

## ESTUDO DA REATIVIDADE DE ORGANOCALCOGÊNIOS E DERIVADOS COM TIÓIS E ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

Mayara Silva Salvador<sup>1</sup>; Bruno Jusevicius Arouche Alves Ferreira<sup>2</sup>; Rodrigo Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha<sup>3</sup>; Tiago Rodrigues<sup>4</sup>

Estudante do Curso de Biologia, UMC; e-mail: may\_silva\_salvador@hotmail.com<sup>1</sup>

Mestrando em Biotecnologia, UMC; e-mail: bruno.jusevicius@gmail.com<sup>2</sup>

Professor da Universidade Federal do ABC; e-mail: tiago.rodrigues@ufabc.edu.br<sup>3</sup>

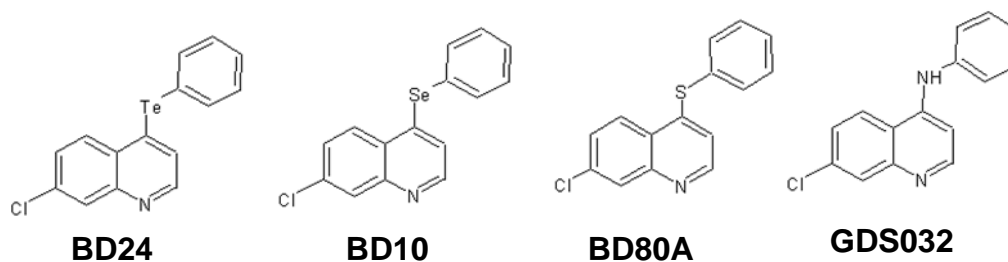
Professor da Universidade Federal do ABC; e-mail: rodrigo.cunha@ufabc.edu.br<sup>4</sup>

Área de conhecimento: Metabolismo e Bioenergética

Palavras-chaves: Organocalcogênios, pKa, reatividade.

### INTRODUÇÃO

Compostos calcogênios são compostos não-metálicos, pertencentes ao grupo 16 da tabela periódica, e dentro deste grupo estão o selênio e telúrio, elementos que têm sido grandes geradores de resultados no cenário terapêutico atual, devido a sua grande importância no organismo, e a sua pré-disposição como agentes antitumorais. (FICHER, 2001; IBRAHIM et al., 2012). Selênio tem sido o composto mais estudado, desde a descoberta da sua ação celular que pode induzir a apoptose e inibir o crescimento celular, sendo assim, estudado como forma de prevenir e até combater células cancerígenas no organismo, porém, sendo uma descoberta relativamente nova, compostos que contêm selênio em sua estrutura têm sido alvo de grandes estudos, para provar sua real atividade *in vitro* e principalmente *in vivo*, porém, tal atividade de substâncias contendo selênio pode variar de acordo com a estrutura a qual se encontram (SENG et al., 2012; WATSON et al., 1986; IP et al., 1991; ZHONG & OBERLEY, 2001). Já o telúrio, ainda tem sido considerado um composto novo e não se sabe se possui função no organismo, mas, apresenta ação semelhante ao selênio, sendo assim, um composto estudado junto ao selênio, gerando resultados comparativos, analisando a real ação de tais compostos. (COMASSETO, 1992; SENNG et al., 2012). A atividade biológica de compostos contendo telúrio e selênio, chamados genericamente de organocalcogênios, parece estar associada à interação entre estes e resíduos tiólicos, resultando em diversas alterações moleculares. Um dos mecanismos sugeridos envolve a formação de ligações covalentes entre o composto e grupos tiólicos de cisteínas de determinadas proteínas, causando assim alterações conformacionais que podem resultar em perda de atividade (ALBECK et al., 1998; FREI et al., 2007). Uma vez que os compostos selecionados para este estudo apresentam citotoxicidade em células tumorais, o estudo sistemático da reatividade dos mesmos com seus possíveis alvos intracelulares se faz necessário para o avanço do entendimento dos mecanismos moleculares de ação. A estrutura dos compostos que serão utilizados neste trabalho possui variação de apenas um átomo, podendo conter telúrio (BD24), selênio (BD10), enxofre (BD80A) ou um grupamento amina (GDS032) (Fig. 1). Como pode ser visto nesta figura, além dos compostos de selênio e telúrio, existem outros dois compostos contendo enxofre e nitrogênio, que servirão como controle para determinarmos se os efeitos observados são realmente devido aos organocalcogênios.



**Fig. 1.** Estrutura química dos compostos selecionados para estudo.

## OBJETIVO

O objetivo deste projeto é caracterizar os compostos organocalcogênicos e derivados e avaliar sistematicamente por meio de técnicas espectroscópicas a reatividade com grupamentos tiólicos e espécies reativas de oxigênio em meios homogêneos para auxiliar na compreensão dos efeitos biológicos destes compostos.

## METODOLOGIA

Os compostos utilizados foram sintetizados e purificados pelo Prof. Dr. Rodrigo L. O. R. Cunha, do Centro de Ciências Naturais e Humanas da Universidade Federal do ABC. Cada composto foi submetido à espectroscopia de absorção eletrônica que permite a determinação dos espectros de absorção eletrônica UV-visível de soluções aquosas dos compostos. O procedimento foi realizado em um espectrofotômetro Photodiode Array Spectrophotometer MultiSpec-1501 (Shimadzu Co., Kyoto, Japão) de 200 a 800 nm a 25°C. Cada composto foi submetido a técnica espectroscópica em concentração de 10  $\mu\text{M}$  e os espectros de varredura foram obtidos em diferentes pH (de 2 a 11), utilizando, portanto, tampão universal composto por ácido fosfórico 40 mmol/L, ácido acético 40 mmol/L e ácido bórico 40 mmol/L e o valor de pH ajustado para o valor desejado. Além disso, os espectros de varredura foram feitos em função da concentração, variando de 1  $\mu\text{M}$  a 10  $\mu\text{M}$ , em água (Mili Q). Em seguida, um comprimento de onda específico foi escolhido para ser plotado em função da concentração com a finalidade de se determinar a linearidade e a absorvidade de cada composto. A análise dos gráficos foi realizada utilizando o software Microcal Origin Pro 8 (Microcal™ Software, Inc).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O espectro de varredura de cada composto (10  $\mu\text{M}$ ) foi obtido de 200 a 800 nm em temperatura ambiente. Todos os compostos avaliados são estruturalmente relacionados e apresentam como diferença os átomos de telúrio (BD24), selênio (BD10) enxofre (BD80) e nitrogênio (GDS032). Após a obtenção dos espectros em pH de 2,0 a 11,0 (com intermediários 2,5; 3,5; 4,25; 4,5 e 4,75), os espectros foram plotados juntos para que se possa observar a influência do pH e um comprimento de onda específico para cada composto foi selecionado, para que a absorbância fosse plotada *versus* o pH para a determinação do pKa do composto. Os valores obtidos estão apresentados na Tabela 1. Para o composto GDS032, que apresenta nitrogênio em sua estrutura, apresentou uma banda em 342nm que sofreu diminuição de intensidade e um leve deslocamento para a esquerda, diferentemente dos outros compostos. A seleção desse comprimento de onda para ser plotado em função do pH não resultou em uma curva sigmoidal, de tal forma que não foi possível fazer a determinação do seu pKa.

**Tabela 1.** Valores de pKa estimados para cada composto em comprimento de onda específico.

Composto	$\lambda$ (nm)	pK <sub>a</sub>
BD24	352	4,18
BD10	362	3,82
BD80	350	4,16

Uma vez determinado o pKa de cada composto, avançamos com a caracterização dos mesmos para determinar a absorvidade e linearidade, usando para isso espectroscopia de absorção eletrônica. Para isso, os espectros de varredura foram obtidos em concentrações crescente (de 1  $\mu$ M a 10  $\mu$ M) e plotados no mesmo gráfico para análise comparativa. BD10 e BD80 apresentam uma forte absorção de luz em comprimentos de onda abaixo de 250 nm e um pico de absorção eletrônica bem definido com absorção máxima em torno de 325 nm e 324 nm, respectivamente. Para determinação da linearidade e absorvidade, selecionamos esses comprimentos de onda e as absorvâncias neste comprimento de onda foram plotados em função da concentração. Após o ajuste linear, a inclinação da reta que corresponde ao coeficiente de extinção molar ( $\epsilon$ ) e o coeficiente de correlação linear (R), que indica o ajuste da reta, foram determinados e apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Valores de coeficiente de extinção molar ( $\epsilon$ ) e coeficiente de correlação linear (R) da reta usada para o cálculo, em comprimento de onda específico.

Composto	$\lambda$ (nm)	$\epsilon$ ( $\mu$ M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	R
BD24	352	-	-
BD10	362	0,0181	0,9972
BD80	350	0,0194	0,9885

Para o composto de telúrio BD24, os experimentos não foram realizados, pois o composto se esgotou e uma nova síntese está em curso para que possamos finalizar essa parte da caracterização. Atualmente, os ensaios de reatividade com peróxido e GSH estão em andamento.

## CONCLUSÕES

Neste trabalho foi feita a caracterização de compostos organocalogêneos inéditos, com determinação dos seus valores de pK<sub>a</sub> e coeficiente de extinção molar. Tais determinações são fundamentais para os estudos subsequentes de reatividade dos compostos por agentes oxidantes e tióis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBECK, A.; WEITMAN, H.; SREDNI, B.; ALBECK, M. *Tellurium compounds: selective inhibition of cysteine proteases and model reaction with thiols*. Inorg. Chem., v. 37, p. 1704-1712. 1998.

COMASSATO, J.V.; *Novos aspectos de antigas reações de compostos de telúrio*. 1992.

FISCHER, W. *A second note on the term "chalcogen"*. J Chem Educ., v. 78, p. 1333. 2001.

FREI, G.M.; LEBENTHAL, I.; ALBECK, M.; ALBECK, A.; SREDNI, B. *Neutral and positively charged thiols synergize the effect of the immunomodulator AS101 as a growth inhibitor of Jurkat cells, by increasing its uptake.* Biochem Pharmacol., v. 74, p. 712-722. 2007.

IBRAHIM, M.; HASSAN, W.; MEINERZ, D.F.; SANTOS, M. ; KLIMACZEWSKI, C.V. ; DEOBALD, A.M.; COSTA, M.S.; NOGUEIRA, C.W.; BARBOSA, N.B.V.; ROCHA, J.B.T. *Antioxidant properties of diorganoyl diselenides and ditellurides: modulation by organic aryl or naphthyl moiety.* Mol Cell Biochem., v. 371, p. 97-104. 2012.

SENG, H.L.; TIEKINK, E.R.T. *Anti-cancer potential of selenium- and tellurium-containing species: opportunities abound!*. Applied Organometallic Chemistry, v. 26, p. 655-662. 2012.

WATSON, R.R.; MORIGUCHI, S.; McRAE, B.; TOBIN, L.; MEYBERRY, J.C.; LUCAS, D. *Effects of selenium in vitro on human T-lymphocyte functions and K-562 tumor cell growth.* Journal of Leukocyte Biology, v. 39, p. 447-456. 1986.

ZHONG, W.; OBERLEY, T.D. *Redox-mediated effects of selenium on apoptosis and cell cycle in the LNCaP human prostate cancer cell line.* Cancer Res., v. 61, p. 7071-7078. 2001.