

## Cálculo teórico do espectro de dicroísmo circular da fenilbutazona com HSA.

Valdecir F. Ximenes <sup>1</sup>UNESP (PQ), Aguinaldo R. Souza <sup>1</sup>UNESP (PQ), Nelson H. Morgon <sup>2</sup>UNICAMP (PQ)\*

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências, Depto. De Química, UNESP/Bauru - SP.

<sup>2</sup>Instituto de Química, UNICAMP/Campinas – SP.

Palavras Chave: Fenilbutazona, Dicroísmo Circular, TD-DFT.

### Introdução

Fenilbutazona (FBZ) é um ligante conhecido de albumina de soro humano (HSA). Especificamente, FBZ liga-se ao sítio I de HSA e a constante de ligação foi estimada em  $4.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ [1]. Outra propriedade do FBZ é sua suscetibilidade de adquirir quiralidade quando complexada com HSA[2]. Este fenômeno está relacionado com a fixação de um composto aquiral em um microambiente quiral, que é o caso de os locais de ligação de proteínas. Os espectros de dicroísmo circular de HSA na presença e ausência do FBZ apresentam-se tipicamente na região do UV-CD próximo, o qual é caracterizado por banda negativa abaixo de 300 nm[3]. FBZ sozinho não apresenta qualquer sinal de CD, mas quando complexado com HSA m mostra uma banda positiva com máximo em 288 nm.

### Resultados e Discussão

Neste trabalho estudamos o espectro eletrônico de dicroísmo circular (EDC) da estrutura complexada da FBZ, importante sistema que ao complexar-se com HSA apresenta sinal de DC. O estudo foi feito através de cálculo teórico TD-DFT no nível CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) com efeito de solvente usando o modelo PCM. Foram considerados os 15 primeiros estados eletrônicos. FBZ encontra-se em equilíbrio cetó-enólico e a pH fisiológico (aproximadamente 7,2) a forma enolata predomina (Fig. 1). Na Fig. 2 estão os espectros eletrônicos de dicroísmo circular das formas cetó-enol e do enolato. Todos os cálculos foram feitos com o programa Gaussian09.

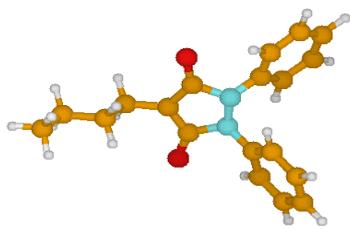


Figura 1. Enolato da FBZ

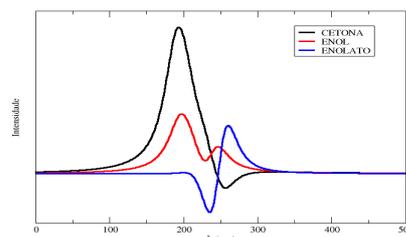


Figura 2. Espectros de DC para as formas cetó, enol e enolata da FBZ.

### Conclusões

Observa-se que os cálculos obtidos no nível de teoria TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311++G(d,p), com PCM, demonstram o aparecimento de sinal de EDC preferencialmente para a forma enolata do ligante FBZ. A planaridade obtida pelo anel de 5 membros permite uma melhor delocalização eletrônica com os oxigênios (contendo a densidade de carga negativa), estabilizando mais esta forma. O sinal positivo da banda assemelha-se aproximadamente com aquele observado da FBZ@HSA, reforçando a caracterização desta forma. Estudos do espectro eletrônico de DC considerando *docking* entre a FBZ e HSA estão em andamento.

### Agradecimentos

Agradecemos as facilidades computacionais do Instituto de Química da UNICAMP e do Grid/UNESP, ao apoio financeiro da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo) e do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

[1] M. Maciążek-Jurczyk,; *Pharmacol. Rep.* **2014**, 66, 727.

[2] A. Nozaki A, T. Kimura, H. Ito, T. Hatano, *Chem Pharm Bull* **2009**, 57:1019

[3] C. Sun, J. Yang, X. Wu, X. Huang, F. Wang, et al., *Biophys J.* **2005**, 88, 3518.