

Síntese e Avaliação Biológica de Compostos Selenilados Como Inibidores do Proteassoma 20S

Camila F. Vieira¹ (IC)*, Leandro Piovan¹ (PG), Priscila Milani¹ (PG),
Marilene Demasi² (PQ), Leandro H. Andrade¹ (PQ)

1. Instituto de Química da Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – São Paulo, SP
2. Instituto Butantan, Av. Vital Brasil, 1500 - São Paulo, SP

*camila.figueiredo.vieira@usp.br

Palavras Chave: selenana, selenóxido, selenona, síntese, Proteassoma 20S, inibição.

Introdução

O proteassoma é uma treonina protease presente no citosol e no núcleo das células de eucariotos.¹ Esta protease possui três sítios catalíticos, sendo um deles do tipo-tripsina chamado $\beta 2$.² Estudos recentes do grupo demonstraram que as organosselenanas **1** e **2** são potentes inibidores do proteassoma 20S com Cl_{50} 35 e 16 μM para o sítio $\beta 2$ (Figura 1). Como no trabalho anterior avaliou-se a reatividade de espécies halogenadas de selênio, Se(IV), o presente trabalho tem como objetivo estudar a potencial de selenonas e selenóxidos como inibidores do proteassoma 20S.

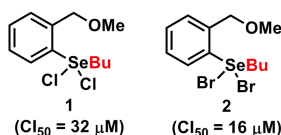


Figura 1. Inibidores organosselenilados do sítio $\beta 2$ do proteassoma 20S.

Resultados e Discussão

Buscando melhorar a performance destes inibidores, decidiu-se avaliar diferentes espécies de compostos organosselenilados (selenanas **3** e **4**, selenóxido **5**, selenona **6**) como possíveis inibidores frente ao sítio catalítico $\beta 2$ do proteassoma 20S (Figura 2).

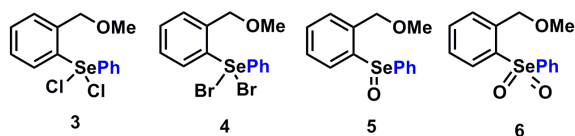
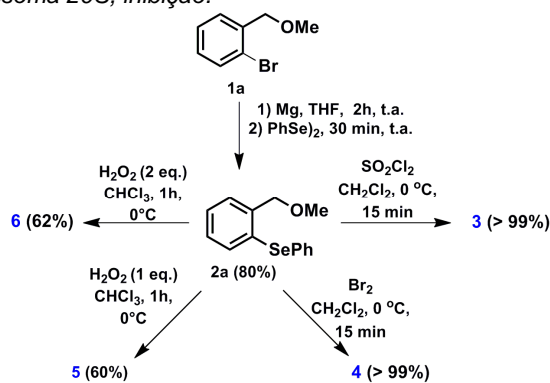


Figura 2. Compostos organosselenilados para avaliação como inibidores do proteassoma 20S.

A rota sintética para obtenção dos compostos **3-6** foi iniciada pela síntese do seleneto (**2a**) via reação de Grignard a partir do haleto de arila correspondente e captura com $PhSeSePh$. Na sequência, o seleneto **2a** foi quantitativamente oxidado às organosselenanas **3** ou **4** com $SOCl_2$ e Br_2 , respectivamente. O seleneto **2a** foi utilizado também para a síntese dos selenóxido **5** e selenona **6**, ambos por reação com peróxido de hidrogênio.



Esquema 1. Síntese das organosselenanas **1** e **4**.

Após a síntese, os compostos **3-6** foram avaliados e comparados ao congêneres **1** e **2** como inibidores do sítio $\beta 2$ do proteassoma 20S na concentração de 100 μM e, como se observa na Figura 3, a substituição do grupo Se-butila (**1** e **2**) por Se-fenila (**3** e **4**) levou a perda total da atividade inibitória. Da mesma maneira, as outras espécies de selênio (compostos **5** e **6**) também se mostraram inativas como inibidores do proteassoma 20S.

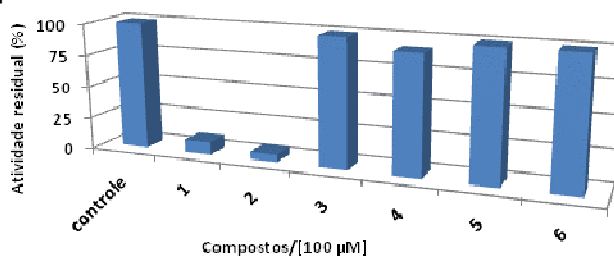


Figura 3. Perfil inibitório dos compostos **1-6** (100 μM) para o sítio $\beta 2$ do proteassoma 20S.

Conclusões

Pode-se concluir, então, que o grupo butila é de extrema importância para atividade de compostos de selênio como inibidores do proteassoma 20S uma vez que a substituição deste grupo pelo fenila levou a perda de atividade inibitória.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP, CNPq e CAPES

¹ Borissenko, L.; Groll, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687-717.

² Huang, L.; Chen, C. H. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 931-939.