

# Efeitos do Meio na S<sub>N</sub>Ar entre Glutaciona e 2,4-Dinitroclorobenzeno: Modelo Químico para a Atividade da Glutaciona S-Transferase

Dayany de Lima (IC), Mariana F. Sanches (IC), Josiel B. Domingos (PQ)\*

jbdomingos@qmc.ufsc.br

Laboratório de Catálise Biomimética - LACBIO

Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Química - CFM, Florianópolis, SC, 88040-900

Palavras Chave: Glutaciona S-transferase, Polímeros Funcionais, Polietilenoimina, Substituição Nucleofílica Aromática

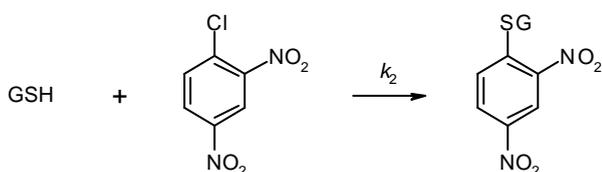
## Introdução

Efeitos do meio são normalmente estudados pela comparação de velocidades de reações em diferentes solventes.<sup>1</sup> Contudo, os efeitos do meio no sítio-ativo das enzimas diferem drasticamente dos solventes comuns, principalmente em termos de diversidade e arranjo espacial.<sup>2</sup> Neste trabalho nós apresentamos os efeitos do meio em um sistema catalítico simples obtido pela derivatização da polietilenoimina (PEI), para criar um polímero funcional que mimetiza o modo de ação da enzima GST (glutaciona S-transferase). A GST catalisa a reação entre a glutaciona (GSH), um tripeptídeo ( $\gamma$ -Glu-Cis-Gli), com vários xenobióticos, entre eles o 2,4-dinitroclorobenzeno (CDNB), constituindo o principal mecanismo de detoxificação em sistemas biológicos.<sup>3</sup>

## Resultados e Discussão

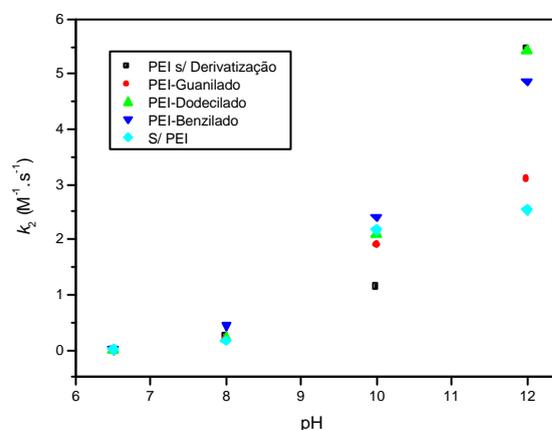
A PEI foi escolhida por ser um polímero com uma matriz tri-dimensional hidrofílica, altamente ramificada e flexível. Além do que, o PEI comercial é constituído de 25% de aminas primárias, 50% secundárias e 25% de aminas terciárias que podem ser sistematicamente derivatizadas. Neste trabalho introduziu-se na estrutura do PEI os seguintes grupos funcionais: dodecil, benzil e guanidínio. Os estudos cinéticos da reação de substituição nucleofílica aromática entre GSH e o CDNB, Esquema 1, na presença dos derivados da PEI, foram realizados em diferentes pH (6,5 a 12) e concentração do polímero (1 $\mu$ M a 40 $\mu$ M).

**Esquema 1.** S<sub>N</sub>Ar entre glutaciona e 2,4-dinitroclorobenzeno.



As cinéticas são de segunda ordem para a substituição nucleofílica aromática do átomo de cloro pelo ataque do átomo de enxofre da GSH, provavelmente na sua forma ionizada, já que a reação é acelerada pelo aumento do pH, como mostra a Figura 1. Os polímeros apresentados neste estudo foram derivatizados com apenas um tipo de grupo funcional, ou seja, simulando apenas um tipo de efeito do meio, como hidrofobicidade ou efeito eletrostático. Entretanto, foi possível verificar que eles possuem efeitos diversificados sobre a reação e algum deles com acentuada aceleração da velocidade de reação, dependendo do pH.

**Figura 1.** Constante de velocidade de segunda ordem ( $k_2$ ) em função do pH



## Conclusões

A reação de S<sub>N</sub>Ar do CDNB pela glutaciona sofre considerável aceleração, dependendo do tipo de derivatização do PEI e do pH do meio, provavelmente devido as diferentes interações com os grupos funcionais presentes na estrutura do polímero.

## Agradecimentos

Agradecemos à UFSC, PRPe/FUNPESQUISA, Departamento de Química e CNPq.

<sup>1</sup> C. Rechart, *Solvent and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH Publishers, Weinheim, **1988**.

<sup>2</sup> F. Hollfelder, A. J. Kirby, D. S. Tawfik, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5866.

<sup>3</sup> A. A. Fryer *et al*, *Mutation Research.* **2001**, 482, 21.