

Ligações de Halogênio – Relevância em Química Medicinal

Napoleão Fonseca Valadares¹ (PQ)*

1-Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP, São Carlos, Brasil.
napo@if.sc.usp.br

Palavras Chave: *Ligações de Halogênio, Análise Estrutural, CoMFA, Sigma Hole*

Introdução

A informação estrutural tridimensional contida em estruturas cristalográficas de compostos bioativos ligados a seus alvos macromoleculares pode ser utilizada para a análise e a determinação das interações fundamentais entre grupos nessas duas espécies.

De uma maneira geral, a maior parte das interações intermoleculares se estabelece a partir de diferenças entre as densidades eletrônicas das espécies envolvidas. O átomo de hidrogênio é o mais comum aceptor de densidade eletrônica, e a ligação de hidrogênio é indiscutivelmente a interação não-covalente direcional mais relevante em processos de reconhecimento molecular.

A ligação de halogênio é uma interação não-covalente que apresenta certa analogia à ligação de hidrogênio. Ligações de halogênio são interações direcionais entre um átomo de halogênio (cloro, bromo e iodo) e um par de elétrons livres de uma base de Lewis (usualmente um nucleófilo como uma carbonila ou hidroxila) em que a distância entre os dois átomos é menor que a soma dos seus raios de van der Waals. Essa interação pode ser explicada pela presença de uma região de potencial eletrostático positivo, chamada *sigma hole*, na parte externa da superfície do átomo de halogênio do lado oposto do eixo da ligação carbono-halogênio. Esse novo tipo de interação apenas recentemente foi reconhecido como uma interação distinta no reconhecimento de ligantes e nas interações entre proteínas e ácidos nucleicos.

Nesse trabalho, foram analisadas estruturas cristalográficas de proteínas relevantes do ponto de vista terapêutico e promissoras para o desenvolvimento de novos moduladores.

Resultados e Discussão

A análise da estrutura cristalográfica da aldose redutase humana em complexo com um inibidor obtida à resolução sub-atômica de 0,66 Å, assim como a cuidadosa inspeção de diversas estruturas dos receptores dos hormônios da tireóide alfa e beta em complexo com diferentes ligantes halogenados permitiu a identificação e comparação de ligações de halogênio.

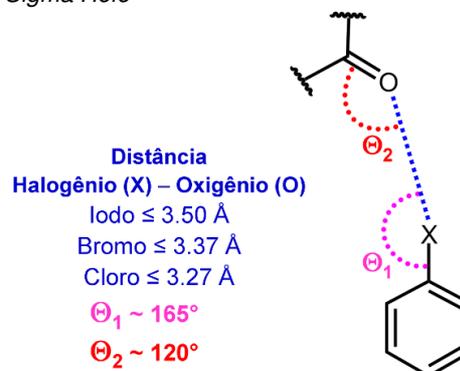


Figura 1. Esquema simplificado das ligações de halogênio envolvendo carbonilas. A soma dos raios de van der Waals entre halogênios e o oxigênio, e os ângulos mais frequentes estão indicados.

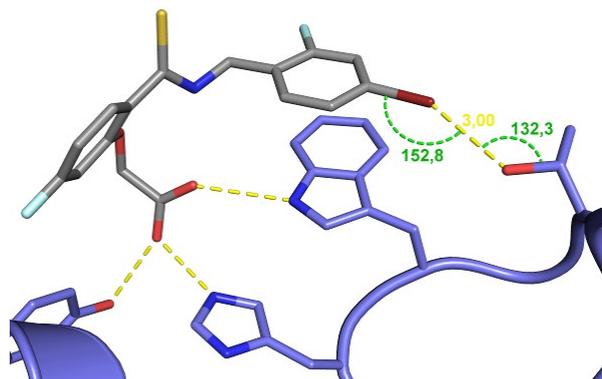


Figura 2. Ligação de halogênio entre a aldose redutase e seu inibidor IDD594.

Conclusões

O presente estudo destaca a ocorrência de ligações de halogênio em diferentes sistemas de interesse e analisa os casos da aldose redutase humana e dos receptores dos hormônios da tireóide. Além disso, a análise comparativa de campos moleculares (CoMFA), ferramenta computacional bastante utilizada no planejamento de novos compostos bioativos, se mostrou capaz de apresentar evidência indireta do papel das ligações de halogênio na afinidade e seletividade de ligantes para os receptores dos hormônios da tireóide.

Agradecimentos

FAPESP

¹ Valadares, N. F. et al *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 2606–2616.

² Howard, E. I. et al *Proteins* **2004**, *55*, 792-804.