

## Estudo da Estrutura Eletrônica do Complexo SAHA-Histona Deacetilase

Daví A. C. Ferreira (PQ)<sup>1\*</sup>, Sara F. de A. Moraes (PG)<sup>1</sup>, Kleber C. Mundim (PQ)<sup>1</sup>

\*[dacf@unb.br](mailto:dacf@unb.br)

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF

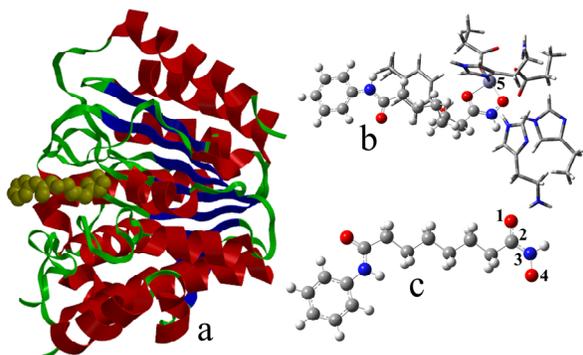
Palavras Chave: Histona Deacetilase, SAHA, DFT, QTAIM, Índice de Ligação.

### Introdução

Nos últimos anos, uma vasta quantidade de derivados de ácidos hidroxâmicos com atividade inibidora sobre a histona deacetilase (HDAC) tem sido investigados devido a necessidade de se produzir fármacos mais eficientes para o tratamento de doenças negligenciadas causadas por tripanossomas do tipo *T. cruzi* e *T. brucei*. Nesse sentido, diversos estudos teóricos já foram apresentados à comunidade científica numa tentativa de se compreender a verdadeira natureza da interação entre a metaloenzima HDAC e seus inibidores, a fim de se produzir fármacos mais ativos, mais seletivos e menos agressivos. Um recente destaque nessa busca foi o trabalho de Singh e colaboradores<sup>1</sup>, onde se realizou a dinâmica quântica do complexo formado pelo fármaco ácido hidroxâmico suberoilânilida (SAHA) e a metaloenzima HDAC8 (cujo sítio apresenta um único átomo de Zn(II)), porém sem dar muito destaque a natureza da interação SAHA-Zn(II). Neste trabalho realizamos estudos de estrutura eletrônica a fim de se compreender a natureza das ligações no sítio de formação do complexo SAHA-HDAC8.

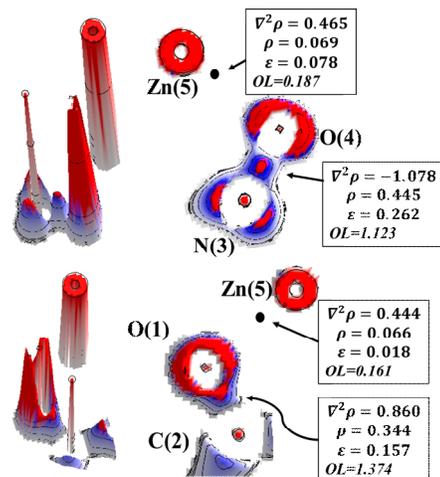
### Resultados e Discussão

Para este estudo utilizamos dados cristalográficos disponíveis no CCDC para o complexo SAHA-HDAC8 (Figura 1a), sobre o qual realizamos cálculos DFT single point B3LYP/6-31G do sítio de interação fármaco-receptor (Figura 1b), acerca do qual extraímos informações QTAIM.



**Figura 1.** Dado cristalográfico SAHA-HDAC8 (a), sítio de interação (b) e fármaco desprotonado SAHA (c).

Nossos cálculos apontaram que, apesar da natureza quelante do fármaco sobre o átomo zinco da enzima, a covalência das ligações Zn-O no complexo não são elevadas (Figura 2), como dados QTAIM e de índices de Wiberg podem mostrar.



**Figura 2.** Laplacianas de densidade eletrônica, densidade eletrônica, elipticidade de ligação e ordem (ou índice) de ligação (propriedades QTAIM) para o sítio de interação SAHA-HDAC8.

Estas informações apontam uma grande separação de carga no sítio de interação, inclusive sobre o próprio fármaco, indicando uma interação de natureza bastante eletrostática entre SAHA-HDAC8. Porém, a baixa covalência das interações não pode ser desprezada, tornando o cálculo de estrutura eletrônica da interação fármaco-receptor indispensável em química biológica.

### Conclusões

Nosso estudo apontou que a natureza da interação SAHA-HDAC8 é predominantemente eletrostática, porém (mesmo baixos) os níveis de covalência não podem ser negligenciados. Cálculos de dinâmica quântica estão em andamento.

### Agradecimentos

Os autores agradecem CAPES e CNPq.

<sup>1</sup> Singh, R. K. *et al. Biochemistry* **2013**, *52*, 8139.