

# Estudo de substâncias bioativas relacionadas com o receptor TGF- $\beta$ 1 empregando a metodologia de DFT

Sheila C. Araujo (IC)<sup>1</sup>, Vinícius G. Maltarollo (PG)<sup>2</sup>, Káthia M. Honório (PQ)<sup>1,2\*</sup>

\*kmhonorio@usp.br

<sup>1</sup>Escola de Artes, Ciências e Humanidades – USP, <sup>2</sup>Centro de Ciências Naturais e Humanas - UFABC

Palavras Chave: TGF- $\beta$ 1, câncer, modelagem molecular.

## Introdução

O fator de sinalização TGF- $\beta$  é membro de uma família de polipeptídeos que compartilham características funcionais e estruturais envolvidas na regulação de processos patológicos como câncer e fibrose. A ativação do receptor - alvo ocorre quando o TGF- $\beta$  intervém na associação do fator de crescimento tipo 1 e 2. O receptor tipo 2 é fosforilado e ativa o tipo 1, que catalisa proteínas reguladoras denominadas SMADs, mediadoras dos receptores que se localizam na membrana. Os efeitos do TGF- $\beta$  dependem da comunicação química com algumas macromoléculas, em geral, as proteínas SMADs; após essa etapa, outras sinalizações ocorrem, ativando ou bloqueando outras proteínas na transcrição de diferentes genes-alvo.<sup>1</sup> Desta forma, os principais objetivos deste trabalho são: estudar substâncias bioativas com atividade inibitória do receptor TGF- $\beta$ 1 e estabelecer relações entre propriedades químicas e a atividade biológica, empregando o método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT).

## Resultados e Discussão

Neste trabalho, foram selecionadas 3 substâncias que apresentam atividade inibitória no receptor de TGF- $\beta$ 1. As estruturas dos compostos foram otimizadas e algumas propriedades calculadas empregando o método da DFT, com a base B3LYP e o funcional 6-311G(d), implementados no pacote computacional Gaussian 09. A Figura 1 apresenta a estrutura das substâncias estudadas.

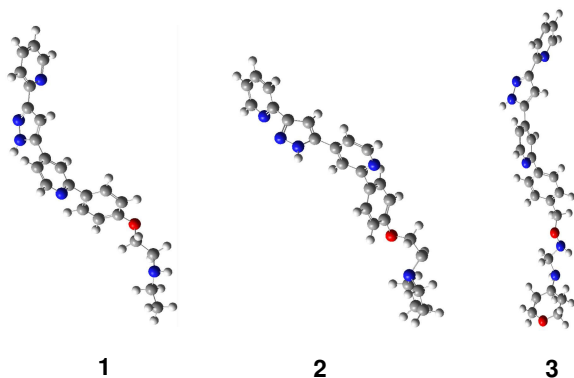


Figura 1. Estrutura química dos compostos estudados.

A Tabela 1 apresenta os valores das propriedades calculadas para os compostos em estudo.

Tabela 1. Valores das propriedades calculadas

	1	2	4
IC <sub>50</sub> (mM)	0,014	0,050	1,691
E <sub>total</sub> (u.a.)	-1240,06	-1315,08	-1390,90
E <sub>HOMO</sub> (u.a.)	-0,103	-0,105	-0,093
E <sub>LUMO</sub> (u.a.)	-0,055	-0,057	-0,058
$\mu$ (D)	2,79	5,07	4,29
PSA (Å <sup>2</sup> )	55,18	52,92	77,27
Volume (Å <sup>3</sup> )	413,29	431,60	439,32
Log P	1,45	2,42	0,86

A partir dos dados da Tabela 1 e dos valores de atividade biológica (IC<sub>50</sub>) pode-se observar que: (i) o composto menos ativo apresenta maior valor de energia do orbital HOMO, indicando que esse composto apresenta maior caráter elétron-doador; (ii) as propriedades como área e volume apresentam diferenças significativas, já que as moléculas maiores e mais volumosas são menos ativas; (iii) as moléculas mais polares são menos ativas.

## Conclusões

A partir do presente trabalho foi possível encontrar correlações entre algumas propriedades calculadas e a atividade biológica dos compostos em estudo. Sendo assim, é possível concluir que propriedades eletrônicas e estéricas são de extrema importância para compreender as relações entre estrutura química e atividade biológica desta classe de inibidores do receptor TGF- $\beta$ 1.

## Agradecimentos

L'oréal/ABC/UNESCO.

<sup>1</sup> Gellibert, F.; Gouville, A.; Woolven, J.; Mathews, N.; Nguyen, V.; Bertho-Ruault, C.; Patikins, A.; Grygielko, E. T.; Laping, N. J.; Huet, S.; *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2221.

<sup>2</sup> Massague, J.; *Annu Rev. Biochem.* **1998**, 91, 753.