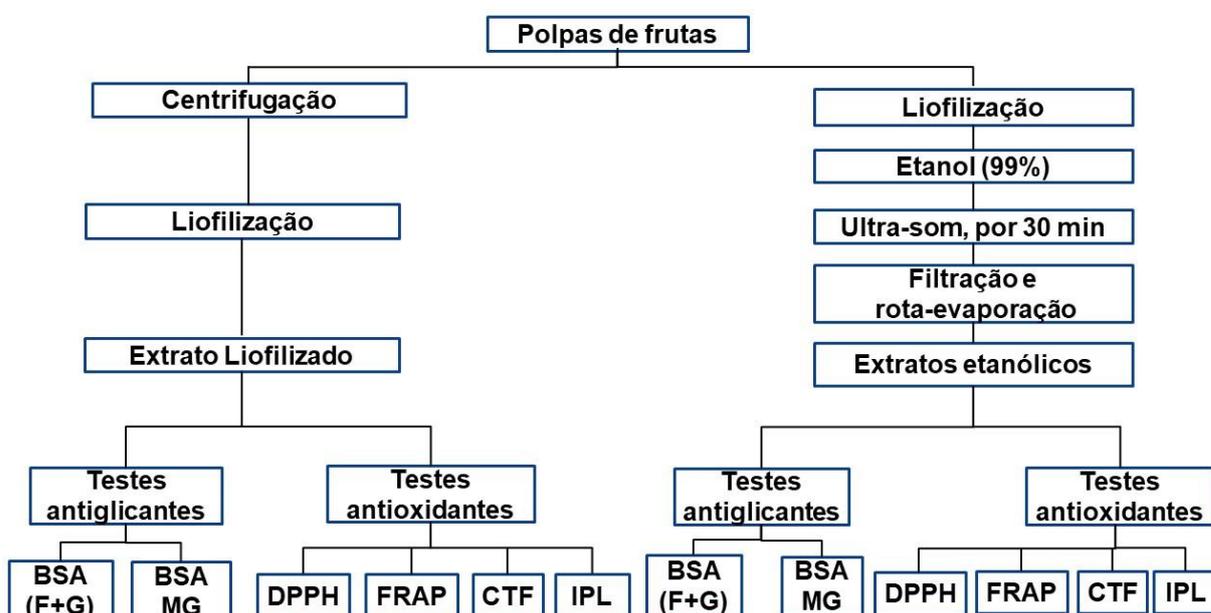
4.3 Preparo dos extratos de polpas de frutas

O preparo dos extratos de polpas de frutas industrializadas foi realizado de duas formas distintas.

A primeira extração foi realizada com o objetivo de simular o consumo *in natura* das polpas de frutas pela população. Dessa forma, as polpas foram centrifugadas, liofilizadas e armazenadas para futuros testes. A segunda extração, realizada de

acordo com Infante et al (2016), foi etanólica, com o objetivo de mimetizar aplicações industriais, tais como na indústria farmacêutica. As polpas foram liofilizadas e moídas, posteriormente foram pesados 2 g do material liofilizado, em seguida foram adicionados 20 mL de etanol absoluto P.A . A extração foi realizada em ultrassom, por 30 min, em temperatura ambiente e ao final do tempo, a mistura foi filtrada. Foi utilizado o rota-evaporador a 50 °C para retirar o solvente, os extratos foram acondicionados em frascos de vidro âmbar para testes antiglicantes e antioxidantes. A Figura 13 esquematiza de forma simplificada os dois tipos de extração utilizados.

Figura 13 - Rota experimental referente ao preparo dos extratos de popas de frutas industrializadas.



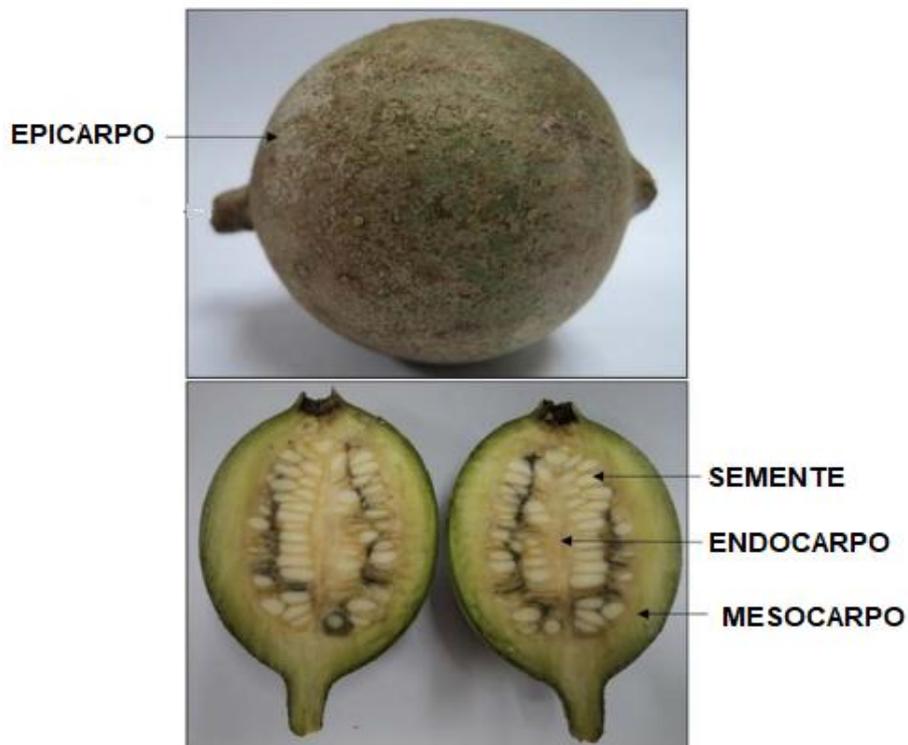
Fonte: Autora, 2018.

4.4 Preparo dos extratos de resíduos de jenipapo

Inicialmente, as amostras de resíduos de jenipapo (*Genipa americana L.*), foram bem lavadas em água destilada (3x); após a lavagem, as amostras foram desidratadas em estufa de circulação de ar a 60 °C, por 48 h. Em seguida, as amostras foram trituradas em moinho de lâminas, fornecendo farinhas do resíduo. Após o processamento, as farinhas foram peneiradas (peneira granulométrica - ABNT 35). Por fim, as farinhas foram colocadas em vidros âmbar e armazenadas à temperatura ambiente.

Foram preparadas duas farinhas de resíduos de jenipapo, uma constituída por semente e endocarpo (parte mais interna do fruto) e a outra por epicarpo (porção mais externa do fruto) e mesocarpo (polpa), como mostrado na Figura 14.

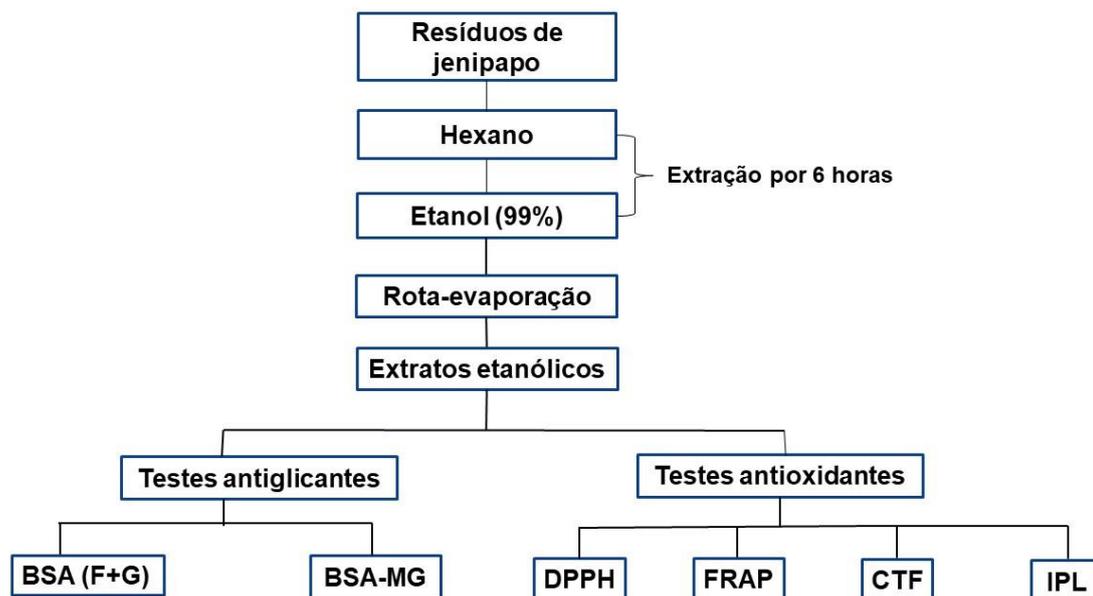
Figura 14 - Partes do fruto de jenipapo.



Fonte: NÁTHIA-NEVES e MEIRELES, 2018.

A extração dos resíduos de jenipapo foi realizada em aparelho de Soxhlet. Para cada extrato, foram pesados 12 g do resíduo seco, primeiramente foi realizada extração com hexano por 6 h para desengordurar as amostras e só então prosseguiu-se com a extração em etanol por 6 h. O material extraído foi seco em rota-evaporador (Buchi), para eliminação do solvente; o extrato foi então transferido para um vidro âmbar e armazenado sob refrigeração (Figura 15).

Figura 15 - Rota experimental referente ao preparo dos extratos dos resíduos de jenipapo.



Fonte: Autora, 2018.

4.5 Avaliação da capacidade antiglicante

4.5.1 Sistema BSA-glicose/frutose

O ensaio foi realizado segundo o método descrito por Melo e colaboradores (2015) com algumas modificações. Inicialmente foram preparadas as soluções de BSA (3 mg mL⁻¹), frutose (200 mM) e glicose (200 mM) e as soluções das amostras preparadas em concentrações diferentes (500, 400 e 333 µg mL⁻¹ para os extratos de polpas de frutas e 100, 50 e 25 µg mL⁻¹ para os extratos etanólicos dos resíduos de jenipapo). As soluções foram diluídas em tampão fosfato (50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, com azida de sódio 0,02 % (m/v)). O sistema reacional consistiu na adição de 500 µL da mistura de frutose e glicose, a 500 µL das diferentes concentrações das amostras, em seguida adicionou-se 500 µL da solução de BSA. Então, as amostras foram incubadas no escuro à 37°C com agitação constante durante 7 dias. Para o controle negativo, na ausência da amostra, utilizou-se tampão fosfato (pH 7,4). Aminoguanidina (100 µg mL⁻¹) foi utilizada como controle positivo. As análises foram realizadas em triplicata e a formação de AGEs fluorescentes foi quantificada a 37 °C, utilizando um espectrofluorímetro ($\lambda_{ex} = 360$ e $\lambda_{em} = 440$ nm). A porcentagem de inibição (I%) na formação de AGE foi calculada da seguinte forma:

$$I\% = (F_{\text{controle negativo}} - F_{\text{experimental corrigida}} / F_{\text{controle negativo}}) \times 100 \quad \text{equação (1)}$$

onde $F_{\text{controle negativo}}$ é a fluorescência para o controle negativo e $F_{\text{experimental corrigida}}$ é a fluorescência do sétimo dia, subtraída da fluorescência do primeiro dia.

4.5.2 Sistema BSA-MG

O ensaio visa analisar o estágio intermediário da glicação de proteínas a partir da reação da albumina bovina (BSA) com o metilglioxal. Foi realizado, utilizando o método descrito por Wang e colaboradores (2011) com algumas modificações. Primeiramente, foram preparadas soluções de metilglioxal (1,5 mM), BSA (45 μM) e as soluções das amostras foram preparadas em concentrações diferentes (500, 400 e 333 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para os extratos de polpas de frutas e 100, 50 e 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para os extratos etanólicos dos resíduos de jenipapo). As soluções foram preparadas em tampão fosfato (50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, com azida de sódio 0,02 % (m/v)). O sistema consistiu na adição de 500 μL da solução de metilglioxal (1,5 mM) a 500 μL da solução das amostras em diferentes concentrações e mantida a 37 °C por 1 h. Em seguida, adicionou-se BSA (45 μM) a cada sistema. Os sistemas reacionais foram incubados no escuro à 37°C com agitação constante durante 2 dias.

Para o controle negativo, na ausência da amostra, utilizou-se tampão fosfato. Como controle positivo foi utilizado aminoguanidina (100 $\mu\text{g mL}^{-1}$). As análises foram realizadas em triplicata e os AGEs fluorescentes foram quantificados a 37 °C, utilizando um espectrofluorímetro ($\lambda_{\text{ex}} = 370 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{em}} = 440 \text{ nm}$). A porcentagem da inibição dos AGEs foi calculada, usando a mesma equação do sistema BSA-glicose/frutose.

4.6 Avaliação do potencial antioxidante

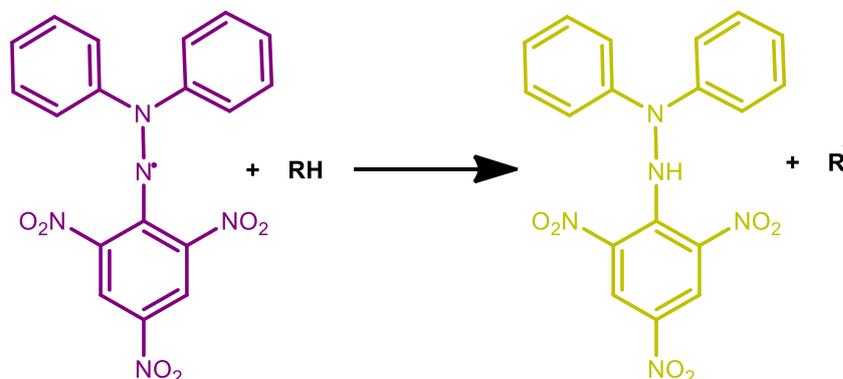
4.6.1 Capacidade antioxidante frente ao radical DPPH•

Este método consiste em avaliar a capacidade antioxidante sequestradora de radicais. A determinação da capacidade antioxidante dos extratos de polpa de frutas foi realizada segundo Saánchez-Moreno, Larrauri & Saura-Calixto (1999), com algumas alterações. Para este método, foi preparada uma solução do radical DPPH• em metanol (40 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e, em seguida, foram adicionados 300 μL da solução do extrato a 2,7 mL da solução de DPPH• e, por fim, deixou-se reagir à temperatura ambiente por 30 min. A capacidade antioxidante foi avaliada observando-se a redução do radical DPPH• (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) de coloração púrpura a DPPH-H

(difenil-picril-hidrazina), de coloração amarela através da diminuição da absorvância a 516 nm por espectrofotometria UV-vis (Agilent 8453).

A Figura 16 traz a reação de redução do radical DPPH•.

Figura 16 - Reação de redução do radical DPPH• por um antioxidante genérico RH.



Fonte: AUTORA, 2018.

Para o cálculo da atividade sequestradora do radical DPPH•, utilizou-se a equação abaixo para 30 min:

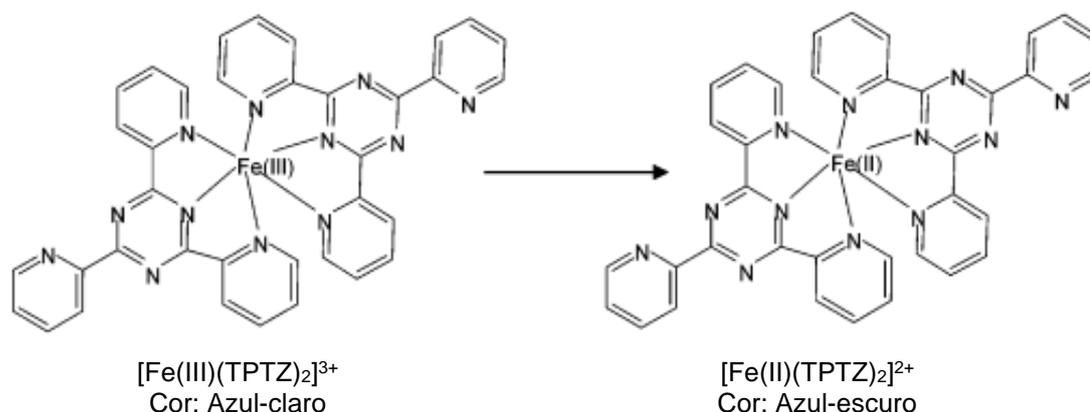
$$\%I = \frac{Abs_{controle} - Abs_{amostra}}{Abs_{controle}} \times 100 \quad \text{equação (2)}$$

Onde, $Abs_{controle}$ é a absorvância inicial da solução metanólica de DPPH• e $Abs_{amostra}$ é a absorvância da mistura reacional (DPPH• + amostra).

4.6.2 Determinação da capacidade antioxidante redutora de ferro (FRAP)

A determinação da atividade antioxidante por meio da redução de ferro (FRAP) foi realizada, segundo o método de Larrauri et al (1997), com algumas alterações. O método consiste na medida da habilidade que os antioxidantes presentes na amostra têm de reduzirem em meio ácido (pH 3,6) o complexo $Fe^{3+}/TPTZ$ (2,4,6-Tris (2-piridil)-s-triazina) $[Fe(III)(TPTZ)_2]^{3+}$, para formar o complexo Fe^{2+} $[Fe(II)(TPTZ)_2]^{2+}$ de coloração azul, com absorção, em 595 nm (Figura 17).

Figura 17 - Reação de redução do complexo TPTZ ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$).



Fonte: PRIOR et al., 2005.

O reagente FRAP foi preparado a partir da mistura de 25 mL de tampão acetato (300 mM, pH 3,6), 2,5 mL solução TPTZ (10 mM em HCl 40 mM) e 2,5 mL da solução de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20 mM), sendo preparado apenas no momento da análise. Em cada tubo de ensaio, adicionou-se 90 μL da amostra, 270 μL do solvente e por fim adicionou-se 2,7 mL do reagente FRAP. Os tubos foram agitados no vórtex AP-56 para a homogeneização da mistura reacional, e colocados em banho-maria a 37 °C por 30 min. Em seguida, a medida da absorvância foi feita em 595 nm (UV-Vis modelo Agilent 8453). Utilizou-se Trolox para construção da curva padrão, alíquotas de 90 μL foram retiradas das soluções preparadas na faixa de 0,04 a 7,50 mg L^{-1} . Os resultados foram expressos em mg de equivalentes de trolox/g de extrato seco.

4.7 Determinação do conteúdo total de fenóis (CTF)

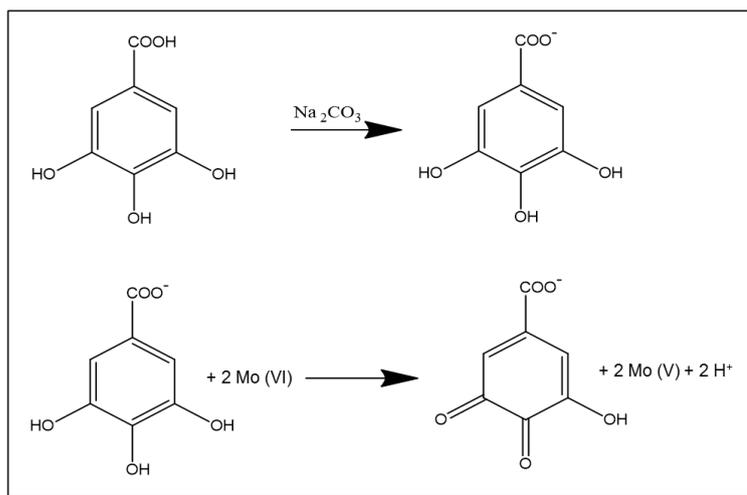
A determinação do conteúdo total de fenóis foi obtida segundo o método de Folin-Ciocalteu (RFC), descrito por Cicco *et al* (2009) com algumas alterações. Primeiramente, os extratos (100 $\mu\text{g mL}^{-1}$) foram diluídos em tampão fosfato (50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, com azida de sódio 0,02 % (m/v)), em seguida, foram adicionados aos tubos, 120 μL da amostra, 180 μL de água, 0,3 mL do reagente de Folin-Ciocalteu e 2,4 mL de carbonato de sódio a 5% (m/v), de forma que o volume final fosse de 3 mL. Os tubos foram colocados em banho-maria em uma temperatura de 40°C, no escuro, por 20 min. Por fim, foi medida a absorvância no espectrofotômetro UV-vis (Agilent 8453) a 760 nm.

Os conteúdos totais de fenóis (CTF) foram obtidos a partir de curva de calibração utilizando ácido gálico (0,7 a 7,0 mg L^{-1}) como padrão e os resultados foram

expressos em miligrama de equivalentes de ácido gálico/grama de extrato seco (mg de EAG/g de extrato seco).

O ácido gálico (padrão utilizado) é um composto fenólico que, em meio básico é desprotonado, formando o carboxilato que sofre oxidorredução na presença de sais de molibdênio (presentes no reagente Folin-Ciocalteu) (Figura 18).

Figura 18 - Reação de oxidorredução do galato de sódio com o molibdato (VI).



Fonte: Singleton, Orthofer e Lamuela-Raventós (1999).

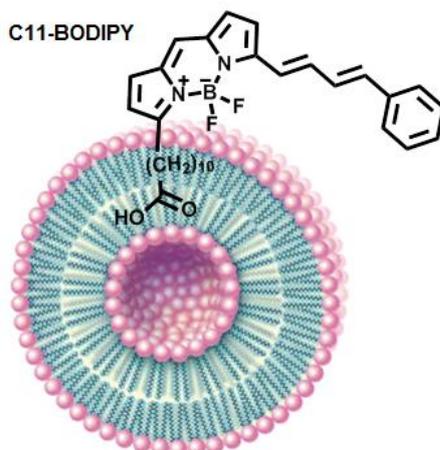
4.8 Avaliação da inibição da peroxidação lipídica (IPL)

As técnicas fluorimétricas são comumente utilizadas na medida da lipoperoxidação. O método baseia-se no decaimento da fluorescência emitida por uma sonda acoplada ao lipossomo (Figura 19) (KAROLIN et al., 1994), pelo ataque de uma espécie reativa (MACDONALD; MURRAY; AXELSEN, 2007).

O AAPH (2,2'-azobis(2-metilpropionamida)) é um composto azo extensamente utilizado como gerador de radicais livres a 37°C , pois sofre termólise, produzindo nitrogênio molecular e radicais alquila, que podem se combinar formando produtos estáveis ou reagir com oxigênio molecular formando os radicais peroxila (ZULUETA et al., 2009; FERREIRA, 2013).

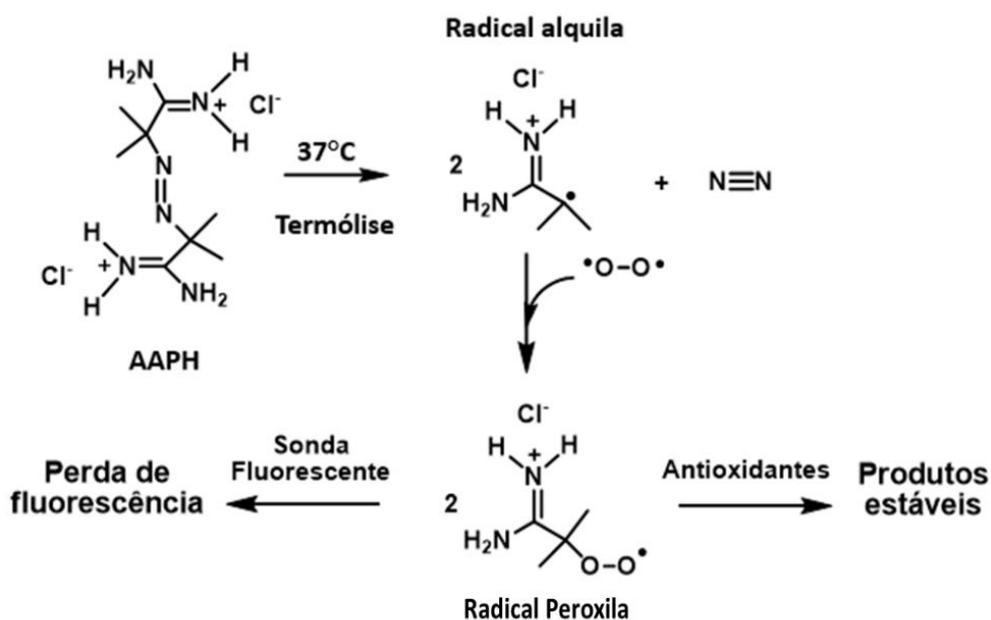
A reação de termólise do AAPH durante o método de peroxidação lipídica está representada na Figura 20. Através desta reação foi possível medir a capacidade das amostras em inibir a peroxidação lipídica, frente ao radical peroxila.

Figura 19 - Sonda fluorescente C11-Bodipy ancorada a um lipossomo.



Fonte: FERREIRA, 2013.

Figura 20 - Reação de geração de radicais durante o ensaio de peroxidação lipídica.



Fonte: Adaptado de ZULUETA; ESTEVE; FRÍGOLA, 2009; FERREIRA, 2013.

O presente método foi realizado segundo Drummen e colaboradores (2002). Lipossomas de fosfatidilcolina de soja (6-8% de insaturações) foram preparados, com o objetivo de simular uma membrana celular. Para o método, foi necessário o preparo prévio de vesículas unilamelares de fosfatidilcolina de soja. Para isto, foi preparada uma solução de fosfatidilcolina de soja (1 mmol L^{-1}) em 10 mL de tampão fosfato (50 mmol L^{-1} , pH 7,4). Para solubilizar o lipídeo, levou-se ao banho ultrassom, a 50°C , por cerca de 30 min, agitando as soluções (em vórtex) a cada 10 min. Durante esta etapa, ocorreu a formação dos lipossomas multilamelares. Em seguida foi montado

um sistema extrusor de membranas de 100 nm de diâmetro de poros (Avanti Polar Lipids®) e a solução contendo os lipossomas multilamelares foi passada por esse sistema (15 vezes), obtendo assim os lipossomas unilamelares com 100 nm de diâmetro (MACDONALD et al., 1991). Em seguida foi realizada a incorporação adicional de 0,1 $\mu\text{mol L}^{-1}$ da solução da sonda fluorescente C11-BODIPY^{581/591} em DMSO (DRUMMEN et al., 2002). O tamanho de partícula foi confirmado por Nanotracc-Zetatrac, modelo NPA151-31A-0000-D30-10M. Após o preparo das vesículas, as medidas de fluorescência foram realizadas a 37°C usando um espectrofluorímetro. Em uma cubeta de quartzo de 1,0 mL, quantidades adequadas de suspensão de vesícula unilamelar, de tampão fosfato pH 7,4 e, da amostra (50 $\mu\text{g mL}^{-1}$) ou Trolox (1 mg mL^{-1}), como um controle positivo, foram misturados. A reação foi iniciada com a adição de 100 μL de AAPH (100 mmol L^{-1}). O decaimento de fluorescência ($\lambda_{\text{excitação}}=580$ nm, $\lambda_{\text{emissão}}=600$ nm) foi monitorado continuamente durante 30 min. De acordo com DRUMMEN e colaboradores (2002), esta sonda fluorescente, através de seu monitoramento, fornece informações sobre a integridade do mimético de membrana.

4.9 Análise Estatística

Os resultados foram submetidos a análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey ao nível de 95% de significância ($p \leq 0,05$) utilizando o software Origin 9.0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Rendimento dos extratos

Os extratos obtidos por extração etanólica e por liofilização foram codificados conforme listado na Tabela 4. Os rendimentos foram calculados a partir da massa inicial da polpa (100 g) em relação à massa final da polpa, após a liofilização. Os rendimentos estão listados na Tabela 4.

Tabela 4 - Codificação e rendimentos dos extratos.

Extrato	Codificação	Rendimento (%)
Etanólico de graviola	EGR	1,2
Etanólico de mangaba	EMG	0,65
Etanólico de maracujá	EMC	0,3
Etanólico de mamão	EMM	0,52
Etanólico de manga	EMA	0,25
Etanólico de morango	EMO	1,03
Etanólico de caju	ECU	1,24
Etanólico de cajá	ECA	1,55
Etanólico de abacaxi	EAB	1,07
Etanólico de goiaba	EGO	0,61
Etanólico de umbu	EUM	0,3
Etanólico de acerola	EAC	0,73
Liofilizado de umbu	LUM	5,3
Liofilizado de morango	LMO	4,1
Liofilizado de cajá	LCA	8,3
Liofilizado de graviola	LGR	7,0
Liofilizado de abacaxi	LAB	6,6
Liofilizado de acerola	LAC	4,5
Liofilizado de goiaba	LGO	6,5
Liofilizado de mangaba	LMG	10,4
Liofilizado de maracujá	LMC	8,9
Liofilizado de caju	LCU	4,3
Liofilizado de mamão	LMM	4,8
Liofilizado de manga	LMA	4,6

Fonte: AUTORA, 2018.

Analisando a Tabela 4, para os extratos etanólicos, pode-se perceber que o extrato etanólico de cajá apresentou o maior rendimento (1,55%) enquanto que para o extrato etanólico de umbu (EUM) foi obtido o menor rendimento, de apenas 0,3 %. Para os extratos liofilizados, o maior rendimento encontrado (10,4%) foi o do extrato liofilizado de mangaba (LMG). O extrato liofilizado de morango (LMO) apresentou o menor rendimento (4,1%).

De forma geral, os rendimentos para os extratos liofilizados são maiores em relação ao rendimento dos extratos etanólicos. Isso pode ser explicado pelo fato de que na extração etanólica pode haver perdas já que a polpa depois de liofilizada ainda passa por outros processos (extração via Soxhlet, filtração) para então ser obtido o extrato final para análise, enquanto o extrato liofilizado, após a liofilização, já está pronto para análises.

Após a produção dos extratos de resíduos de jenipapo, os mesmos foram codificados e seus rendimentos foram calculados a partir da massa inicial submetida à extração (12 g) com relação ao extrato etanólico seco obtido e estão listados na Tabela 5. O EJSE apresentou o maior rendimento de 13.3%.

Tabela 5 - Codificação e rendimentos dos extratos etanólicos de resíduos de jenipapo.

Extrato	Codificação	Rendimento (%)
Etanólico de jenipapo (semente + endocarpo)	EJSE	13,3
Etanólico de jenipapo (epicarpo + mesocarpo)	EJEM	10

Fonte: AUTORA, 2018.

5.2 Avaliação do potencial antioxidante

O potencial antioxidante dos extratos foi avaliado pelos métodos da capacidade antioxidante frente ao radical DPPH*, potencial redutor de ferro (FRAP) e para a determinação dos conteúdos totais de fenóis (CTF).

Os resultados para os extratos, seguindo os métodos acima citados, estão listados na Tabela 6 para os extratos de polpas de frutas (etanólicos e liofilizados) e Tabela 7, para os extratos dos resíduos de jenipapo.

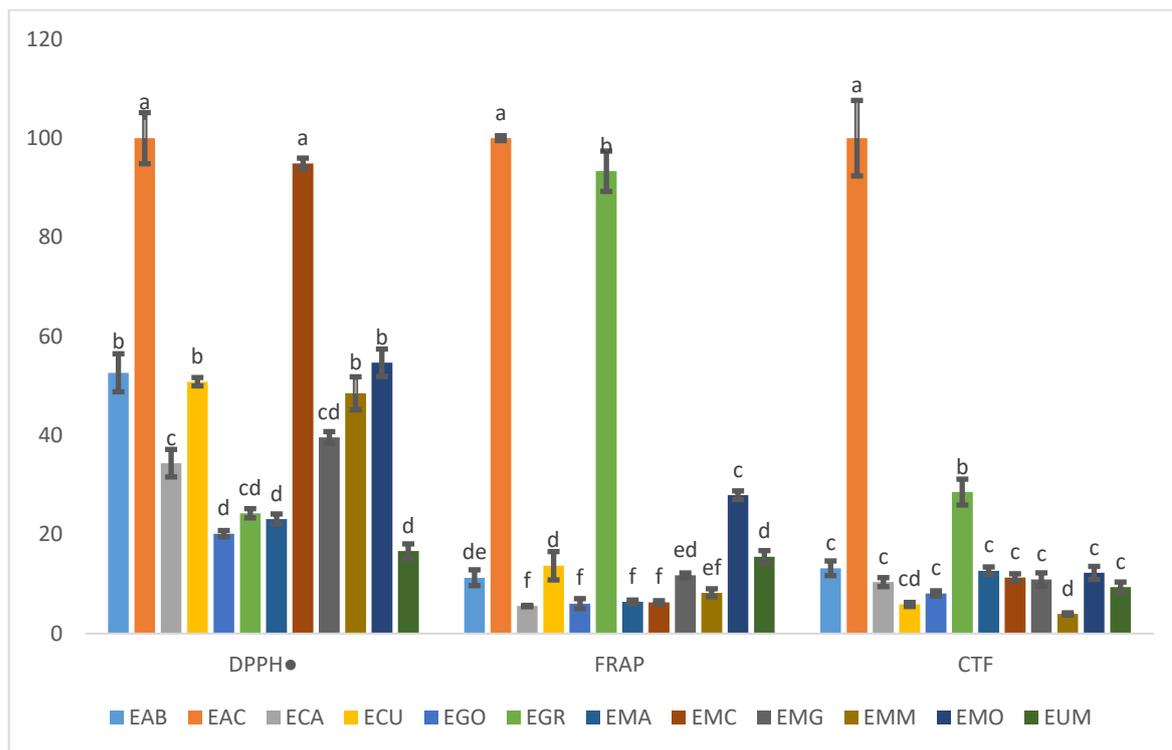
Tabela 6 - Capacidade antioxidante sequestradora de radicais (DPPH*) e redutora de ferro (FRAP) e conteúdo total de fenóis para os extratos etanólicos.

Fruta	DPPH* (RSA%)		FRAP (mg de ET/g de extrato seco)		CTF (mg de EAG/g de extrato seco)	
	Etanólico	Liofilizado	Etanólico	Liofilizado	Etanólico	Liofilizado
Graviola	17,0 ± 0,9 ^{cd}	12,8 ± 0,8 ^{cde}	137,4 ± 4,1 ^b	13,7 ± 1,1 ^e	30,6 ± 2,6 ^b	10,7 ± 0,3 ^{ef}
Mangaba	27,7 ± 3,3 ^c	23,3 ± 9,2 ^{cd}	17,3 ± 0,8 ^{ed}	22,8 ± 1,2 ^c	11,7 ± 0,2 ^c	41,6 ± 2,1 ^{cd}
Maracujá	66,4 ± 1,4 ^a	18,1 ± 5,7 ^{cd}	9,2 ± 0,5 ^f	17,2 ± 1,7 ^{cde}	12,1 ± 1,3 ^c	26,6 ± 4,2 ^e
Mamão	33,9 ± 2,1 ^b	9,9 ± 3,0 ^e	12,1 ± 0,2 ^{ef}	9,7 ± 0,2 ^e	4,2 ± 0,3 ^d	23,0 ± 1,1 ^e
Manga	16,2 ± 1,0 ^d	18,3 ± 1,7 ^{cd}	9,4 ± 0,4 ^f	12,7 ± 0,7 ^e	13,6 ± 0,8 ^c	57,5 ± 7,7 ^c
Morango	38,3 ± 2,8 ^b	49,4 ± 3,2 ^b	41,1 ± 0,9 ^c	27,4 ± 2,1 ^{bc}	13,1 ± 1,3 ^c	21,0 ± 0,2 ^e
Caju	35,6 ± 0,8 ^b	17,9 ± 3,4 ^{cde}	20,2 ± 2,9 ^d	14,0 ± 0,5 ^{de}	6,3 ± 0,4 ^{cd}	42,1 ± 8,3 ^d
Cajá	24,1 ± 2,8 ^c	34,1 ± 1,5 ^c	8,2 ± 0,1 ^f	32,0 ± 0,5 ^b	11,1 ± 0,9 ^c	4,6 ± 0,4 ^f
Abacaxi	36,8 ± 3,8 ^b	28,7 ± 1,6 ^{cd}	16,6 ± 1,6 ^{de}	20,8 ± 0,8 ^{cd}	14,1 ± 1,5 ^c	6,5 ± 0,6 ^{ef}
Goiaba	14,1 ± 0,6 ^d	32,2 ± 2,8 ^c	8,9 ± 1,0 ^f	37,0 ± 2,3 ^b	8,7 ± 0,5 ^c	68,3 ± 11 ^b
Umbu	11,6 ± 1,5 ^d	24,0 ± 1,5 ^c	22,9 ± 1,2 ^d	37,8 ± 1,9 ^b	10,0 ± 1,1 ^c	9,8 ± 0,2 ^{ef}
Acerola	70 ± 5,2 ^a	86,4 ± 3,7 ^a	147,2 ± 2,0 ^a	128,9 ± 2,6 ^a	104,3 ± 3,0 ^a	179,6 ± 6,1 ^a

Fonte: AUTORA, 2018.

Com o objetivo de tornar os resultados mais claros, visto que foram trabalhadas diversas polpas de frutas industrializadas, os resultados foram normalizados, onde foi considerada a maior atividade como 100% em cada ensaio (cada coluna individual), conforme mostrado na figura 21, para os extratos etanólicos e na figura 22, para os extratos liofilizados.

Figura 21 - Atividades antioxidantes normalizadas dos extratos etanólicos de polpas de frutas industrializadas, em relação a cada teste antioxidante.



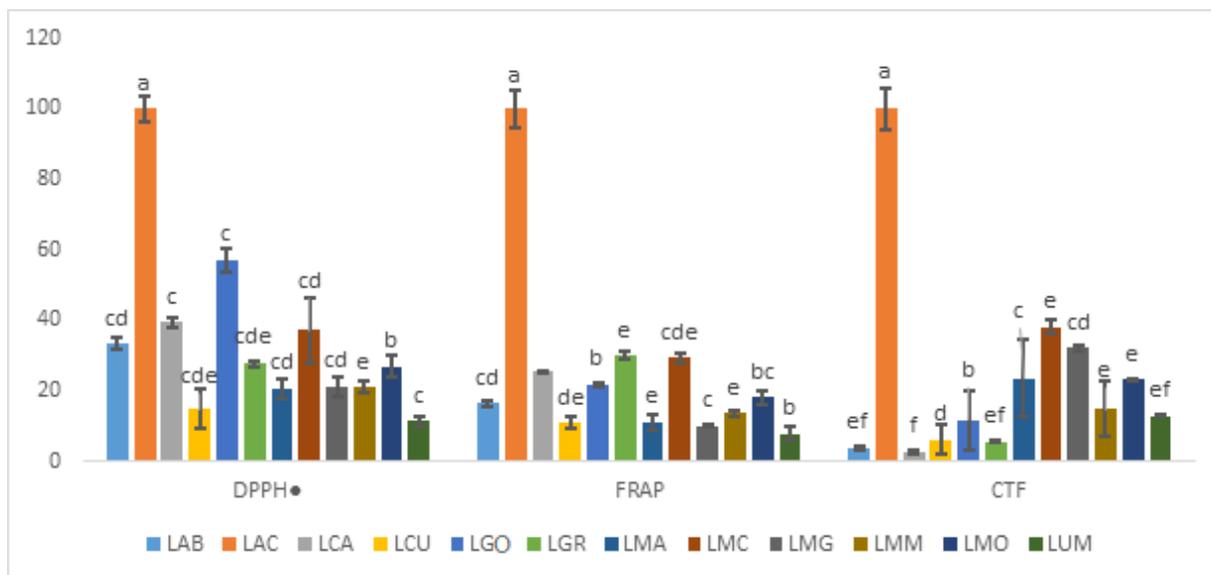
Fonte: AUTORA, 2018.

Conforme apresentado na Tabela 6 e Figura 21, pôde-se observar que os extratos etanólicos de acerola e maracujá (EAC, EMC) se destacaram, apresentando atividade sequestradora do DPPH• de 70 e 66,4% respectivamente, enquanto que o extrato EUM apresentou o menor resultado (11,6%).

Para o método de FRAP, o EAC apresentou o melhor resultado, 147,2 mg de ET/g de extrato seco, enquanto que o extrato etanólico de cajá (ECA) apresentou o pior resultado, sendo de 8,2 mg de ET/g de extrato seco.

Para o conteúdo total de fenóis, o EAC apresentou resultados mais promissores, sendo de 104,3 mg de EAG/g de extrato seco, enquanto que o extrato EMM apresentou o pior resultado, 4,2 mg de EAG/g de extrato seco.

Figura 22 - Atividades antioxidantes normalizadas dos extratos liofilizados de polpas de frutas industrializadas em relação a cada teste antioxidante.



Fonte: AUTORA, 2018.

Analisando a Tabela 6 e a figura 22, pôde-se observar que o extrato liofilizado de acerola (LAC) se destacou, apresentando atividade sequestradora do DPPH• de 86,4%, enquanto que o extrato liofilizado de mamão (LMM) apresentou o pior resultado (9,9%).

Para o método de FRAP, o LAC apresentou o melhor resultado, 128,9 mg de ET/g de extrato seco, enquanto que os extratos liofilizados de mamão, manga e graviola (LMM, LMA, LGR) apresentaram os piores resultados, sendo de 9,7, 12,7 e 13,7 mg de ET/g de extrato seco, respectivamente.

Para o conteúdo total de fenóis, o LAC apresentou resultados mais promissores, sendo de 179,6 mg de EAG/g de extrato seco respectivamente, enquanto que o extrato liofilizado de cajá (LCA) apresentou o menor resultado, 4,6 mg de EAG/g de extrato seco.

De modo geral, a polpa de acerola apresentou maior atividade antioxidante nos ensaios realizados. Isso pode ser explicado devido à presença da vitamina C que juntamente com as antocianinas como a malvidina, cianidina e pelargonidina presentes na acerola, apresentam uma potente atividade antioxidante (BELWAL et al., 2018).

Tabela 7 - Capacidade antioxidante sequestradora de radicais (DPPH•) e redutora de ferro (FRAP) e conteúdo total de fenóis para os extratos de resíduos de jenipapo.

Extrato	DPPH• (RSA%)	FRAP (mg de ET/g de extrato seco)	CTF (mg de EAG/g de extrato seco)
EJSE	17,5 ± 1,9	21,9 ± 2,8	11,0 ± 0,2
EJEM	9,0 ± 0,4	16,6 ± 1,0	18,5 ± 1,1
Aminoguanidina	20,1 ± 2,3	7,9 ± 0,8	202,2 ± 10,3

Fonte: AUTORA, 2018.

Conforme apresentado na Tabela 7, pôde-se observar que o extrato EJSE apresentou resultados mais promissores para os métodos de DPPH (17,5 %) e FRAP (21,9 mg de ET/g de extrato seco).

Para o método de conteúdo total de fenóis (CTF), o EJEM apresentou o melhor resultado (18,5 mg de EAG/g de extrato seco).

De maneira geral, os extratos de resíduos de jenipapo apresentaram baixa atividade antioxidante.

Também foram realizados os testes antioxidantes para a aminoguanidina (padrão utilizado para os testes antiglicantes). Foi possível observar que a aminoguanidina não apresentou boa atividade antioxidante nos métodos DPPH• e FRAP estudados. A baixa atividade antioxidante da aminoguanidina pode ser explicada devido ao fato da literatura já ter relatado o seu efeito pró-oxidante.

Para o CTF, a aminoguanidina apresentou valores mais altos de que os extratos da polpa de acerola industrializada (que apresentaram resultados mais promissores para o CTF). Isso pode ser explicado pelo fato do reagente de Folin-Ciocalteu não reagir apenas com fenóis, mas também com uma variedade de outros compostos. Dentre as substâncias fortemente reativas, além dos fenóis, estão as aminas alifáticas terciárias, tampões biológicos contendo aminas terciárias, triptofano, hidroxilamina, hidrazina (como a aminoguanidina), certas purinas e outros agentes redutores orgânicos e inorgânicos. Dessa forma, o método permite a quantificação de fenóis, mas pode sofrer interferências de outros compostos redutores de natureza não-fenólica (IKAWA et al 2003).

Para fins de comparação, na Tabela 8 estão listados valores de DPPH• (ASR%), FRAP e CTF encontrados na literatura para diferentes amostras de frutas.

Tabela 8 - Valores da capacidade antioxidante frente ao radical DPPH• e redutora de ferro (FRAP) de resíduos de frutas.

Extrato	DPPH• (RSA%)	FRAP (mg de ET/g de extrato seco)	CTF (mg de EAG/g de extrato seco)	Referências
Polpa congelada de mamão	12,20 ± 0.07	0,43 ± 0,008	0,09 ± 0,007	Zielinski et al 2014
Polpa congelada de goiaba	65,21 ± 1.43	3,65 ± 0,411	0,62 ± 0,067	Zielinski et al 2014
Polpa congelada de umbu	45,59 ± 0.55	2,88 ± 0,18	0,15 ± 0,004	Zielinski et al 2014
Polpa congelada de cajá	55,97 ± 3.20	3,16 ± 0,19	0,270 ± 0,020	Zielinski et al 2014
Polpa congelada de graviola	23,79 ± 0.90	1,09 ± 0,02	0,16 ± 0,023	Zielinski et al 2014
Polpa congelada de morango	63,66 ± 0,67	1,42 ± 0,24	0,56 ± 0,051	Zielinski et al 2014
Polpa congelada de abacaxi	17,73 ± 0.45	1,45 ± 0,06	0,19 ± 0,032	Zielinski et al 2014
Manga madura liofilizada	94,02 ± 1,53	-	0,14 ± 0,005	Rahman et al 2015
Polpa de acerola	89,11±0.42	-	-	Sagar et al 2011
Extrato metanólico de farinha de acerola	81,6	-	94,56 ± 7,44	Oliveira et al 2009
Extrato metanólico de farinha de abacaxi	≅ 20	-	9,10 ± 1,26	Oliveira et al 2009
Extrato metanólico de farinha de maracujá	≅25	-	41,24 ± 4,16	Oliveira et al 2009
Extrato etanólico da semente de jenipapo	-	25	122,7 ± 18,9	Omena et al., 2012
Extrato etanólico da casca de jenipapo	-	17,8	187,7 ± 11,3	Omena et al., 2012

Fonte: AUTORA, 2018.

A Tabela 7 confirma o potencial antioxidante para polpas de frutas industrializadas e resíduos de frutas. Os valores obtidos para o FRAP, nesse trabalho, se mostraram superiores aos encontrados para os estudos citados na Tabela 8.

A farinha de acerola apresentou valores inferiores para o DPPH• e CTF em relação ao extrato liofilizado de acerola (LAC) estudado nesse trabalho. No entanto, o extrato EMC apresentou valores de CTF inferior ao da farinha de maracujá, mas apresentou valor superior para o DPPH•.

Os extratos etanólicos e liofilizados de abacaxi (EAB e LAB) apresentaram valores de DPPH• superiores aos da farinha de abacaxi, no entanto o extrato LAB apresentou valores inferiores para CTF quando comparado ao da farinha de abacaxi enquanto que o extrato EAB apresentou valores de CTF superiores. Já a manga liofilizada apresentou valor de DPPH• superior ao extrato etanólico de manga (EMA).

A polpa congelada de goiaba, umbu, cajá, graviola e acerola, apresentaram valores superiores para o DPPH• em relação às polpas estudadas nesse trabalho, enquanto que as polpas de mamão e abacaxi apresentaram valores inferiores. Além de comprovar o poder antioxidante das frutas, a Tabela 8 nos mostra o grande potencial antioxidante da acerola, visto que tanto a polpa quanto seus resíduos apresentaram os bons valores para todos os métodos analisados.

5.3 Avaliação da atividade antiglicante

5.3.1 Sistema BSA-glicose/frutose

A atividade antiglicante dos diversos extratos preparados (Tabelas 4 e 5) foi avaliada por um sistema envolvendo o estágio inicial de glicação. A BSA foi submetida à glicação por glicose e frutose.

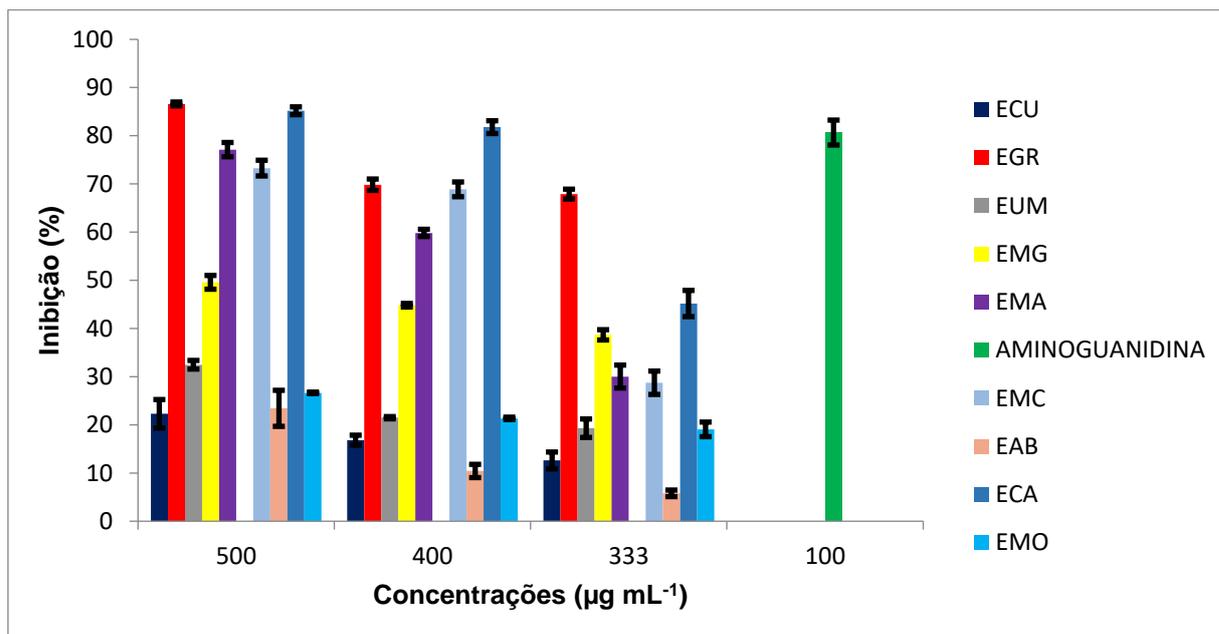
As Figuras 23 e 24 apresentam os valores do potencial antiglicante do controle positivo (aminoguanidina), dos extratos etanólicos e liofilizados nas concentrações de 500, 400 e 333 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Os extratos etanólicos de graviola (EGR) e cajá (ECA) se mostraram mais promissores, apresentando valores de inibição de AGEs próximos de 86,5, \pm 0,8%, 85,2 \pm 0,4%, na concentração de 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Além disso, mesmo em concentrações mais baixas, esses extratos apresentaram boas porcentagens de inibição de AGEs. O extrato etanólico de caju (ECU) apresentou o menor valor de inibição (22,3 \pm 3,0%) A aminoguanidina apresentou valor de inibição de 80 \pm 2,5% na concentração de 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Com relação aos extratos liofilizados, o extrato liofilizado de cajá (LCA) se mostrou mais promissor, apresentando valores de inibição de AGEs de 63,3 \pm 0,2 %. Embora este valor seja menor que o encontrado para o extrato ECA, ainda pode ser considerado ativo, sugerindo então que a polpa de cajá possa ser um excelente antiglicante nas duas formas de extração estudadas. O extrato liofilizado de mangaba (LMG) apresentou o menor valor de inibição de AGEs (17,1 \pm 0,8%). A polpa de caju apresentou baixos valores, nas duas formas de extração estudadas.

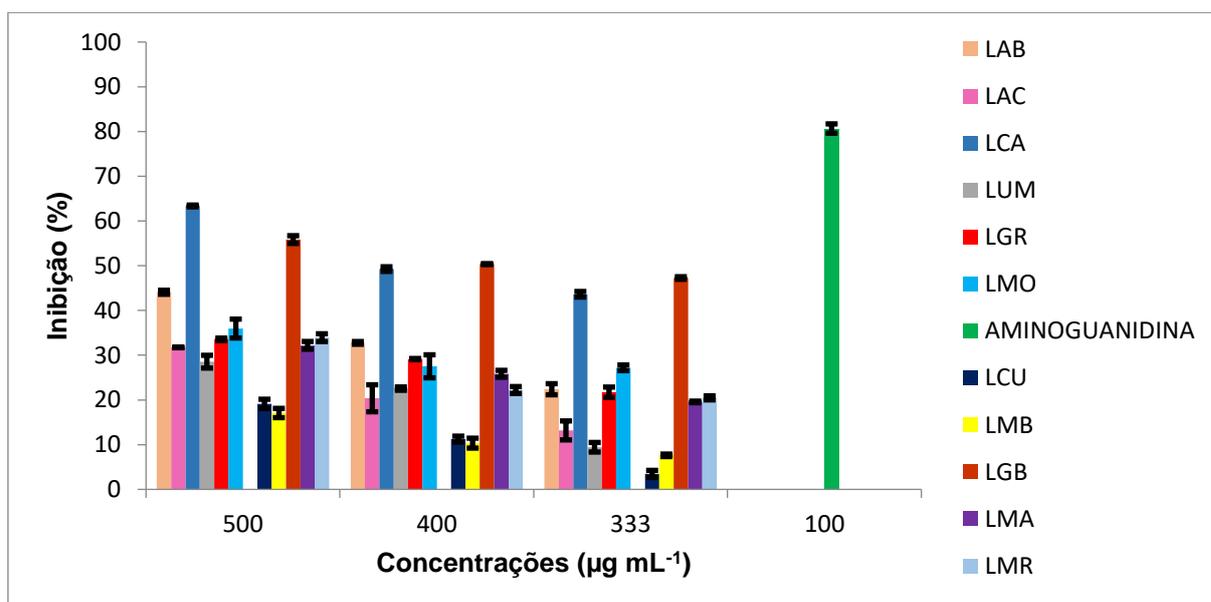
Os extratos etanólicos de acerola (EAC), goiaba (EGO) e mamão (EMM) e o extrato liofilizado de mamão (LMM) não apresentaram atividade antiglicante, porém vale ressaltar que o extrato LAC apresentou atividade com valor de inibição de AGEs de $32 \pm 0,07\%$. Dessa forma, pode-se sugerir que a forma de extração influencia nos resultados, tanto antiglicante como antioxidante.

Figura 23 - Atividade antiglicante dos extratos etanólicos nas concentrações de 500, 400 e 333 $\mu\text{g mL}^{-1}$.



Fonte: AUTORA, 2018.

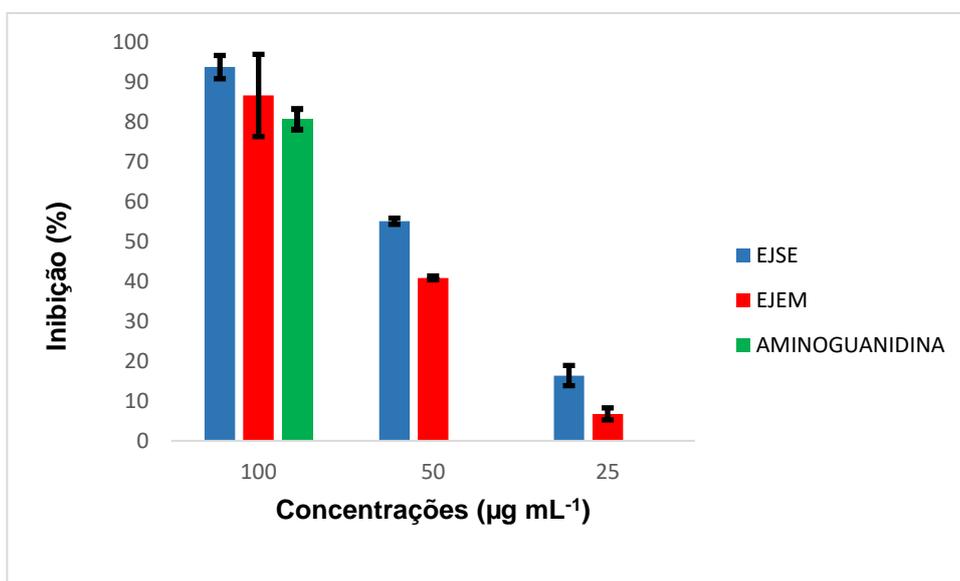
Figura 24 - Atividade antiglicante dos extratos liofilizados nas concentrações de 500, 400 e 333 $\mu\text{g mL}^{-1}$.



Fonte: AUTORA, 2018.

A Figura 25 apresenta os valores de potencial antiglicante do controle positivo (aminoguanidina, $100 \mu\text{g mL}^{-1}$) e dos extratos de resíduos de jenipapo, nas concentrações de 100, 50 e $25 \mu\text{g mL}^{-1}$. O EJSE apresentou resultados mais promissores, inibindo a formação de AGEs em cerca de $93 \pm 3\%$, enquanto o controle positivo inibiu $80,0 \pm 2,5\%$, ambos na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$. O EJEM também apresentou resultados superiores ao do controle positivo, inibindo cerca de 86%, também na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Figura 25 - Atividade antiglicante dos extratos de resíduos de jenipapo nas concentrações de 100, 50 e $25 \mu\text{g mL}^{-1}$.



Fonte: AUTORA, 2018.

Devido aos resultados promissores para os extratos LAC, EGR, ECA, EJSE, EJEM nos estudos de capacidade antioxidante e antiglicante, os mesmos foram escolhidos para a avaliação da atividade antiglicante pelo sistema BSA-MG.

5.3.2 Sistema BSA-MG

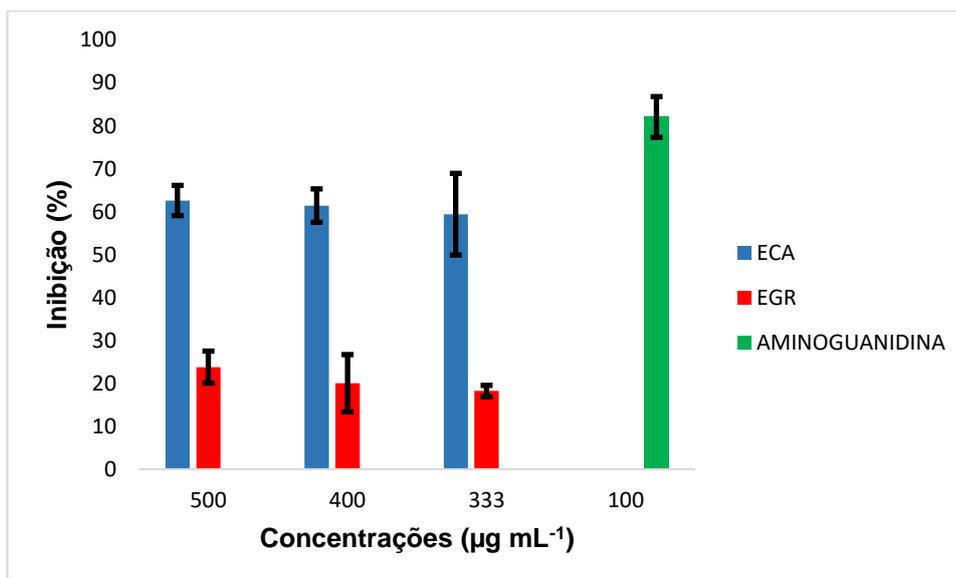
O sistema BSA-MG envolve a glicação no estágio intermediário, no qual um composto dicarbonílico padrão (nesse caso o MG) é utilizado como iniciador da reação.

A Figura 26 apresenta os valores do potencial antiglicante do controle positivo (aminoguanidina, $100 \mu\text{g mL}^{-1}$) e dos extratos de polpas de frutas nas concentrações de 500, 400 e $333 \mu\text{g mL}^{-1}$.

O extrato liofilizado de acerola (LAC) não exibiu atividade antiglicante em qualquer das concentrações testadas. O extrato etanólico de cajá (ECA) apresentou

resultados mais promissores, com valores de inibição de AGEs de $62,6 \pm 3,5\%$ para a maior concentração estudada, enquanto o extrato etanolico de graviola (EGR) inibiu cerca de $23 \pm 3,7\%$. A aminoguanidina foi capaz de inibir a formação de AGEs em $82,0 \pm 4,7\%$.

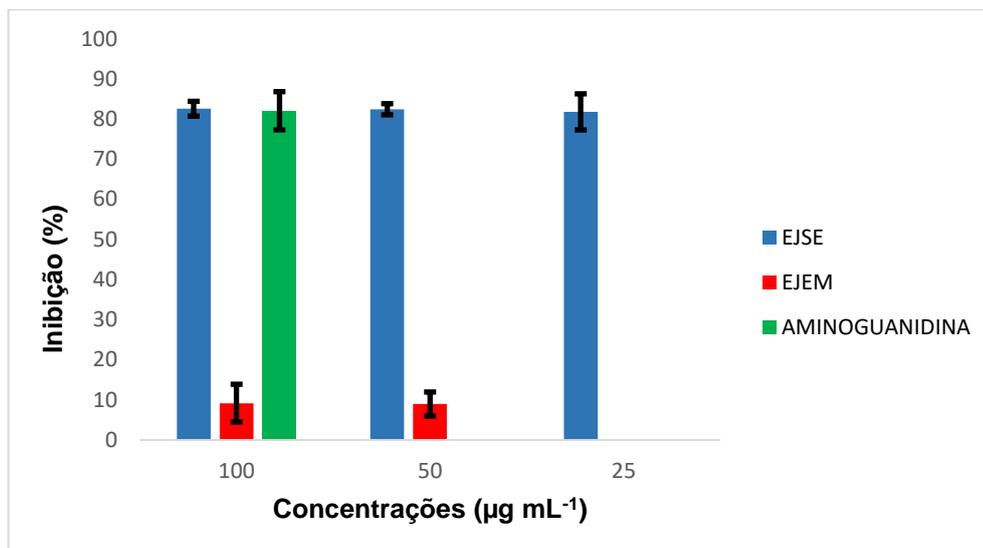
Figura 26 - Atividade antiglicante dos extratos de polpas de frutas em um sistema BSA-MG.



Fonte: AUTORA, 2018.

A figura 27 apresenta os resultados para os extratos de resíduo de jenipapo nas concentrações de 100, 50 e 25 µg mL⁻¹ e também os valores para o controle positivo (aminoguanidina, 100 µg mL⁻¹). O EJSE apresentou resultados excelentes inibindo cerca de $82,0 \pm 1,8\%$ nas três concentrações estudadas, apresentando inclusive o mesmo valor de inibição encontrado para a aminoguanidina, na mesma concentração (100 µg mL⁻¹). Já o EJEM apresentou valores de inibição de 9% para a maior concentração estudada e não apresentou atividade antiglicante na menor concentração estudada (25 µg mL⁻¹).

Figura 27 - Atividade antiglicante dos extratos de resíduos de jenipapo em um sistema BSA-MG.

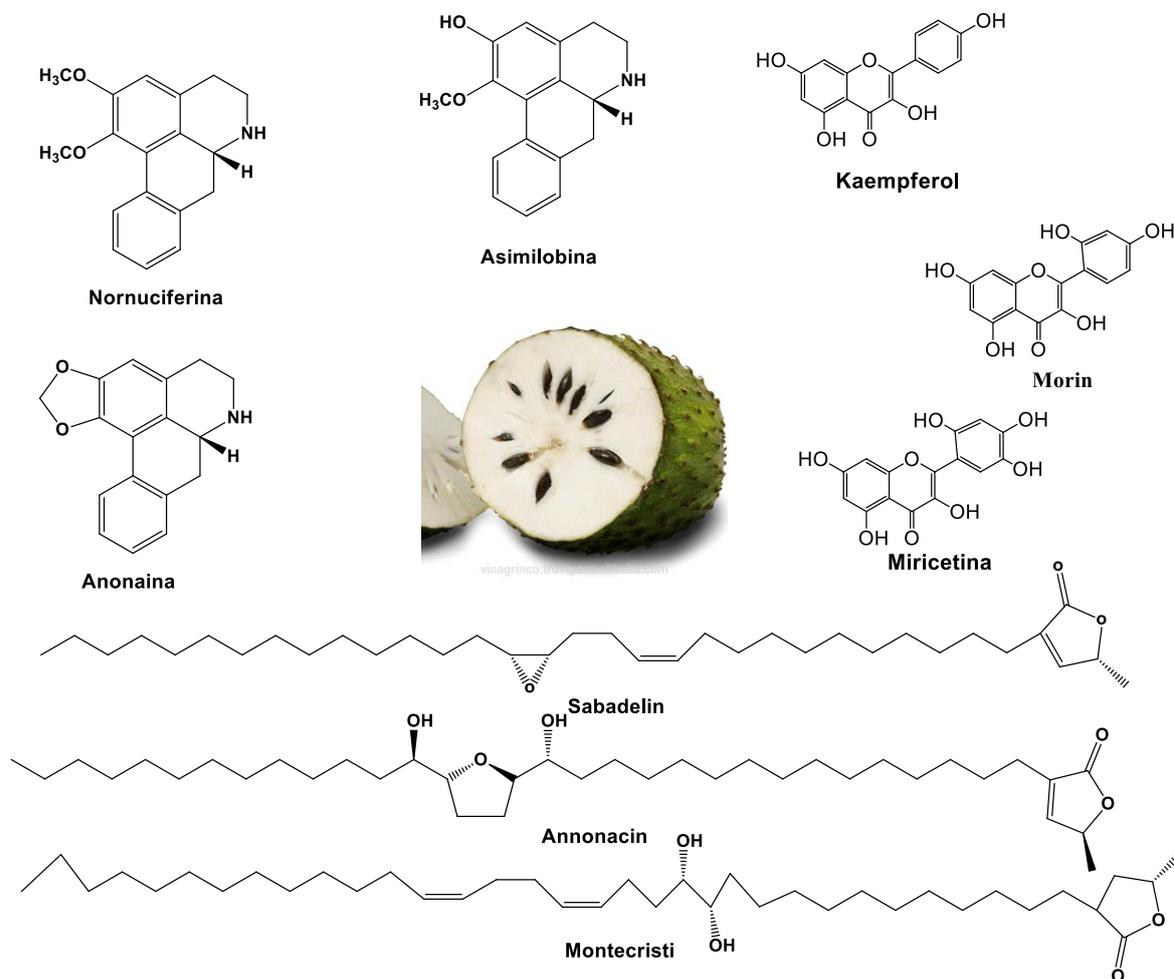


Fonte: AUTORA, 2018.

A composição química da graviola (*Annona muricata* L.) foi amplamente estudada. Os compostos predominantes são as acetogeninas, seguidas por alcalóides dos tipos aporfina, protoberberina, iminosugar e isoquinolina, fenóis e outros compostos. No fruto foram encontrados alcalóides como anonaina (aporfina), asimilobina (aporfina), nornuciferina (isoquinolina), acetogeninas como a annonacina, sabadelina, montecristina e flavonóides como o kaempferol, morina, miricetina (ALALI et al., 1999, HASRAT et al., 1997, CHAMPY et al., 2009, MATSUSHIGE et al., 2012, FOFANA et al., 2012).

A Figura 28 mostra as estruturas de algumas acetogeninas e alcalóides presentes na polpa da fruta de graviola.

Figura 28 - Estrutura de alguns alcalóides e acetogeninas presentes na polpa do fruto de graviola.



Fonte: AUTORA, 2018.

Os compostos presentes na graviola apresentam diversas atividades biológicas. Estudos relatam que os alcalóides poderiam induzir efeitos do tipo antidepressivo (Hasrat et al., 1997) e atividade citotóxica (Matsushige et al., 2012).

As acetogeninas são conhecidas por suas propriedades antitumorais, anticancerígenas, antimaláricas, pesticidas, entre outras. Porém, a literatura ainda não traz relatos de atividade antiglicante para esses compostos nem para a polpa de graviola. Dessa forma, podemos apenas sugerir que esses compostos podem estar contribuindo para o excelente resultado relatado neste trabalho para a graviola.

Além disso Sandoval e colaboradores, 2014 encontraram na polpa da fruta o kaempferol, que como já relatado anteriormente, age como um inibidor que previne a interação de AGEs com seus receptores celulares.

A polpa de cajá (*Spondias mombin* L.) possui teores de potássio, magnésio, fósforo e cobre, compostos fenólicos, vitamina C, antocianinas e alto teor de

carotenóides. A atividade antiglicante da polpa do cajá ainda não foi relatada na literatura e, pode-se sugerir que esses compostos podem estar relacionados ao seu potencial antiglicante.

Parengkuan e colaboradores (2013) estudaram diversas frutas (polpa e casca), dentre elas, algumas estudadas no presente trabalho, como maracujá, morango, abacaxi, mamão e manga e encontraram atividade antiglicante, com utilização de um sistema com glicose e albumina de soro humano (HSA). Embora as condições de extração utilizadas por esses pesquisadores sejam muito diferentes (amostras foram secas a 65 °C por 72 horas, em seguida moídas e extraídas com água destilada a 80 °C em banho-maria por uma hora) das utilizadas neste trabalho, esses resultados só confirmam o potencial antiglicante de frutas, onde os autores encontraram para as frutas maracujá, morango, abacaxi, mamão e manga, valores de inibição de 50% nas concentrações de 0,227, 0,288, 0,450, 0,727, 1,067 mg mL⁻¹ respectivamente.

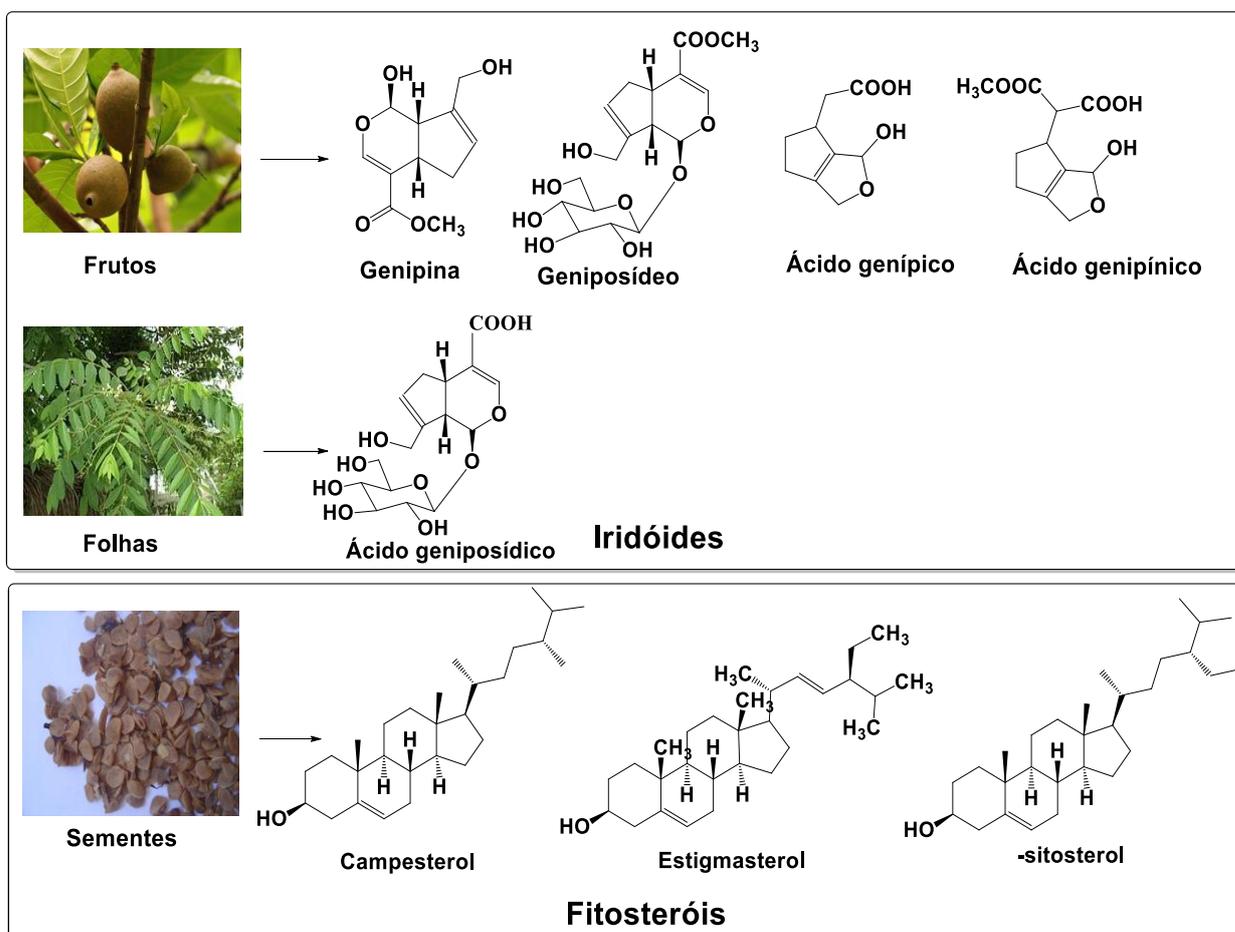
Outros autores estudaram a atividade antiglicante de frutas distintas às estudadas nesse trabalho e os resultados reportados são apresentados na Tabela 1. Na literatura, já houve registros de estudos envolvendo frutas, porém a determinação da atividade antiglicante pelo ensaio de inibição da glicação *in vitro* da albumina sérica bovina (BSA) de polpas de frutas industrializadas, é inédita, dando assim, um valor mais inovador ao trabalho.

A espécie *Genipa americana* L., popularmente conhecida como. “jenipapo” possui constituição química formada principalmente por iridóides.

No Brasil o primeiro iridóide isolado do fruto foi a genipina (Djerassi et al., 1960). Outros estudos mostraram a presença de outros iridóides como o ácido geniposídico (isolado das folhas) (Guarnaccia et al., 1972), o geniposídeo (Jensen, 1983), os ácidos genipínico e genípico (TALLENT, 1964) (isolado dos frutos) e outros. Nas sementes foram encontrados fitosteróis como o campesterol, estigmasterol e β -sitosterol (DA COSTA et al, 2010).

A Figura 29 apresenta alguns dos constituintes presentes em várias partes do jenipapo.

Figura 29 - Constituintes presentes em várias partes do jenipapo.



Fonte: AUTORA, 2018.

Os iridóides são conhecidos por apresentar diversas atividades biológicas como efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios e imunomoduladores, antivirais, hepatoprotetores e cardioprotetores. Propriedades anticancerígenas, antioxidantes, antimicrobianas, hipoglicemiantes, hipolipidêmicas, coleréticas, antiespasmódicas e purgativas também foram demonstradas (LI et al., 2005, GOMES; NOGUEIRA; MORAIS, 2011, TUNDIS et al., 2008).

A literatura não traz atividade antiglicante para resíduos de jenipapo nem para seus iridóides constituintes, porém outros iridóides já foram estudados quanto à sua atividade antiglicante (WEST et al., 2016), sugerindo que os bons resultados apresentados para o jenipapo nesse trabalho, podem ser devidos à presença desses iridóides, porém isto só poderia ser confirmado com estudos mais aprofundados.

Com relação aos fitosteróis presentes na semente, SHENG et al (2016) encontraram atividade antiglicante para o β -sitosterol em um modelo de BSA-frutose. Outro estudo demonstrou o efeito do β -sitosterol em ratos diabéticos, sendo revelado

que a administração deste composto leva a reduções na hemoglobina glicada, na glicose sérica e no óxido nítrico, com aumento concomitante nos níveis séricos de insulina (GUPTA et al 2011).

As frutas são ricas em carboidratos e em concentrações que variam de fruto para fruto. A frutose é o principal carboidrato encontrado em suas composições. Os açúcares presentes nas frutas podem servir de substrato para glicação, porém, um dos objetivos do presente estudo consistiu em avaliar a atividade antiglicante de polpas de frutas em condições que mimetizam o consumo humano, o que é pela primeira vez apresentado na literatura, e merece destaque o achado de que esses açúcares não foram capazes de anular a atividade antiglicante verificada para as diversas polpas de frutas testadas. Esses resultados apontam a presença de compostos com importante propriedade antiglicante em polpas de frutas e que merecem estudos futuros adicionais, a fim de caracterizá-los e identificar seus prováveis mecanismos de ação.

Através do estudo de atividade antioxidante para a aminoguanidina foi possível explicar porque determinadas frutas que apresentaram boa atividade antioxidante não foram bons antiglicantes, provavelmente os mecanismos pelo quais eles agem sejam distintos, ou seja um antioxidante pode agir como um antiglicante, mas nem sempre isto ocorre.

5.4 Avaliação da inibição da peroxidação lipídica

O poder dos antioxidantes na inibição da peroxidação de lipídios tem sido amplamente estudado. Dessa forma a capacidade antioxidante dos extratos foi avaliada frente à peroxidação lipídica através da utilização de um modelo de lipoperoxidação em membrana (lipossomas unilamelares de lecitina de soja) mediado pelo radical peroxila como descrito na seção 4.5.4.

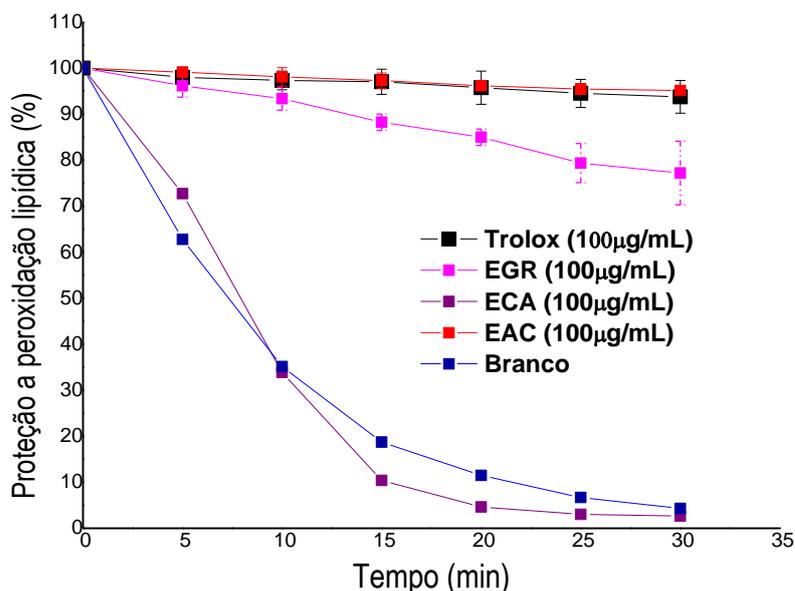
Os extratos LAC, EGR, ECA, EJSE, EJEM foram escolhidos para a avaliação dessa atividade lipídica, visto que os mesmos apresentaram os resultados mais promissores nos estudos de capacidades antioxidante e antiglicante.

A Figura 30 permite evidenciar a proteção contra a peroxidação lipídica em função do tempo, em comparação ao branco, representado por lipossoma + sonda C11-BODIPY^{581/591} + tampão + AAPH (-■-) e ao controle positivo, uma solução de trolox (100 µg mL⁻¹) em tampão (-■-).

Foi possível observar no branco, onde há ausência de antioxidantes, a ocorrência da peroxidação lipídica lipossomal induzida por AAPH, provocando a perda de fluorescência. Já o controle positivo, como já era esperado, inibiu a peroxidação lipídica, proporcionando cerca de 95% de proteção no final do experimento.

O extrato liofilizado de acerola (LAC) apresentou o mesmo perfil do controle positivo, na mesma concentração ($100 \mu\text{g mL}^{-1}$), apresentando excelente resultado com cerca de 95% de inibição durante os 30 min. Durante os primeiros 10 min, o extrato etanólico de graviola (EGR) também apresentou resultado semelhante ao controle positivo, apresentando cerca de 93% de proteção e ao final dos 30 min proporcionou cerca de 77% de proteção. O extrato etanólico de cajá (ECA) apresentou perfil semelhante ao do branco, apresentando inclusive menor inibição que o branco durante os 30 min, portanto, ineficiente em relação à proteção da membrana.

Figura 30 - Proteção contra a peroxidação lipídica para os extratos de polpas industrializadas.

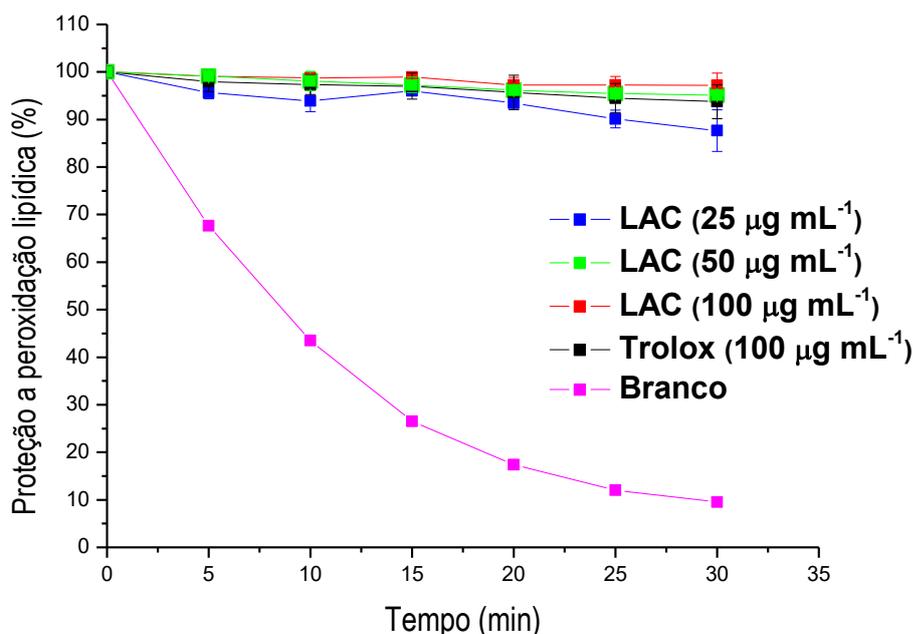


Fonte: AUTORA, 2018.

Diante do excelente resultado de inibição frente à peroxidação lipídica obtido para o LAC, foi realizado também o ensaio, variando a concentração desse extrato em 100, 50 e $25 \mu\text{g mL}^{-1}$ (Figura 31). Foi possível observar que na menor concentração estudada ($25 \mu\text{g mL}^{-1}$), o LAC ainda exibe uma ótima proteção frente à

peroxidação lipídica, cerca de 88% durante os 30 min, evidenciando mais ainda o potencial promissor para esse extrato.

Figura 31 - Potencial inibidor da peroxidação lipídica do LAC em diferentes concentrações.



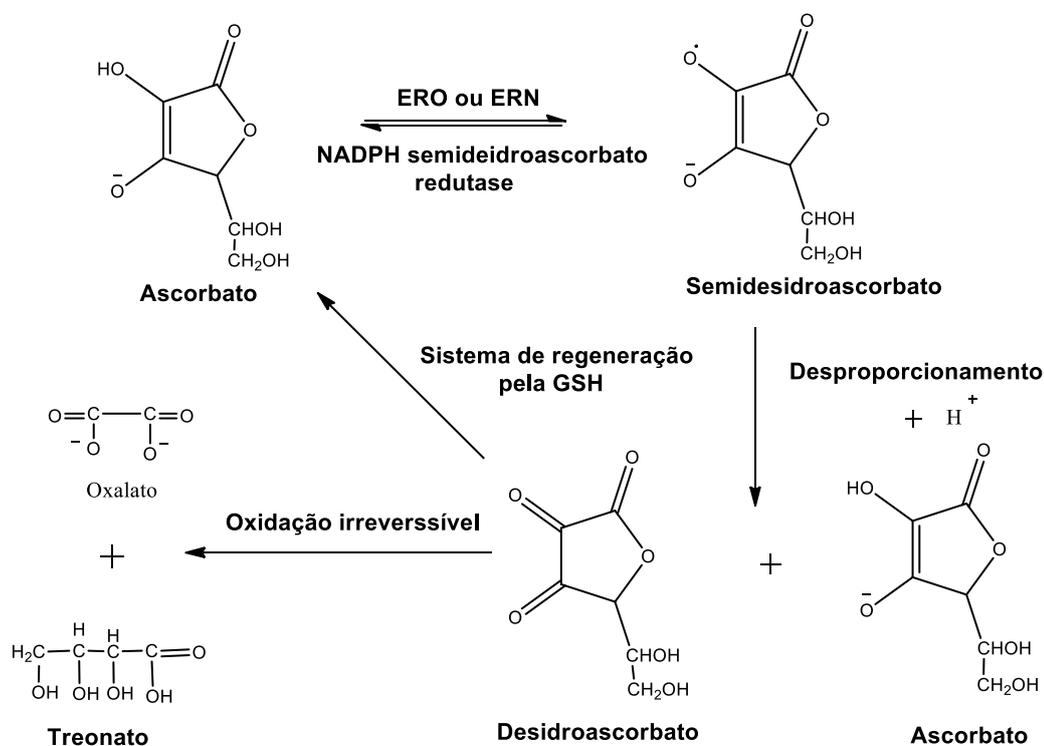
Fonte: AUTORA, 2018.

O potencial antioxidante da acerola pode ser explicado pelo alto teor de vitamina C presente nos frutos. Além disso a acerola é rica em compostos fenólicos, carotenóides, antocianinas e aminoácidos, principalmente, asparagina, alanina, prolina, ácido aspártico, serina e ácido γ -aminobutírico (GABA) (BELWAL et al, 2018).

A vitamina C é frequentemente encontrada no organismo na forma de ascorbato. Devido à sua alta solubilidade em água, ela é encontrada nos compartimentos aquosos dos tecidos orgânicos. O ascorbato exerce papéis metabólicos essenciais no organismo humano, agindo como agente redutor, reduzindo os metais de transição Fe^{3+} e Cu^{2+} , que estão presentes nos sítios ativos das enzimas ou nas formas livres no organismo. Devido ao fato de ser um bom agente redutor, o ascorbato pode ser oxidado pelas ERO e ERN que chegam ou são produzidas nos compartimentos aquosos dos tecidos orgânicos (BARREIROS et al., 2006).

A oxidação do ascorbato gera o radical semidesidroascorbato, que possui baixa reatividade. Esse radical pode reverter-se em ascorbato, ou duas moléculas dele podem sofrer desproporcionamento, formando uma molécula de desidroascorbato e regenerando uma molécula de ascorbato. O desidroascorbato pode se regenerar em ascorbato por meio de um sistema enzimático, ou ser oxidado irreversivelmente produzindo oxalato e treonato (Figura 32). Considerando-se que o ascorbato transforma as ERO e ERN, em espécies inofensivas e que seus derivados apresentam baixa reatividade, então, pode-se concluir que o mesmo atua como antioxidante *in vivo* (BARREIROS et al., 2006).

Figura 32 - Ciclo oxidativo do ascorbato.

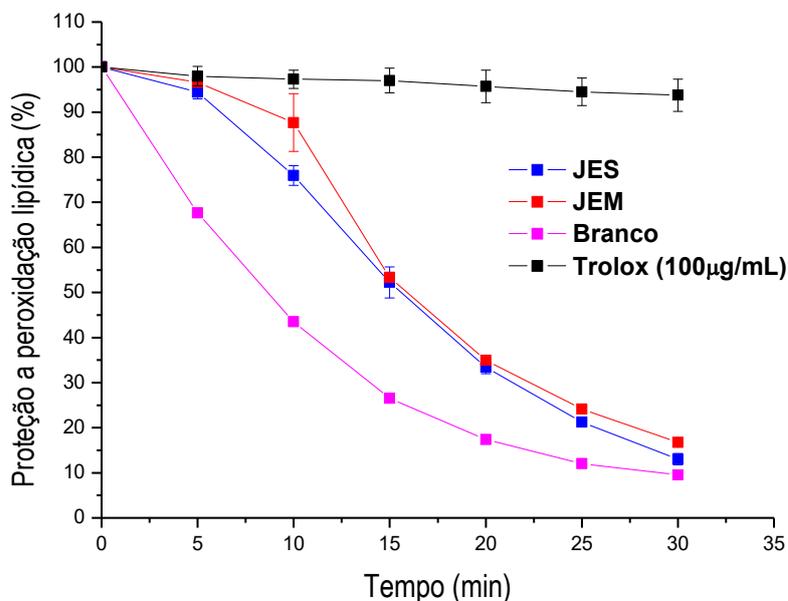


Fonte: BARREIROS et al.; 2006.

Os extratos obtidos das farinhas de jenipapo apresentaram perfil semelhante ao longo dos 30 min, (Figura 33), sendo que nos primeiros 10 min, o EJEM apresentou valores maiores que o EJES, protegendo cerca de 87% enquanto que o JES protegeu cerca de 76%. Em 15 min, os dois extratos proporcionaram cerca de 53% de proteção e ao final de 30 min o JEM e JES apresentaram valores de proteção semelhantes, sendo que o JEM apresentou valores um pouco maior 16% enquanto que o JES apresentou 13% de proteção. Esses resultados sugerem que os extratos de resíduos

de jenipapo conseguem proteger a membrana de forma considerável até determinado tempo e que o JEM demonstrou resultados um pouco melhores que o JES.

Figura 33 - Proteção contra a peroxidação lipídica dos resíduos de jenipapo.



Fonte: AUTORA, 2018.

OLIVEIRA et al (2009) estudaram extratos metanólicos em pó de resíduos industriais de acerola, maracujá e abacaxi, na concentração de $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$, e observaram que os extratos de acerola e maracujá promovem a proteção à membrana continuamente, durante os 30 min (cerca de 90%), mostrando-se mais potente de que o trolox nas três concentrações estudadas (1, 3 e 5 µM).

OLIVEIRA e colaboradores (2013) realizaram um estudo com extratos etanólicos da fibra de coco (amarelo, verde, gigante e híbrido), na concentração de 10 µg mL^{-1} e observaram que todos os extratos apresentaram proteção à membrana superior a 95%, durante os 30 min.

Os extratos etanólicos da casca, semente e polpa das frutas umbu, jenipapo e siriguela foram, também, estudados frente à peroxidação lipídica, na concentração de $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$. Os resultados mostram que os extratos de polpa do jenipapo e da casca e da semente de umbu proporcionaram mais de 95% de proteção da membrana por 15 min, enquanto que os extratos da casca e semente de siriguela protegeram a membrana em torno de 95% por mais de 30 min (OMENA et al., 2012).

6 CONCLUSÕES

Todos os extratos estudados apresentaram atividade antioxidante e grande parte deles apresentou atividade antiglicante. A polpa de acerola se mostrou mais promissora em relação à atividade antioxidante, porém apenas o extrato liofilizado apresentou atividade antiglicante. A polpa de cajá apresentou bons resultados antiglicantes para as duas formas de extração. Os extratos de polpas de frutas EGR e ECA e os de resíduos de jenipapo EJES e EJEM apresentaram os melhores resultados para atividade antiglicante. Foi possível observar também que o tipo de extração apresenta influência direta nas capacidades antioxidante e antiglicante, visto que os diferentes tipos de extrações realizadas com a mesma amostra apresentaram resultados distintos.

Esse estudo demonstrou que as polpas e resíduos de frutas podem ser fontes de compostos antioxidantes e antiglicantes, podendo ser utilizadas como coadjuvantes na manutenção da saúde, agindo na prevenção de distúrbios patológicos diversos. Também foi possível concluir que o consumo da forma *in natura*, por meio de sucos, pode ser uma fonte de compostos antiglicantes e antioxidantes, agregando valor nutracêutico e comercial a esses produtos.

Além disso os resultados obtidos para os extratos dos resíduos de jenipapo podem agregar valor ao que é descartado, podendo ser utilizado como farinhas alimentícias, trazendo benefícios para a saúde humana.

PERSPECTIVAS

- Avaliar a capacidade sequestradora de MG através de derivatização com OPD pelos extratos estudados via CLAE/UV-Vis;
- Identificar e quantificar os compostos presentes nos extratos estudados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).
- Realizar o ensaio para formação dos produtos de glicação avançada, utilizando açúcares (glicose, frutose) e compostos dicarbonílicos (glioxal e MG), acoplados ao sistema de geração de radicais livres hipoxantina/xantina oxidase.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, S.; AKHTER, F.; SHAHAB, U.; RAFI, Z.; KHAN, M. S.; NABI, R.; & ASHRAF, J. M. Do all roads lead to the Rome? The glycation perspective!. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, 2017.
- ALALI, F. Q.; LIU, X. X.; & MCLAUGHLIN, J. L. Annonaceous acetogenins: recent progress. **Journal of Natural products**, v. 62, n. 3, p. 504-540, 1999.
- ALAMIR, I.; NIQUET-LERIDON, C.; JACOLOT, P.; RODRIGUEZ, C.; OROSCO, M.; ANTON, P. M.; & TESSIER, F. J. Digestibility of extruded proteins and metabolic transit of N ϵ -carboxymethyllysine in rats. **Amino Acids**, v. 44, n. 6, p. 1441-1449, 2013.
- AL-QATTAN, K. K.; MANSOUR, M. H.; THOMSON, M.; & ALI, M. Garlic decreases liver and kidney receptor for advanced glycation end products expression in experimental diabetes. **Pathophysiology**, v. 23, n. 2, p. 135-145, 2016.
- AN, X.; LEE, S. G.; KANG, H.; HEO, H. J.; CHO, Y. S.; & KIM, D. O. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Various Cultivars of Kiwi Berry (*Actinidia arguta*) on Lipopolysaccharide-Stimulated RAW 264.7 Cells. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 26, n. 8, p. 1367-1374, 2016.
- ARKHIPOV, A.; SIRDAARTA, J.; RAYAN, P.; MCDONNELL, P. A.; COCK, I. E. An examination of the antibacterial, antifungal, anti-Giardial and anticancer properties of *Kigelia africana* fruit extracts. **Pharmacognosy Communications**, v. 4, n. 3, p. 62, 2014.
- BARBOSA, J. H. P.; SOUZA, I. T.; SANTANA, A. E. G.; GOULART, M. O. F. Adeterminação dos produtos avançados de glicação (AGEs) e de lipoxidação (ALEs) em alimentos e em sistemas biológicos: avanços, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 5, n. 39, p. 1-13, 2016.
- BARBOSA, J. H.; OLIVEIRA, S. L.; & SEARA, L. T. The role of advanced glycation end-products (AGEs) in the development of vascular diabetic complications. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 940-950, 2008.
- BELWAL, T.; DEVKOTA, H. P.; HASSAN, H. A.; AHLUWALIA, S.; RAMADAN, M. F.; MOCAN, A.; & ATANASOV, A. G. Phytopharmacology of Acerola (*Malpighia* spp.) and its potential as functional food. **Trends in Food Science & Technology**, 2018.
- BELWAL, T.; DEVKOTA, H. P.; HASSAN, H. A.; AHLUWALIA, S.; RAMADAN, M. F.; MOCAN, A.; & ATANASOV, A. G. (2018). Phytopharmacology of Acerola (*Malpighia* spp.) and its potential as functional food. **Trends in Food Science & Technology**, 74, 99–106.
- BHUTKAR, M. A.; & BHISE, S. B. Studies on antiglycation potential of some traditional antidiabetic plants. **Asian J Plant Sci Res**, v. 3, n. 6, p. 60-63, 2013.

BIWORO, A.; TANJUNG, E.; ISKANDAR, K.; & SUHARTONO, E. Antidiabetic and Antioxidant Activity of Jackfruit (*Artocarpus Heterophyllus*) Extract. **Journal of Medical and Bioengineering**, v. 4, n. 4, 2015.

BYUN, K.; YOO, Y.; SON, M.; LEE, J.; JEONG, G. B.; PARK, Y. M.; ... & LEE, B. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 177, p. 44-55, 2017.

CHAMPY, P.; GUÉRINEAU, V.; & LAPRÉVOTE, O. MALDI-TOF MS profiling of annonaceous acetogenins in *Annona muricata* products for human consumption. **Molecules**, v. 14, n. 12, p. 5235-5246, 2009.

CHEN, X.; GUO, C.; & KONG, J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Neural Regeneration Research**, v. 7, n. 5, p. 376, 2012.

COSTA, D. O.; CARDOSO, G. R.; SILVA, G. M. V. A evolução do setor produtivo e comercialização de polpa de fruta no brejo paraibano: estudo de caso na coaprodes. In: **encontro nacional de engenharia de produção**, 33, Salvador, BA, 2013.

DA COSTA, P. A.; BALLLUS, C. A.; TEIXEIRA-FILHO, J.; GODOY, H. T. Phtosterols and tocopherolls contente of pulps and nuts of Brazilian fruits. **Food Research International**, v. 43, n. 6, p. 1603-1606, 2010.

DJERASSI, C.; GRAY, J. D.; KINCL, F. A. Naturally occurring oxygen heterocyclies: isolation and characterization of genipin. **J Org Chem**, v. 25, p. 2174-2177, 1960.

DRUMMEN, G. P. C. et al. C11-Bodipy^{581/591}, an oxidation-sensitive fluorescent lipidperoxidation probe: (micro)spectroscopic characterization and validation of methodology. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 33, n. 4, p. 473-490, 2002.

ELOSTA, A.; GHOUS, T.; & AHMED, N. Natural products as anti-glycation agents: possible therapeutic potential for diabetic complications. **Current Diabetes Reviews**, v. 8, n. 2, p. 92-108, 2012.

FERREIRA F. R. **Emprego de técnicas avançadas em estudos bioeletroquímicos de substâncias de interesse biológico**. 2013. Tese de doutorado, Universidade Federal de Alagoas. Alagoas, Instituto de Química e Biotecnologia, 2013

FERRETTI, G.; NERI, D.; & BACCHETTI, T. Effect of Italian sour cherry (*Prunus cerasus* L.) On the formation of advanced glycation end products and lipid peroxidation. **Food and Nutrition Sciences**, v. 5, n. 16, p. 1568, 2014.

FOFANA, S.; KEITA, A.; BALDE, S.; ZIYAEV, R.; & ARIPOVA, S. F. Alkaloids from leaves of *Annona muricata*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 48, n. 4, p. 714-714, 2012.

GOMES, S. V. F.; NOGUEIRA, P. C. L.; MORAES, V. R. S. Aspectos químicos e biológicos do gênero *Lippia* enfatizando *Lippia gracilis* Schauer. *Ecletica Química*, São Paulo, v.36, n.1, 2011.

- GUARNACCIA, R.; MADYASTHA, K. M.; TEGTMEYER, E.; COSCIA, C. J. Geniposidic acid, an iridoid glucoside from *Genipa americana*. **Tetrahedron Lett**, v. 50, p. 5125-5127, 1972.
- GUILBAUD, A.; NIQUET-LERIDON, C.; BOULANGER, E.; & TESSIER, F. J. How can diet affect the accumulation of advanced glycation end-products in the human body?. **Foods**, v. 5, n. 4, p. 84, 2016.
- GUPTA R, SHARMA A. K, DOBHAL M. P, SHARMA M. C, GUPTA R. S. Antidiabetic and antioxidant potential of beta-sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia. **Diabetes**. 2011;3:29-37
- HASRAT, J. A.; DE BRUYNE, T.; DE BACKER, J. P.; VAUQUELIN, G.; & VLIETINCK, A. J. Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HT_{1A} receptor agonists in rats: unexploited antidepressive (lead) products. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 49, n. 11, p. 1145-1149, 1997.
- HODGE, J. E. Dehydrated foods, Chemistry of Browning Reactions in Model Systems. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 1, n. 15, p. 928–943, 1953.
- IKAWA, M.; SCHAPER, T. D.; DOLLARD, C. A.; SASNER, J. J. Utilization of FolinCiocalteu phenol reagent for the detection of certain nitrogen compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 51, n. 7, p. 1811-1815, 2003.
- INFANTE. J.; ROSALEN, P.L.; LAZARINI, J.G.; FRANCHIN, M.; ALENCAR, S.M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Unexplored Brazilian Native Fruits. **PLoS ONE**. v.11, n.4,2016.
- JARIYAPAMORNKOON, N.; YIBCHOK-ANUN, S.; & ADISAKWATTANA, S. Inhibition of advanced glycation end products by red grape skin extract and its antioxidant activity. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, n. 1, p. 171, 2013.
- JENSEN, S. R. Iridoids in *Rothmannia globosa*. **Phytochemistry**, v. 22, p. 1761-1765, 1983.
- KAEWNARIN, K.; NIAMSUP, H.; SHANK, L.; & RAKARIYATHAM, N. Antioxidant and antiglycation activities of some edible and medicinal plants. **Chiang Mai J. Sci**, v. 41, n. 1, p. 105-116, 2014.
- KANDARAKIS, S. A.; PIPERI, C.; TOPOUZIS, F.; & PAPAVALASSILIOU, A. G. Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 42, p. 85-102, 2014.
- KHALEK, M. A.; KHATUN, Z.; HABIB, M. R.; & KARIM, M. R. Antitumor activity of *Manilkara zapota* (L.) fruits against Ehrlich ascites carcinoma in mice. **Biologija**, v. 61, n. 3-4, 2015.

KIM, C. S.; PARK, S.; & KIM, J. The role of glycation in the pathogenesis of aging and its prevention through herbal products and physical exercise. **Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry**, v. 21, n. 3, p. 55, 2017.

KRAUTWALD, M.; & MÜNCH, G. Gerald. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins—A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease?. **Experimental Gerontology**, v. 45, n. 10, p. 744-751, 2010.

LEE, Y.; HONG, C. O.; NAM, M. H.; KIM, J. H.; MA, Y.; KIM, Y. B.; & LEE, K. W. Antioxidant and glycation inhibitory activities of gold kiwifruit, *Actinidia chinensis*. **Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry**, v. 54, n. 3, p. 460-467, 2011.

LEE, Y.; HONG, C. O.; NAM, M. H.; KIM, J. H.; MA, Y.; KIM, Y. B.; & LEE, K. W. Antioxidant and glycation inhibitory activities of gold kiwifruit, *Actinidia chinensis*. **Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry**, v. 54, n. 3, p. 460-467, 2011.

Li, D. Q.; Li, Y.; Liu, Y.; Bao, Y. M.; Hu, B.; & An, L. J. Catalpol prevents the loss of CA1 hippocampal neurons and reduces working errors in gerbils after ischemia-reperfusion injury. **Toxicol**, v. 46, n. 8, p. 845-851, 2005.

LIN, J. A.; WU, C. H.; LU, C. C.; HSIA, S. M.; & YEN, G. C. Glycative stress from advanced glycation end products (AGEs) and dicarbonyls: An emerging biological factor in cancer onset and progression. **Molecular nutrition & food research**, 2016.

MACDONALD, M. L.; MURRAY, I. V. J.; AXELSEN, P. H. Mass spectrometric analysis demonstrates that BODIPY 581/591 C11 overestimates and inhibits oxidative lipid damage. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 42, p. 1392-1397, 2007.

MATAFOME P., RODRIGUES, T.; SENA, C.; SEIC, R. Methylglyoxal in Metabolic Disorders: Facts, Myths, and Promises. **Medicinal Research Reviews**, v. 37, p. 368–403, 2017.

MATSUSHIGE, A.; KOTAKE, Y.; MATSUNAMI, K.; OTSUKA, H.; OHTA, S.; & TAKEDA, Y. Annonamine, a new aporphine alkaloid from the leaves of *Annona muricata*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 60, n. 2, p. 257-259, 2012.

MELO, I. S. V., DOS SANTOS, A. F., DE LEMOS, T. L. G., GOULART, M. O. F., & SANTANA, A. E. G. Oncocalyxone a functions as an anti-glycation agent in vitro. **PLOS ONE**, v.10, n. 6, p. 1–8, 2015.

MORALES-SOTO, A.; GARCÍA-SALAS, P.; RODRÍGUEZ-PÉREZ, C.; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, C.; CÁDIZ-GURREA, M. L.; SEGURA-CARRETERO, A.; & FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, A. Antioxidant capacity of 44 cultivars of fruits and vegetables grown in Andalusia (Spain). **Food Research International**, v. 58, p. 35-46, 2014.

NAGAI, R.; MURRAY, D. B.; METZ, T. O. & BAYNES, J. W. Chelation: A fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications. **Diabetes**, v. 61, n. 3, p. 549-559, 2012.

NAMIKI, M.; TATEKI, H. A new mechanism of the Maillard reaction involving sugar fragmentation and free radical formation, p. 21-46, 1983.

Náthia-Neves, G.; & Meireles, M. A. A. Genipap: A New Perspective on Natural Colorants for the Food Industry. *Food and Public Health*, v. 8, n. 1, p. 21-33, 2018.

NIKOLAEVA-GLOMB, L.; MUKOVA, L.; NIKOLOVA, N.; BADJAKOV, I.; DLNCHEVA, I.; KONDAKOVA, V.; DOUMANOVA, L.; GALABOV, A.S.

NURSTEN, H.; *The Maillard reaction: chemistry, biochemistry, and implications*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2005.

OLIVEIRA, A. C.; VALENTIM, I. B.; SILVA, C. A.; BECHARA, E. J. H.; BARROS, M. P. B.; MANO, C. M.; GOULART, M.O.F. Total phenolic content and free radical scavenging activities of methanolic extract powders of tropical fruit residues. **Food Chemistry**, v. 115, p. 469-475, 2009.

OMENA, C. M. B.; VALENTIM, I. B.; GUEDES, G. S.; RABELO, L.A.; MANO, C. M.; BECHARA, E. J. H.; SAWAYA, A. C. H. F.; TREVISAN, M. T. S.; COSTA, J. G.; FERREIRA, R. C. S.; SANTANA, A. E. G.; GOULART, M.O. F. Antioxidant, anti-acetylcholinesterase and cytotoxic activities of ethanol extracts of peel, pulp and seeds of exotic Brazilian fruits Antioxidant, anti-acetylcholinesterase and cytotoxic activities in fruits. **Food Research International**, v.49, p. 334-344, 2012.

OTT, C.; JACOBS, K.; HAUCKE, E.; NAVARRETE SANTOS, A.; GRUNE, T. AND SIMM, A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox Biology**, v. 2, p. 411-429, 2014.

PARENGKUAN, L.; YAGI, M.; MATSUSHIMA, M.; OGURA, M.; HAMADA, U.; & YONEI, Y. Anti-glycation activity of various fruits. **skin**, v. 1, p. 4, 2013.

PAZ, M.; GULLON, P.; BARROSO, M. F.; CARVALHO, A.P.; DOMINGUES, V. F.; GOMES, A. M.; BECKER, H.; LONGHINOTTI, E.; DELERUE-MATOS, C. Brazilian fruit pulps as functional foods and additives: Evaluation of bioactive compounds. **Food Chemistry**, Vol 172, Pp. 462-468, 2015.

PHULL, A. R.; NASIR, B.; UL HAQ, I.; & KIM, S. J. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. **Chemico-biological interactions**, 2017.

QUEISSER, M. A.; YAO, D.; GEISLER, S.; HAMMES, H. P.; LOCHNIT, G.; SCHLEICHER, E. D.; ... & PREISSNER, K. T. **Diabetes**, v. 59, n. 3, p. 670-678, 2010.

RAHMAN, M. M.; DAS, R.; HOQUE, M. M.; & ZZAMAN, W. Effect of freeze drying on antioxidant activity and phenolic contents of Mango (*Mangifera indica*). **International Food Research Journal**, v. 22, n. 2, p. 613-617, 2015.

RAMKISSOON, J. S.; MAHOMOODALLY, M. F.; SUBRATTY, A. H.; & AHMED, N. Inhibition of glucose-and fructose-mediated protein glycation by infusions and ethanolic extracts of ten culinary herbs and spices. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 6, n. 6, p. 492-500, 2016.

REED, T. T. Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 7, p. 1302-1319, 2011.

SADOWSKA-BARTOSZ, I.; & BARTOSZ, G. Effect of glycation inhibitors on aging and age-related diseases. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 160, p. 1-18, 2016.

SANDOVAL, L.; ETTIENE, G.; FUENMAYOR, M. HPLC determination of flavonoids in fruits of soursop (*Annona muricata* L.) from different plants **Rev. Fac. Agron.**, V. 1, pp. 785-800, 2014

SARASWAT, M.; SURYANARAYANA, P.; REDDY, P. Y.; PATIL, M. A.; BALAKRISHNA, N.; & REDDY, G. B. Antiglycating potential of *Zingiber officinalis* and delay of diabetic cataract in rats. **Molecular Vision**, v. 16, p. 1525, 2010.

SAYYED, F. J.; WADKAR, G. H. Studies on in-vitro hypoglycemic effects of root bark of *Caesalpinia bonducella*. In: **Annales Pharmaceutiques francaises**. v. 76, n. 1, p. 44-49, 2017.

SEBRAE – Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas – Como montar uma fabrica de polpa de frutas. Disponível em <<http://www.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/ideias/como-montar-uma-fabrica-de-polpa-de-frutas,09287a51b9105410VgnVCM1000003b74010aRCRD>> Acesso em: 16 fevereiro 2018.

SEMCHYSHYN, H. Reactive carbonyl species *in vivo*: Geration and dual biological effects. **The Scientific Word Journal**, v. 2014, 10 pag.

SEMCHYSHYN, H.; LUSHCHAK, I. Interplay Between Oxidative and Carbonyl Stresses : Molecular Mechanisms , Biological Effects and Therapeutic Strategies of Protection. **Oxidative Stress - Molecular Mechanisms and Biological Effects**, p. 15–45, 2012.

SHENG, Z.; DAI, H.; PAN, S.; AI, B.; ZHENG, L.; ZHENG, X.; XU, Z. Phytosterols in banana (*Musa spp.*) flower inhibit α -glucosidase and α -amylase hydrolyses and glycation reaction. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 52, n. 1, p. 171-179, 2016.

SIES, H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, v. 4, p. 180–183, 2015.

SIES, H., BERNDT, C., & JONES, D. P. Oxidative stress. **Annual review of biochemistry**, v. 86, p. 715-748, 2017.

SIMM, A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease. **Journal of proteomics**, v. 92, p. 248-259, 2013.

SORO-PAAVONEN A, ZHANG WZ, VENARDOS K, COUGHLAN MT, HARRIS E, TONG DC, BRASACCHIO D, PAAVONEN K, CHIN-DUSTING J, COOPER ME, KAYE D, THOMAS MC, FORBES JM. Advanced glycation end-products induce vascular dysfunction via resistance to nitric oxide and suppression of endothelial nitric oxide synthase. **Journal of Hypertension**, v. 28, n. 4, p. 780-788, 2010.

SOUZA, L.C. D.; OLIVEIRA, A. C.; GOULART, M. O. F.; VASCONCELOS, S. M. L. Intake and variation coefficient of a diet with antioxidant vitamins by a population with hypertension under oxidative stress. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.=J. Brazilian Soc. Food Nutr.**; São Paulo, Sp, v.34, nº 2, p. 11-26, ago. 2009.

SUANTAWEE, T.; WESARACHANON, K.; ANANTSUPHASAK, K.; DAENPHETPLOY, T.; THIEN-NGERN, S.; THILAVECH, T.; ... & ADISAKWATTANA, S. Protein glycation inhibitory activity and antioxidant capacity of clove extract. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 6, p. 3843-3850, 2015.

TAGHAVI, F.; HABIBI-REZAEI, M.; AMANI, M.; SABOURY, A. A.; & MOOSAVI-MOVAHEDI, A. A. The status of glycation in protein aggregation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 100, p. 67-74, 2017.

TALLENT, W.H. Two new antibiotic cyclopentanoid monoterpenes of plant origin. **Tetrahedron**, v. 20, n. 7, p. 1781-7, 1964.

Tundis, R.; Loizzo, M. R.; Menichini, F.; Statti, G. A.; & Menichini, F. Biological and pharmacological activities of iridoids: recent developments. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 8, n. 4, p. 399-420, 2008.

TUPE, R. S.; KHAIRE, A. A.; KEMSE, N. G.; & SHAIKH, S. A. Inhibition of albumin glycation by Indian culinary plants extracts. **Current Topics in Nutraceuticals Research**, v. 11, n. 3, p. 75, 2013.

URIBARRI, J.; DEL CASTILLO, M. D.; DE LA MAZA, M. P.; FILIP, R.; GUGLIUCCI, A.; LUEVANO-CONTRERAS, C.; ... & PORTERO-OTIN, M. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 4, p. 461-473, 2015.

VICENTE MIRANDA, H.; EL-AGNAF, O.; OUTEIRO, T. F. Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. **Movement Disorders**, 2016.

VISTOLI, G.; DE MADDIS, D.; CIPAK, A.; ZARKOVIC, N.; CARINI, M.; & ALDINI, G. 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.

VLASSARA, H.; CAI, W.; TRIPP, E.; PYZIK, R.; YEE, K.; GOLDBERG, L.; TANSMAN, L.; CHEN, X.; MANI, V.; FAYAD, Z.A. Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: A randomised controlled trial. **Diabetologia** 2016, 59, 2181–2192

WANG, H. Development of fluorescent and luminescent probes for reactive oxygen species. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 85, p. 181–202, 2016.

WANG, W.; YAGIZ, Y.; BURAN, T. J.; NUNES, C. N.; GU, L. Phytochemicals from berries and grapes inhibited the formation of advanced glycation end-products by scavenging reactive carbonyls. **Food Research International**, v. 44, p. 2666-2673, 2011.

WAUTIER, M. P.; GUILLAUSSEAU, P. J.; & WAUTIER, J. L. Activation of the receptor for advanced glycation end products and consequences on health. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2016.

West, B. J.; Deng, S.; Uwaya, A.; Isami, F.; Abe, Y.; Yamagishi, S. I.; & Jensen, C. J. **Glycoconjugate journal**, v. 33, n. 4, p. 671-681, 2016.

WOLFF, S. P.; DEAN, R. T. GLUCOSE autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem. J.*; v. 247, p. 243-250, 1987.

WOLFF, S.P.; CRABBE, M.J.C.; THORNALLEY, P.J. The autoxidation of glyceraldehydes and other simple monosaccharides. **Experientia**, v. 40, p. 244–246, 1984.

WU, C. H.; HUANG, S. M.; LIN, J. A.; & YEN, G. C. Inhibition of advanced glycation endproduct formation by foodstuffs. **Food & Function**, v. 2, n. 5, p. 224-234, 2011.

XAVIER, J. D. A. Estresse carbonílico: avaliação in vitro de efeitos pró- e antiglicantes de adoçantes não nutritivos e de extratos vegetais Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas. Maceió, p. 91. 2018.

XAVIER, J. D. A.; VALENTIM, I. B.; CAMATARI, F. O.; DE ALMEIDA, A. M.; GOULART, H. F.; FERRO, J. N. D. S.; GOULART, M. O. F. Polyphenol profile by UHPLC-MS/MS, anti-glycation, antioxidant and cytotoxic activities of several samples of propolis from the northeastern semi-arid region of Brazil. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1884-1893, 2017.

XIAO, J. B.; HOGGER, P. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 23-38, 2015.

XUE, M.; WEICKERT, M. O.; QURESHI, S.; KANDALA, N. B.; ANWAR, A.; WALDRON, M.; RABBANI, N. Improved glycemic control and vascular function in overweight and obese subjects by glyoxalase 1 inducer formulation. **Diabetes**, p. db160153, 2016.

YEH, W. J.; HSIA, S. M.; LEE, W. H.; & WU, C. H. Polyphenols with antiglycation activity and mechanisms of action: A review of recent findings. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, n. 1, p. 84-92, 2017.

ZIELINSKI, A. A. F.; ÁVILA, S.; ITO, V.; NOGUEIRA, A.; WOSIACKI, G.; & HAMINIUK, C. W. I. The association between chromaticity, phenolics, carotenoids, and *in vitro* antioxidant activity of frozen fruit pulp in Brazil: an application of chemometrics. **Journal of Food Science**, v. 79, n. 4, 2014.

ZULUETA, A.; ESTEVE, M. J.; FRÍGOLA, A. ORAC and TEAC assays comparison to measure the antioxidant capacity of food products. **Food Chemistry**, v. 114, p. 310-316, 2009.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIDADE DE DISSERTAÇÃO, TESE, TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO, ESPECIALIZAÇÃO OU MEMORIAL ACADÊMICO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS (RIUFAL)

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo ao Repositório Institucional da Universidade Federal de Alagoas (RIUFAL) a disponibilizar, através do site <http://www.repositorio.ufal.br>, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei n. 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, conforme permissões assinaladas, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção de científica brasileira, a partir desta data.

1 Identificação do material bibliográfico

<input type="checkbox"/>	Dissertação + Produto Educacional
<input checked="" type="checkbox"/>	Dissertação
<input type="checkbox"/>	Tese
<input type="checkbox"/>	Trabalho de Conclusão de Curso
<input type="checkbox"/>	Especializações
<input type="checkbox"/>	Memorial Acadêmico

2 Identificação da Dissertação, Tese, TCC, Especialização ou Memorial Acadêmico

Autor:	JESSIKA LANE DOS SANTOS BISPO
Lattes	http://lattes.cnpq.br/5160388353621681
Lattes Atualizado:	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
Orientador(a):	MARÍLIA OLIVEIRA FONSECA GOULART
Coorientador(a):	JÚNIA HELENA PORTO BARBOSA

Membros da Banca:

1º Membro	JADRIANE DE ALMEIDA XAVIER
2º Membro	JOSUÉ CARINHANHA CALDAS SANTOS
3º Membro	IARA BARROS VALENTIM
4º Membro	THAISSA LÚCIO SILVA
5º Membro	

Data da Defesa:	12/09/2018
Titulação: Doutor / Mestre em:	QUÍMICA

Título da Dissertação, Tese, TCC, Especialização ou Memorial Acadêmico no idioma original:

BIOPROSPECÇÃO DE ATIVIDADES ANTIGLICANTE E ANTIOXIDANTE DE POLPAS DE FRUTAS INDUSTRIALIZADAS
--

Palavras-chave no idioma original:

Glicação. Antiglicante. Antioxidante. AGEs. Albumina de soro bovina. Jenipapo. Frutas tropicais

Título da Dissertação, Tese, TCC, Especialização ou Memorial Acadêmico em outro idioma (especifique):

Palavras-chave em outro idioma (especifique):

Glycation. Antiglycation. AGEs. Bovine serum albumin. Genipap. Tropical fruits

Programa de Defesa:

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA –PPGQB

Área de conhecimento - CNPq:

QUÍMICA ORGÂNICA

3 Agência de Fomento:

CNPq

4 Informação de acesso ao documento

Liberação para publicação	<input checked="" type="checkbox"/>	Total	<input type="checkbox"/>	Parcial
---------------------------	-------------------------------------	-------	--------------------------	---------

Em caso de liberação parcial, especifique os arquivos restritos:

A restrição (parcial ou total) poderá ser mantida por até um ano a partir da data de autorização da publicação. A extensão deste prazo requer justificativa junto ao RIUFAL. O resumo e os metadados (elementos referenciais) ficarão sempre disponibilizados.

5 Endereço do Autor para contato:

Logradouro:	RUA 56		
Nº: 53	Compl.:	CEP:57041411	
Cidade: MACEIÓ		Estado: AL	
Tel.(s): 988054128			
E-mail:jessikalanebispo@gmail.com			
Data: 23/02/2019			

Jessika Lane dos Santos Bispo

Assinatura do Autor

RIUFAL
Repositório Institucional da Ufal