

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA  
REGIÃO CENTRO-OESTE

SIMONE CABRAL MONTEIRO HENRIQUE

**MODELAGEM ESTRUTURAL COMPUTADORIZADA DE TAURINA E SEUS  
DERIVADOS**

CAMPO GRANDE, MS  
2021

SIMONE CABRAL MONTEIRO HENRIQUE

**MODELAGEM ESTRUTURAL COMPUTADORIZADA DE TAURINA E SEUS  
DERIVADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Valter do Nascimento  
Co-orientador: Prof. Dr. Petr Melnikov

CAMPO GRANDE, MS  
2021

## **MODELAGEM ESTRUTURAL COMPUTADORIZADA DE TAURINA E SEUS DERIVADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

A banca examinadora, após a avaliação do trabalho, atribuiu ao candidato o conceito

\_\_\_\_\_.

Campo Grande, MS, 09 de Setembro de 2021.

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

---

Profa. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Muller  
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul - UEMS

---

Prof. Dra. Ana Paula de Assis Sales  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

---

Prof. Dr. André Luiz Rainho Teixeira  
Secretaria de Estado de Educação de MS

---

Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS



*Dedico este trabalho a Deus,  
amada família, estimados  
amigos, e todos os beneficiados  
com esta pesquisa.*

## **AGRADECIMENTOS**

Enalteço a soberana vontade de Jesus Cristo que de forma graciosa me permite desfrutar dos sonhos mais ocultos de meu coração. Reconheço que Sua divina bondade foi fundamental para transpor todos os desafios da conquista desse mestrado quem vem para coroar e subsidiar os projetos que doravante se desenham no horizonte da minha existência. A ti, amado Jesus, entrego todas as honras e devoto meu coração grato!

À minha querida e amada família que me incentiva e comemora cada passo trilhado no alcance de minhas realizações. Quero evidenciar o quanto lhes amo e como sou abençoada de tê-los em minha vida: meu pai Orlando, minha mãe Regina, meu Esposo Nichermon, minhas filhas Beatriz e Isabela, meu Irmão Samuel e minha Cunhada Agnes.

Minha gratidão ao, Dr. Valter Aragão, por aceitar o desafio em ser meu orientador nesta pesquisa.

Ao meu co-orientador, Dr. Petr Melnikov, notável especialista que concedeu seu tempo, habilidade, experiência e aquilatado conhecimento científico na orientação dessa pesquisa. Esta pesquisa me fez ampliar aprendizados que me permitirão aplicar sempre em favor do avanço da ciência, a fim de contribuir na saúde física da sociedade.

A todos que se inserem na Fundação Universidade Federal Mato Grosso do Sul e do Programa de Pós Graduação em Saúde e desenvolvimento na Região Centro Oeste, os quais agradeço, em nome dos professores que somaram em minha formação profissional e aos colegas pelo apoio ao partilhar dos mesmos processos de crescimento.

Aos meus grandes amigos que nos dão leveza em dias pesados. Vocês são especiais e fundamentais no meu cotidiano, muito obrigada.

*“Tudo posso naquele que me fortalece.” (Filipenses 04:13)*

## RESUMO

A modelagem molecular de taurina, homotaurina e gliciltaurina com uma considerável aproximação mostrou coincidência com os dados estruturais previamente obtidos pela técnica de raios X para esses compostos, confirmando, assim, a adequação do programa *Spartan 14* para realizar cálculos com dois aminoácidos e um dipeptídeo contendo radical sulfônico  $\text{SO}_3\text{H}$ . O cálculo de comprimentos de ligação e ângulos forneceu novas informações estruturais sobre taurina, homotaurina e gliciltaurina nos quais o enxofre foi substituído por selênio e telúrio no grupo funcional. Os comprimentos de ligação e ângulos de ligação calculados da taurina e seus derivados com calcogênios pesados foram considerados semelhantes, exceto pelo notável alongamento das distâncias-chave Ch-O, Ch = O e Ch-C em proporção aos raios iônicos dos substituintes. O efeito cumulativo dessas mudanças pode resultar em alterações estruturais significativas em toda a molécula, levando a medicamentos promissores. Supõe-se que o leque mais amplo de efeitos clínicos da homotaurina está associado à existência de isômeros conformacionais com valores ligeiramente diferentes de energia potencial. Dessa forma, a modelagem computadorizada de compostos virtuais será capaz de fornecer conhecimento importante sobre a viabilidade de futuras sínteses laboratoriais e testes de bioatividade.

**Palavras-chave:** Taurina. Homotaurina. Gliciltaurina. Grupo sulfônico. Modelagem computadorizada.

## ABSTRACT

Molecular modeling of taurine (TAU), homotaurine (HOTAU) and glycyltaurine (GLYTAU) with a good approximation confirmed the structural data previously obtained by the X-ray technique for these compounds, thus confirming the suitability of the *Spartan* program to perform calculations with two amino acids and a dipeptide containing sulfonic radical  $\text{SO}_3\text{H}$ . The calculation of bond lengths and bond angles provided new structural information on TAU, HOTAU and GLYTAU in which selenium and tellurium were substituted for sulfur of the functional group. Common abbreviation for chalcogens S, Se and Te is Ch. The calculated bond lengths and bond angles of TAU and its derivatives with heavy chalcogens (Se, Te) were found to be similar, except for the remarkable elongation of the key distances Ch-O, Ch-O and Ch-C in proportion to the ionic radii of the substituents. The cumulative effect of such changes may result in significant structural alterations in the entire molecule, leading to promising drugs. It is assumed that the broader spectrum of clinical effects of HOTAU is associated with the existence of conformational isomers with slightly different values of potential energy. In this way, computerized modeling of virtual compounds will be able to provide insights into the viability of further laboratory synthesis and bioactivity tests.

**Key Words:** Taurine. Homotaurine. Glycyltaurine. Sulfonic group. Computer modeling.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo estrutural proposto para glutationa com selênio.....	24
Figura 2 - Modelos de TAU substituídos por selênio e telúrio em grupos SO <sub>3</sub> H, vista longitudinal .....	30
Figura 3 - Modelos de TAU substituídos por selênio e telúrio em grupos SO <sub>3</sub> H, vista de 45° .....	31
Figura 4 - Tetraedro SO <sub>3</sub> C em taurina.....	32
Figura 5 - Distâncias ChO em TAU, SeTAU e TeTAU em função de raios aniônicos...	34
Figura 6 - Modelos de HOTAU substituídos por selênio e telúrio em grupos SO <sub>3</sub> H, vista longitudinal.....	35
Figura 7 - Modelos de TAU substituídos por selênio e telúrio em grupos SO <sub>3</sub> H, vista de 45° .....	36
Figura 8 - Modelos de gliciltaurina substituída e telúrio em grupos SO <sub>3</sub> H, vista longitudinal .....	39
Figura 9 - Modelos de gliciltaurina substituída e telúrio em grupos SO <sub>3</sub> H, vista de 45° .....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comprimentos de ligação (Å) de TAU com selênio e telúrio em comparação com dados publicados .....	32
Tabela 2 - Ângulos (°) de TAU com selênio e telúrio em comparação com dados publicados .....	32
Tabela 3 - Comprimentos de ligação (Å) de HOTAU com selênio e telúrio.....	37
Tabela 4- Ângulos de ligações de HOTAU com selênio e telúrio .....	37
Tabela 5- Parâmetros estruturais da gliciltaurina com selênio e telúrio .....	40
Tabela 6- Ângulos de ligação da gliciltaurina com selênio e telúrio .....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCDC.....	<i>Cambridge Crystallographic Data Center</i>
CSD.....	<i>Cambridge Structural Database</i>
Cys.....	Cisteína
GLITAU.....	Gliciltaurina
GSH.....	Glutationa
GSSG.....	Dissulfeto de glutaciona
HOTAU.....	Homotaurina
Met.....	Metioninae
TAU.....	Taurina

## LISTA DE SÍMBOLOS

$a ; b ; c ; \alpha ; \beta ; \gamma$ .....	Parâmetros da célula unitária da rede cristalina
Å.....	Ångström
S.....	Enxofre
Se.....	Selenio
Te .....	Telurio

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Taurina</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Derivados de taurina</b> .....	<b>177</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Homotaurina</b> .....	<b>177</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Gliciltaurina</b> .....	<b>199</b>
<b>2.3</b>	<b>Derivados de enxofre substituídos com calcogênio</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Justificativa</b> .....	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Todos os aminoácidos têm grupos amino e carboxila e, para simplificar, são considerados moléculas neutras. Em pH fisiológico, o grupo amino pode ser protonado e carregado positivamente, enquanto o grupo carboxila é desprotonado e carregado negativamente (zwitterion). Para cada aminoácido, o átomo central é conectado a outro átomo ou a um grupo inteiro, o que determina o caráter desses compostos. Finalmente, existem vários aminoácidos não padrão que são encontrados nas proteínas apenas sob certas condições ou que não podem estar presentes de maneira nenhuma (DAVIES, 2007). Os ácidos sulfônicos  $R-S(O)_2OH$  (onde R é um radical orgânico) e seus derivados contendo grupos amino são metabólitos importantes em mamíferos e estão envolvidos em vários processos fisiológicos. Os mais conhecidos são o ácido 2-aminoetanossulfônico (taurina) e compostos relacionados.

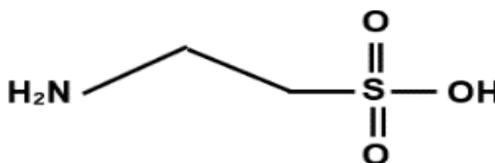
Apesar dos extensos estudos sobre a estrutura e suas correlações com propriedades farmacológicas, praticamente nada é conhecido sobre os virtuais aminoácidos contendo o grupo  $Ch-O_3H$ , em que os análogos de oxigênio enxofre (Ch = selênio e telúrio) substituem esse elemento no grupo sulfônico clássico. Tais informações são de suma importância para o desenho de novos fármacos em combinação das propriedades tradicionais de taurina e seus derivados com benefícios químicos da presença de calcogênios em seu conteúdo.

A utilidade potencial do enxofre, do selênio e do telúrio contra várias doenças e condições patológicas conduziu ao desenvolvimento desta pesquisa, empreendida no intuito de preencher a lacuna das características estruturais de seus compostos. Esta pesquisa foi dedicada à modelagem molecular de taurina, homotaurina e gliciltaurina que contêm calcogênios pesados no sítio de enxofre, com o interesse da proposição de novos compostos bioativos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Taurina

Metionina (Met), Cisteína (Cys), Taurina (TAU) e Homotaurina (HOTAU) são os quatro aminoácidos mais comuns que contêm enxofre, mas apenas os dois primeiros são incorporados às proteínas. O enxofre pertence ao mesmo grupo da tabela periódica que o oxigênio, mas é muito menos eletronegativo. Essa diferença é responsável pelo estado de valência do enxofre que em TAU e HOTAU é 6<sup>+</sup> correspondendo ao radical sulfônico SO<sub>3</sub>H, enquanto em Met e Cys o estado de valência é 2<sup>+</sup> (BROSNAN, T.; BRASNAN, M., 2006). O nome IUPAC (INTERNATION UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTEY) da taurina é ácido 2-aminoetanossulfônico, que corresponde à seguinte estrutura molecular:



Como pode ser visto, ele não possui o grupo carboxila típico de outros aminoácidos, em vez disso, contém um grupo sulfonato. Também pode ser considerado um derivado da alanina, onde o grupo ácido da alanina -COOH é trocado pelo grupo -SO<sub>3</sub>H. No cristal adota uma configuração zwitteriônica com alto momento de dipolo.

A estrutura do TAU foi determinada pela superposição de métodos de Patterson e Fourier. Os cristais são monocínicos com grupo espacial *P21/c*. As dimensões da célula unitária são  $a = 5,30$ ,  $b = 11,65$ ,  $c = 7,94$  Å e  $\beta = 94^\circ$  (SUTHERLAND; YOUNG, 1963). Após o refinamento, os parâmetros foram dados como  $a = 5,279$ ,  $b = 11,64$ ,  $c = 7,931$  Å e  $\beta = 94^\circ 1'$ . Essa molécula possui a configuração zwitterion com a fórmula NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>. Os grupos amino e sulfonato assumem uma configuração gauche em torno da ligação metileno central. Todas as distâncias e ângulos das ligações no zwitterion são de valores normais conhecidos da literatura (OKAYA, 1966). A molécula

TAU tem um sistema desenvolvido de ligações de hidrogênio entre os grupos de oxigênio do  $\text{SO}_3\text{H}$  e os hidrogênios pertencentes ao grupo amino  $\text{NH}_2$ . Além disso, existe um sistema de ligações de hidrogênio intramoleculares entre entidades vizinhas formando uma pilha molecular complexa (BEUKES; MO; van BEEK, 2007).

Sendo um dos poucos aminoácidos que não é usado na síntese de proteínas, TAU é frequentemente referida como um aminoácido "não essencial" ou "condicionalmente essencial". Está presente em concentrações relativamente altas em uma ampla gama de células e tecidos, mas como um composto individual, não como parte de moléculas maiores. A taurina deriva principalmente da nutrição; nos herbívoros provavelmente se origina da síntese por bactérias entéricas, enquanto a fonte das concentrações extremamente altas de taurina nos tecidos e fluidos corporais dos invertebrados ainda não está totalmente esclarecida. Sua presença é comprovada em varios órgãos, cérebro, coração e músculo esquelético (GELDER; BOWERS, 2001). Nenhum produto vegetariano contém TAU, com exceção de alguns frutos do mar. Em geral, ele só pode estar disponível com a ingestão de alimentos de origem animal - carne, frango e peixe (RIPPS; SEN, 2012).

A taurina foi isolada pela primeira vez há mais de 160 anos da bile do boi (Taurus), onde foi encontrada na conjugação com os ácidos biliares por meio de uma ligação amida. Desde então, tem sido relatado que existe em concentrações particularmente altas no citoplasma dos tecidos excitáveis, como certas partes do cérebro, retina, músculo esquelético, miocárdio e plaquetas. Algumas de suas funções fisiológicas já foram estabelecidas, por exemplo, seu papel como nutriente essencial durante o desenvolvimento do neonato e como neuromodulador. Recentemente, a TAU foi considerada um agente citoprotetor contra certas perturbações patológicas, mas os mecanismos subjacentes às suas ações ainda são principalmente uma questão de especulação (AZUMA; SCHAFFER; ITO, 2009).

As informações podem ser resumidas sugerindo que, em grande medida, todas as propriedades biológicas da TAU em tecidos excitáveis estão relacionadas com um único fenômeno: a regulação do limiar de excitação. Os dados apontam para um efeito estabilizador de membranas pela TAU influenciando a mobilização de  $\text{Ca}^{2+}$  durante um evento de despolarização. Seja como consequência desse fenômeno, seja

representando uma ação adicional da TAU, o metabolismo do potássio e do cloro também parece afetado (HUXTABLE; BARBEAV, 1976). É evidente que esses resultados são muito sugestivos, mas não podem ser considerados em relação às estruturas moleculares definidas existentes nos respectivos locais (RIPPS; SEN, 2012).

As mudanças no limiar de excitação na maioria dos casos afetam o conteúdo TAU dos tecidos ou sua capacidade de capturar/sequestrar o aminoácido. O efeito da TAU sobre este assunto, bem como sobre a osmorregulação, que pode ser mencionado aqui, é um movimento interconectado de taurina e cálcio para dentro ou para fora dos tecidos que, por sua vez, parece ligado à presença do íon bicarbonato. De maneira geral, esse aminoácido pode ter papel essencial na modulação da homeostase do cálcio intracelular (van GELDER; BOWERS, 2001; OJA; SARANSAARI, 2007). Em conexão com todos esses fenômenos, pode-se também mencionar um outro fator notável, já evidente da discussão anterior: um mecanismo homeostático sugerindo que a taurina em sua maior parte exerce uma influência corretiva apenas quando as condições se desviam da normalidade, independentemente desse desvio ser para uma condição excessiva ou deficiente.

Recentemente foram publicados dados sobre a ação da TAU nos processos de apoptose de células humanas do carcinoma cervical. Os autores propõe um mecanismo molecular desse impacto (LI et. al, 2019).

Além disso, é possível que outras funções putativas da taurina ainda não tenham sido descobertas. Quanto aos fluidos corporais humanos, a taurina foi detectada na bile, leite, saliva, líquido cefalorraquidiano, suor; plasma e soro, elementos formadores de sangue e urina (JACOBSON; SMITH, 1968).

Quando o extrato de taurina foi vendido pela primeira vez, pensou-se que o composto TAU era um medicamento versátil. Tem sido usado para uma ampla variedade de condições, desde pneumonia até escaras. O extrato era usado com mais frequência para pacientes com doenças relacionadas ao coração e ao fígado, e acreditava-se que era eficaz na desintoxicação. A matéria-prima do extrato (não confundir com o produto químico sintético) foi extraída do polvo. Nessas condições, pensava-se que TAU, que tem efeitos semelhantes aos de algumas vitaminas e é um aminoácido, era necessário para a manutenção da saúde. Na verdade, esse conceito

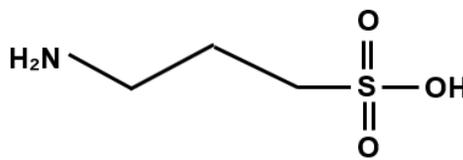
permanece inalterado mesmo depois que muitos estudos foram relatados (LOMBARDINI; SCHEFFER; AZUMA, 2002).

## 2.2 Derivados de taurina

### 2.2.1 Homotaurina

A homotaurina (HOTAU) foi sintetizada a partir de 1,3-dibromopropano, bromidrato de 3-bromopropilamina e ácido 3-bromo-1-propanossulfônico (SEN, 1962). Posteriormente, esse aminoácido natural foi encontrado em algas marinhas (MIYAZAWA; MATSAMOTO 1970).

O nome IUPAC da homotaurina é ácido 3-aminopropansulfônico, o nome comercial é *Tramiprosato*. O nome homotaurina foi escolhido por causa de sua grande homologia com taurina. Sua fórmula molecular é a seguinte:



O composto é um análogo estrutural do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e tem um grupo metileno a mais do que a TAU. Como um inibidor específico da transmissão do impulso no sistema nervoso central, tem efeito inibitório mais potente do que o TAU. A potência anticonvulsivante de HOTAU também é maior do que a de TAU (LAJTHA, 1982).

A estrutura de HOTAU foi determinada pela superposição de métodos de Patterson e Fourier. Os cristais são ortorrômbicos com grupo espacial  $Pmn2_1$ . As dimensões da célula unitária são  $a = 7,059$ ,  $b = 5,442$  e  $c = 7,428$  Å. Eles coincidem com outro conjunto de parâmetros de rede:  $a = 7,06$ ,  $b = 5,49$  e  $c = 7,43$  Å (TOMITA, 1971). A molécula possui a configuração zwitterion com a fórmula  $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{SO}_3^-$ . Deve-se notar que os parâmetros acima são dados para a forma  $\alpha$ , na qual cada molécula é conectada por uma rede tridimensional de três ligações de hidrogênio  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ . Outras formas, se realmente existem, não foram caracterizadas até os dias modernos (UEOKA; FUJIVARA; TOMITA, K, 1972).

De qualquer forma, a relação estrutural entre os dois aminoácidos foi comprovada por seus espectros de IR. As séries de bandas de baixa intensidade na região de 3.000 a 2.100  $\text{cm}^{-1}$  indicam a presença de um grupo amino. Dois picos próximos a 1200-1160  $\text{cm}^{-1}$  e 1050-1025  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, indicam a presença de um grupo de ácido sulfônico (SEN, 1962). Posteriormente, os espectros vibracionais foram analisados com mais detalhes (GARRIGOU-LAGRANGE, 1978).

Quanto às suas propriedades farmacológicas, a homotaurina com o nome de *Tramiprosato*, é considerada um agente promissor para o tratamento de uma série de doenças neurodegenerativas, especialmente em idosos. A doença de Alzheimer, em particular, tornou-se a principal causa de comprometimento cognitivo em uma sociedade cada vez mais envelhecida. Foi demonstrado que o *Tramiprosato* se liga ao amiloide solúvel patológico, estabilizando alterações de cognição em estudos pré-clínicos e clínicos. Foi sugerido que a terapia medicamentosa deve ser iniciada precocemente (MANZANO *et al.*, 2020). Uma vez que se acredita que a inflamação desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da doença de Alzheimer, uma investigação *in vivo* foi realizada para avaliar a resposta ao comprometimento da condição cognitiva leve amnésica. Os autores foram capazes de mostrar que a memória episódica de curto prazo melhorou significativamente. Assim, a suplementação de HOTAU em indivíduos com esse distúrbio inicial pode ser positiva na perda de memória episódica devido, pelo menos em parte, aos efeitos anti-inflamatórios de HOTAU (BOSSU *et al.*, 2018).

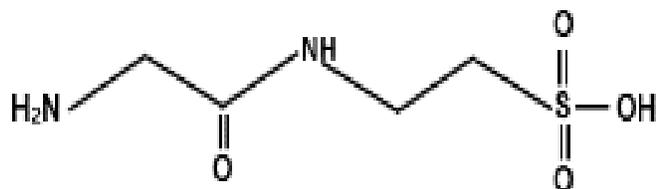
Outra característica clinicamente promissora do HOTAU é seu efeito analgésico semelhante a opioides. Provavelmente, é devido ao fato de que este composto é um agonista estrutural parcial do receptor GABA inibitório. Sabe-se que as interações opioides ácido gamma-aminobutanóico são conhecidas por contribuir para os mecanismos analgésicos centrais (SERRANO *et al.*, 1998). Uma razão adicional pode ser o efeito anti-inflamatório direto mencionado acima, inclusive o envolvimento dos canais de  $\text{K}^+$ . O medicamento *Acamprosato* (acetil-homotaurina de cálcio) está disponível na Europa para o tratamento da dependência do álcool desde 1989.

Uma rota assimétrica muito eficiente para a síntese de derivados de HOTAU tem sido proposta para a preparação de diversos compostos que, em princípio, podem se

mostrar clinicamente promissores (ENDERS *et al.*, 2004). Infelizmente, suas estruturas ainda não foram suficientemente caracterizadas.

### 2.2.2 Gliciltaurina

A Gliciltaurina (GLITAU), embora seja um derivado próximo de TAU, não é um aminoácido, mas um dipeptídeo, ou seja o derivado de condensação de glicina e taurina. Nessa investigação foi escolhida para representar compostos com grupos sulfo e carboxila tendo uma ligação amida no meio da estrutura. As palavras 'peptídeo', 'peptídeos' têm um significado mais restrito do que "aminoácido" e, portanto, um termo menos ambíguo, uma vez que abrange polímeros formados pela condensação dos respectivos grupos amino e carboxila ligados por ligações peptídicas (BARRET; ELMORE, 2004). Sua fórmula molecular é a seguinte:



O composto foi sintetizado nos anos trinta do século passado pela reação entre TAU e brometo de bromoacetil (WHITE; LEWIS; WHITE, 1937). A estrutura de GLITAU foi determinada pela superposição de métodos de Patterson e Fourier. Os cristais são monoclinicos com grupo espacial  $P2_1$ , próximo à homotaurina. As dimensões da célula unitária são  $a = 9,784$ ,  $b = 7,296$  e  $c = 5,065$  Å e  $\beta = 85,60^\circ$ . A molécula possui a configuração zwitterion com a fórmula  $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-N-CH}_2\text{SO}_3^-$ . Uma ligação intramolecular entre os grupos  $\text{NH}_3^+$  e  $\text{SO}_3^-$  estabiliza o arranjo estrutural.

Os espectros de IR de GLITAU na faixa de  $4.000\text{-}1.800\text{ cm}^{-1}$  confirmam que essa molécula existe na forma de um íon bipolar. Esse dipeptídeo possui a configuração zwitterion com a fórmula  $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-N-CH}_2\text{SO}_3^-$  e uma ligação intramolecular entre os grupos  $\text{NH}_3^+$  e  $\text{SO}_3^-$ , estabilizando seu arranjo estrutural (GARRIGOU-LAGRANGE; JENSEN; COTRIT, 1977). Deve-se ter em mente que o termo francês

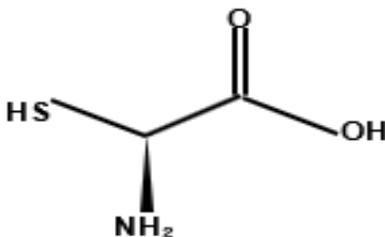
“glycyltaurine” (com dois “y”) vem do título do referido artigo substituindo nome químico correto “gliciltaurina”. Por exemplo, com esse nome o composto é registrado no banco de dados do CCDC, o que pode gerar confusão no processo de pesquisa bibliográfica.

Tanto quanto é do nosso conhecimento até a presente data, os dados sobre as propriedades físico-químicas e farmacológicas da gliciltaurina são praticamente inexistentes.

### 2.3 Derivados de enxofre substituídos com calcogênio

O enxofre pertence ao grupo VIA da Tabela Periódica. Esse grupo também inclui oxigênio, selênio e telúrio, chamados calcogênios ou elementos com afinidade pelo cobre. A importância da química do enxofre para a função dos aminoácidos e seus derivados fica evidente considerando o papel desses compostos na síntese de proteínas e quais seriam as consequências se o átomo de enxofre fosse substituído pelos calcogênios pesados selênio e telúrio (MASELLA; MAZZA, 2009).

Sabe-se que a substituição, parcial ou total, de um elemento por outro próximo do mesmo grupo da Tabela Periódica pode alterar significativamente as propriedades do produto final. Em química inorgânica e tecnologia química, isso, via de regra, é a substituição de um metal por outro para melhorar as propriedades físicas de uma liga ou outro material, por exemplo, sua resistência a altas temperaturas, condutividade elétrica, maleabilidade, dentre outros. Em bioquímica e farmacologia, tal substituição permite alterar as propriedades dos medicamentos na direção certa para aumentar sua atividade ou reduzir a toxicidade e criar compostos que são próximos em estrutura a seus análogos naturais, por exemplo, aminoácido cisteína:



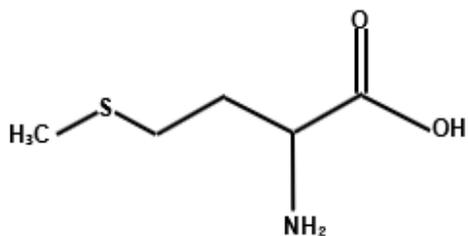
Às vezes, no processo de evolução, a própria natureza cria análogos substituídos. Um exemplo clássico é a selenocisteína, um  $\alpha$ -aminoácido com a fórmula química  $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{Se}$ , evidentemente, contendo selênio. Ela está intimamente relacionada com a cisteína, onde o selênio é substituído por enxofre. A reatividade aumentada de compostos de selênio em comparação com suas contrapartes com enxofre é geralmente considerada como uma pressão da evolução para o desenvolver selenoproteínas. O outro ponto de vista é que a selenocisteína seria um aminoácido antigo, em grande parte perdido durante a evolução devido à sua alta reatividade (JOHANSSON; GAFVELIN; ARNER, 2005).

A questão, porém, é que, para realizar um estudo estrutural completo, é necessário ter um monocristal de qualidade suficientemente boa, o que nem sempre é possível. Além disso, pode haver dificuldades na síntese e uma identificação inequívoca. Nesse caso, métodos modernos de modelagem estrutural computadorizada vêm amparar, quando não apenas os dados básicos de raios-X, mas também os parâmetros de rede obtidos com base nos padrões de difração de pó, podem não estar disponíveis. Esses novos métodos usam bancos de dados ou os chamados campos de força, que são conjuntos de informações estruturais sobre distâncias interatômicas, ângulos e outras características importantes. A escolha do campo de força é determinada pela composição do composto em consideração.

Portanto, no exemplo mencionado de selenocisteína com dados de raios-X ausentes, os autores (NASCIMENTO; MELNIKOV; ZANONI, 2011) foram capazes de calcular os comprimentos da ligação e os ângulos correspondentes para a cisteína e a selenocisteína. A análise mostrou que a estrutura molecular da selenocisteína é muito próxima daquela da cisteína, com exceção das ligações-chave C(3)-S e S-H na cisteína: 3,136 e 2,143 Å para cisteína e selenocisteína, respectivamente. Assim, as diferenças estruturais nos grupos tiol e selenol estão de acordo com o comportamento bioquímico dos aminoácidos estudados. Clinicamente, o desequilíbrio de tiol foi associado a vários distúrbios, incluindo doença vascular, doença de Alzheimer, HIV e câncer (TOWNSEND; TEW; TAPIERO, 2004).

Vale ressaltar que o estado de valência do enxofre na cisteína é  $2^+$ , onde faz parte do grupo sulfidríla. Ao mesmo tempo, em uma composição semelhante, o enxofre

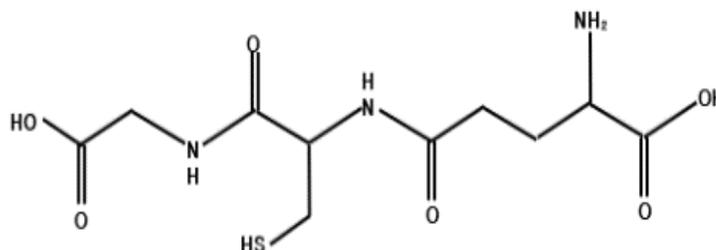
do aminoácido metionina retém o mesmo estado de valência, mas atua como um elemento de ponte:



A metionina é um aminoácido essencial obtido pela ingestão alimentar, enquanto a cisteína é não essencial e é um metabólito do metabolismo da metionina. Cada um desses aminoácidos contribui significativamente para o pool celular de enxofre orgânico e geralmente para a homeostase do enxofre, além de desempenhar um papel significativo na regulação do metabolismo do carbono. Defeitos genéticos nas enzimas que regulam o pool de enxofre produzem uma variedade de patologias humanas, inclusive homo- e cistinúria, homo- e cisteinemia e também defeitos do tubo neural. A metionina é um antioxidante envolvido na quebra de lipídios e na remoção de elementos tóxicos, tais como metais pesados (TOWNSEND; TEW; TAPIERO, 2004).

A modelagem estrutural comparativa de telurometionina e ácidos isostéricos forneceu informações detalhadas sobre os comprimentos de ligação e ângulos de ligação e confirmou as informações disponíveis sobre refinamentos de raios-X em metoxinina e selenometionina. Novos dados, inclusive os comprimentos e ângulos de ligação, foram obtidos para conformers isolados de metoxinina e telurometionina, preenchendo a lacuna nas características estruturais desses aminoácidos. Foi mostrado que as cadeias de carbono são basicamente as mesmas em todos os quatro aminoácidos e as partes que contêm grupos funcionais são muito semelhantes. As distâncias para metionina e selenometionina estão de acordo com os dados de raios-X disponíveis. Enquanto isso, as distâncias C-O, C-S, C-Se e C-Te são 1,4, 1,83, 1,95 e 2,15Å, respectivamente, ou seja, em conformidade com os raios aniônicos dos calcogênios presentes. Os comprimentos da ligação C-C (1,50-1,54 Å) em moléculas isoladas não aumentam ao longo da cadeia de C(1) a C(4) nem se afastam de maneira significativa do valor normal de ligação simples de 1,542 Å conforme ocorre no sólido DL-selenometionina (MELNIKOV *et al.*, 2013).

O tripeptídeo glutationa (L-g-glutamil-L-cisteinil-glicina, GSH) tem fórmula molecular:



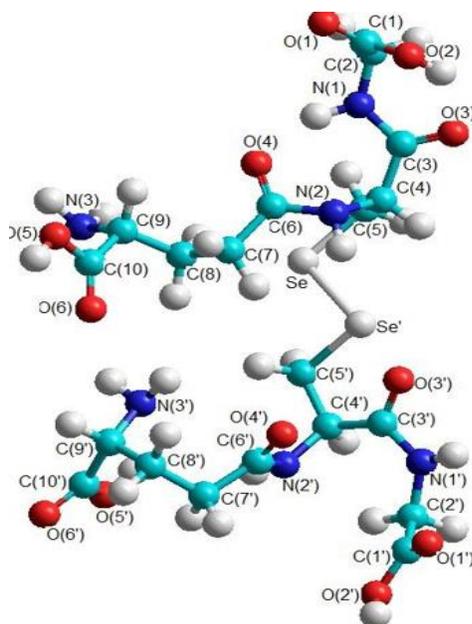
Desempenha várias funções fisiológicas, em parte devido à sua ampla localização dentro das células e à sua alta concentração nos tecidos. Por causa das suas propriedades redox, tem um papel importante na proteção da célula contra oxidantes. Além disso, o GSH participa de outras funções importantes, como a regulação do DNA e a síntese de proteínas. Também foi registrado o controle das funções celulares básicas, como apoptose ou regulação do ciclo celular. A maior parte da glutationa é mantida em sua forma reduzida pela glutationa redutase (MASELLA; MAZZA, 2009).

O átomo de enxofre da glutationa, sendo um bom doador de elétrons, é responsável por sua atividade bioquímica. Dentro das células, a maior parte da glutationa está no citosol, onde existe permanentemente em uma forma reduzida, GSH. O último pode ser transformado reversivelmente para formar um derivado oxidado, GSSG. A ligação S-S entre os dois átomos de enxofre divalentes desempenha um papel importante como o principal estabilizador da estrutura terciária de muitas proteínas. Concluiu-se que GSH e GSSG cristalizam no sistema ortorrômbico, no grupo espacial  $P2_12_12_1$  e com dimensões da célula unitária  $a = 28,054$ ,  $b = 8,802$  e  $c = 5,63\text{Å}$  (GORBITZ, 1987).

A modelagem estrutural comparativa de glutationas reduzidas e oxidadas, bem como seus derivados contendo selênio e telúrio em sítios calcogênicos, forneceu informações detalhadas sobre os comprimentos e ângulos de ligação, preenchendo a lacuna nas características estruturais desses tripeptídeos. A investigação utilizando a técnica de mecânica molecular com boa aproximação confirmou as informações disponíveis sobre refinamentos de raios-X para os compostos relacionados. Foi

demonstrado que os comprimentos das ligações CH-H e CH-C crescem em paralelo com o aumento dos raios iônicos dos calcogênios. Embora as distâncias C-C, C-O e C-N sejam muito semelhantes, a geometria das glutations GCHCHG é rica em conformers devido à possibilidade de rotação em torno da ponte CH-CH. É confirmado que as distâncias CH-CH são essencialmente independentes de substituintes na maioria dos compostos de calcogênio desde calcogênios elementares até glutations oxidadas (NASCIMENTO *et al.*, 2016). Como exemplo, a Figura 1 mostra o modelo de glutationa oxidada com enxofre substituído por selênio. A ponte selênio-selênio é visível no centro na figura.

Figura 1 - Modelo estrutural proposto para glutationa com selênio (LANOA, 2015, com modificações)



Ao mesmo tempo, praticamente nada se sabe sobre TAU e seus derivados contendo selênio e telúrio, embora haja motivos para sugerir que a substituição do enxofre no estado de oxidação 6<sup>+</sup> possa levar a propriedades bioquímicas e físico-químicas pouco comuns. Obviamente, seus potenciais terapêuticos e antitóxicos são promissores, mas geralmente subestimados (SORIANO-GARCIA, 2004).

Vale ressaltar que o selênio é um elemento bioessencial com símbolo Se, número atômico 34 e massa atômica de 78,96. É um não metal pertencente ao grupo dos calcogênios (16 ou VIA) da Tabela Periódica. Com base nos resultados da cristalografia macromolecular, o selênio é conhecido por estar presente em mais de 40 formas diferentes (inorgânica, orgânica, sintética etc.) e por interagir com DNA e RNA, bem como com proteínas. Sua suplementação na forma de castanha do Brasil é proposta devido às características antioxidantes para reduzir o risco de certos tipos de câncer, artrite, doenças cardíacas e condições endêmicas como as patologias Keshan e Kashin-Beck. Os compostos de selênio também são conhecidos por sua marcante atividade anti-inflamatória. (KARPLUS, 2002).

O telúrio é um elemento químico de símbolo Te, número atômico 52, com massa atômica de 127,67. É um não metal pertencente ao grupo dos calcogênios (16 ou VIA) da Tabela Periódica. É geralmente considerado mais tóxico do que o selênio, mas, isso depende da forma do elemento. Também notável é a observação de que as ligações de telúrio-carbono são mais lábeis do que suas contrapartes de selênio e, portanto, a clivagem da ligação ocorre muito mais facilmente. Isto pode ser importante na etapa de previsão das propriedades dos medicamentos. De qualquer forma, o ânion organotelúrico foi eficaz em modelo in vivo para leishmaniose e o telurito de potássio é conhecido como agente antibacteriano (TIEKINK, 2012).

Além disso, pode-se esperar que as moléculas orgânicas que contêm calcogênios pesados reduzam o peróxido de hidrogênio devido às suas propriedades antioxidantes estabelecidas. Um fator positivo adicional para melhorar o efeito clínico é a semelhança estrutural com metabólitos ativos, como ácido  $\gamma$ -aminobutanóico (GABA) e glutatona (RAMOUTAR; BRUMAGHIM, 2010).

## 2.4 JUSTIFICATIVA

Pela primeira vez pretende-se aplicar os métodos de modelagem molecular para estudar a taurina, homotaurina e gliciltaurina com os átomos do enxofre substituído por selênio e telúrio. Com base nestes dados, poder-se-à fazer inferências quanto ao comportamento bioquímico dos compostos em questão, disponibilizando para a ciência farmacêutica um leque de compostos promissores para a clínica. Por outra parte, deste modo vão se economizar substancialmente os esforços nos estudos experimentais, poupando, em paralelo, os investimentos financeiros.

Obter parâmetros geométricos da taurina, homotaurina e gliciltaurina, os quais, após serem comparados com os resultados de Raios-x para calcogênios, poderão servir de base para experimentos farmacológicos e clínicos na área de endocrinologia.

Motivados pela utilidade potencial do selênio e telúrio contra uma série de doenças e condições patológicas, empreendemos este estudo a fim de fornecer informações ausentes sobre as características estruturais dos derivados de TAU.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Realizar a modelagem estrutural computadorizada de taurina e seus derivados.

#### 3.2 Objetivos específicos

- a. Testar o programa *Spartan 14* para os cálculos de modelagem molecular de aminoácidos contendo enxofre por meio de comparação com os resultados existentes em bases de difratometria de raios- X.
- b. Propor modelos moleculares para taurina, homotaurina e gliciltaurina contendo calcogênios pesados em sítios de enxofre.
- c. Obter novas informações estruturais - comprimentos de onda e ângulos – para os compostos virtuais substituídos.
- d. Realizar análise estrutural comparativa no que diz respeito à geometria do grupo contendo enxofre em função de raios iônicos de calcogênios presentes.
- e. Identificar paralelos clínico-estruturais para taurina, homotaurina e gliciltaurina substituída com selênio e telúrio.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Há diversos métodos para cálculo da energia potencial dos sistemas moleculares que são dependentes das coordenadas de seus núcleos atômicos. Todos eles usam dados empíricos para determinar as constantes de força individuais, em particular, o comprimento e os ângulos das ligações. Neste trabalho, a estrutura de aminoácidos substituídos foi simulada empregando o software *Spartan 14* padrão para Windows, que usa campo de força MMF. Como em publicações anteriores sobre as estruturas de compostos bioativos virtuais (NASCIMENTO; MELNIKOV; ZANONI, 2011; MELNIKOV *et al.*, 2013), a otimização da geometria foi realizada em coordenadas cartesianas usando o algoritmo de otimização de Berny e ajustando os parâmetros até encontrar um ponto estacionário na superfície de energia potencial. Isso significa que para um pequeno deslocamento a energia não muda dentro de um certo valor e convergem satisfatoriamente. Ressalta-se que nenhuma amostragem sistemática de energia foi realizada para a busca de energia conformacional.

Programas de modelagem molecular podem avaliar estruturas químicas com alto grau de precisão. Essa afirmação é o resultado de estudos comparativos de parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos experimentalmente, como por exemplo o FindIt, ICDD ou outras bases de dados baseadas em difração de raios - X e/ou espectroscopia Raman. Não realizamos nenhuma amostragem sistemática de energia para pesquisar espaço de energia conformacional.

Os parâmetros experimentais usados para comparações foram aqueles de bancos de dados e publicações sobre refinamentos estruturais de raios-X de compostos relacionados contendo grupos sulfidríla e selenoidríla, bem como pontes dissulfeto. Em particular, para analisar as estruturas foi aproveitado o material do *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC, 2021) e do serviço gratuito *FIZ Karlsruhe*. A visualização de estruturas foi realizada usando *Mercury*, um programa anexado ao CCDC. A *Mercury* oferece uma ampla gama de ferramentas para visualização de estruturas 3D e a análise de empacotamento de cristais.

As comparações dos modelos isolados com suas contrapartes em estado sólido podem ser úteis para nosso entendimento geral da estrutura de compostos reais e nossa capacidade de avaliar sua estabilidade e propriedades químicas.

Os ângulos e distâncias interatômicas serão mensurados usando características especiais do programa. Os parâmetros experimentais utilizados para as comparações devem ser providenciados a partir de bases de dados que contêm publicações pelos refinamentos estruturais de raios-X das moléculas (INCHLIFFE, 2008).

A metodologia incluiu as seguintes etapas:

- 1- Visualização da geometria de equilíbrio para um estado fundamental;
- 2- Escolha do instrumento adequado para realizar cálculos preferentemente o campo de força MMFF;
- 3- Início dos cálculos baseados na escolha 1 e 2;
- 4- Discussão dos resultados.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os modelos obtidos pelo método de modelagem molecular são apresentados nas Figuras 2 a 7, todos orientados da mesma forma. A Figura 2 e 3 apresentam os modelos TAU obtidos após a substituição virtual do enxofre por selênio e telúrio.

Figura 2 - Modelos de TAU substituídos por selênio e telúrio em grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ , vista longitudinal

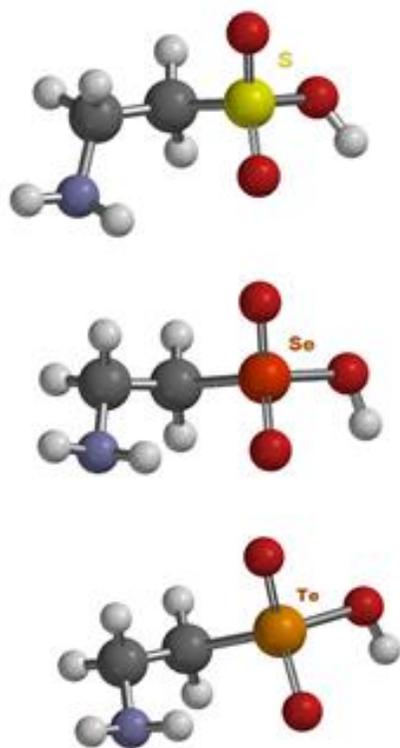
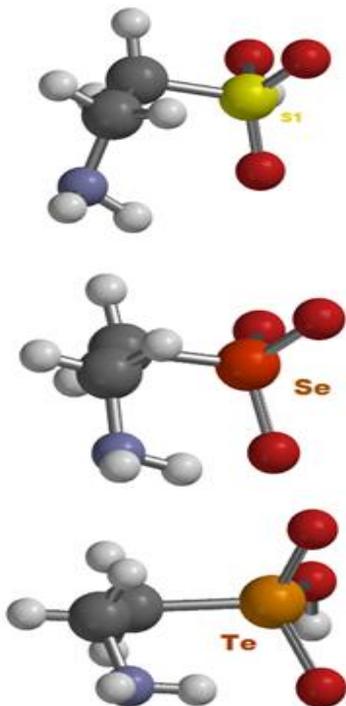


Figura 3 - Modelos de TAU substituídos por selênio e telúrio em grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ , vista de  $45^\circ$



Os parâmetros geométricos correspondentes (distâncias e ângulos de ligação) calculados para taurina estão resumidos nas Tabelas 1 e 2. Em primeiro lugar, podemos ver que o conjunto de distâncias interatômicas da molécula modelo é muito próximo ao da estrutura anteriormente refinada pela técnica de raios X (SUTHERLAND; YOUNG, 1963). Deve-se notar também que os valores médios dos comprimentos de ligação-chave entre enxofre e oxigênio calculados são 1,462 e 1,502Å e as diferenças entre estes e os comprimentos de ligação individuais não são significativas. O comprimento da ligação enxofre-carbono é 1,805Å e tanto esse valor quanto os valores dos comprimentos das ligações enxofre-oxigênio concordam com os valores médios calculados para outros compostos contendo átomos de enxofre, oxigênio e de carbono. (RUMBLE, 2020).

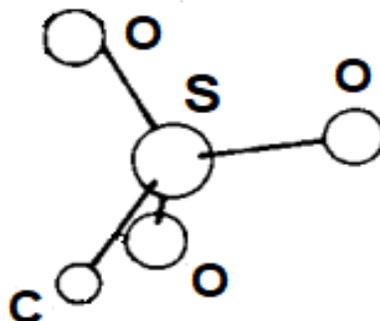
Tabela 1 - Comprimentos de ligação (Å) de TAU com selênio e telúrio em comparação com dados publicados

Ligação	Comprimentos da ligação			
	Publicado*	Modelos		
		S	Se	Te
Ch - O1	1.453	1.615	1.825	2.043
Ch - O2	1.479	1.444	1.622	1.842
Ch - O3	1.463	1.446	1.622	1.842
Ch - C1	1.805	1.782	1.936	2.103
Ch - C2	2.760	2.729	2.867	3.007
C1 - C2	1.513	1.522	1.521	1.522
O1 - H1	0.971	0.982	0.972	0.973
C1 - H2	1.097	1.095	1.095	1.094
C1 - H3	0.934	1.095	1.095	1.095
C2 - H4	0.875	1.095	1.095	1.095
C2 - H5	0.987	1.096	1.094	1.094
N1 - C2	1.501	1.464	1.460	1.461
N1 - H6	1.079	1.024	1.022	1.022
N1 - H7	0.790	1.021	1.019	1.019

\*Sutherland, Young, 1963

De acordo com dados estruturais, o átomo de C e os três átomos de oxigênio formam um grupo tetraédrico (Figura 4) com o átomo de enxofre no centro. Como, no caso da pesquisa, as distâncias não são equivalentes, esse tetraedro não é regular e, conseqüentemente, o grupo deve ser mais reativo. Ambas as distâncias C-S estão de acordo com o *Cambridge Structural Database* (CSD).

Figura 4 - Tetraedro SO<sub>3</sub>C em taurina



O comprimento da ligação carbono-carbono de 1,522Å é significativamente menor do que o valor aceito de 1,545Å da ligação simples carbono-carbono. Enquanto isso, em contraste com os dados de raios-X (SUTHERLAND; YOUNG, 1963), a ligação única de carbono-nitrogênio de 1,464Å não é maior, mas está mais próxima do valor aceito na literatura de 1,475Å. O mesmo pode ser dito sobre as ligações C-H para as quais o modelo fornece valores mais próximos dos geralmente aceitos do que dos dados de raios-X: 1,095-1,096Å em vez de 0,875-0,987Å (RUMBLE, 2020).

Quanto aos ângulos, o modelo fornece o ângulo médio de ligação oxigênio-enxofre-oxigênio como 108,62° (Tabela 2), que é o ângulo tetraédrico regular, quando todos os três ângulos de ligação oxigênio-enxofre-oxigênio são essencialmente idênticos. É muito mais próximo do valor habitual do que 112,13° obtido para o cristal único.

Tabela 2 - Ângulos (°) de TAU com selênio e telúrio em comparação com dados publicados

°	Ângulos			
	Publicado*	Modelos		
		S	Se	Te
O1 - Ch - O2	122.64	117.42	119.46	119.35
O1 - Ch - C2	113.48	117.12	119.19	119.15
O2 - Ch - C2	123.88	125.46	121.01	121.17
C1 - Ch - C3	110.96	125.46	114.82	114.82
H1 - O1 - Ch	114.01	111.20	119.19	111.01

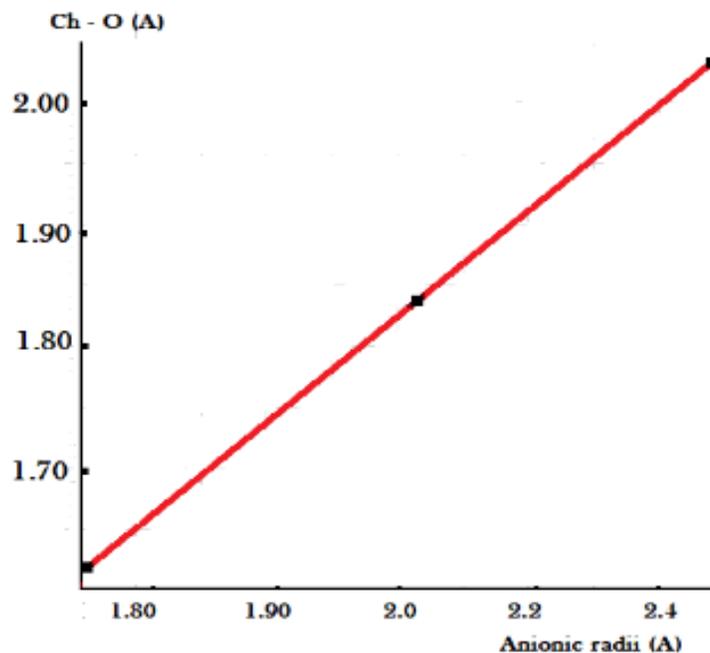
\*Tomita, Fujiwara, Higashi, 1973

Finalmente, para os grupos OH não houve diferenças detectadas entre o modelo e os resultados de raios-X mostrando o valor normal de 0,891 e 0,910Å. Com toda a probabilidade, os pequenos desvios mencionados acima nos parâmetros estruturais dependem da escolha de um conformer com menor nível de energia potencial e ligações mais próximas das consideradas convencionais. Portanto, como a modelagem molecular representa as distâncias e ângulos interatômicos, os que com um erro

praticamente não ultrapassam as diferenças entre as duas colunas da Tabela 1, os resultados, pelo menos no nível metodológico, podem ser considerados convergentes.

Parece paradoxal, mas os derivados de SeTAU e TeTAU não têm uma estrutura cristalina determinada nem mesmo por difração de pó de raios-X, apesar da ampla gama de dados disponíveis para o próprio TAU em outros campos. Como esperado, a introdução de selênio e telúrio na matriz TAU deve ter levado a uma mudança nos principais parâmetros estruturais. Dados de simulação mostram que as distâncias S-O, Se-O e Te-O aumentam de forma acentuada do enxofre para o telúrio na mesma proporção para todos os três ânions de oxigênio. Além disso, quando os comprimentos de ligação Ch-O são traçados vs os raios aniônicos calcogênicos (Figura 5), o gráfico mostra uma clara forma linear e praticamente coincide com a dependência análoga para glutatonas em respeito aos mesmos valores (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Figura 5 - Distâncias Ch-O em TAU, SeTAU e TeTAU em função de raios aniônicos



Como resultado da intercalação de calcogênios mais pesados, as distâncias próximas Ch-C1, C-C2 e Ch-H1 também são aumentadas, mas sempre em um grau fortemente proporcional aos raios aniônicos correspondentes. As comparações

mostram que no restante do TAU e nos modelos de substituição, as distâncias C-C são idênticas. Isto mostra a estabilidade eletrônica do tetraedro mencionado. Os valores também ficam invariáveis para as ligações C-N, N-H e O-H, estando, de acordo com os dados publicados na literatura (NIST, 2018).

Visto que, a longo prazo, a modelagem computacional visa identificar estruturas promissoras e úteis para um organismo saudável ou doente, foi interessante acompanhar a evolução do TAU com o alongamento de sua cadeia de hidrocarbonetos. Na literatura há poucos dados sobre o assunto. Em contraste, existem revisões informativas de análogos TAU e grandes estudos experimentais e epidemiológicos dedicados a novos medicamentos, mas sem abordagem clínico-estrutural (GUPTA; WIN; BITTNER, 2005; YAMORI *et al.*, 2010).

A esse respeito, homotaurina com enxofre substituído por calcogênios pesados é de indiscutível interesse. Os parâmetros geométricos calculados (comprimentos e ângulos de ligação) para HOTAU com selênio e telúrio estão resumidos na Figura 6 e 7 e nas Tabelas 3 e 4. A comparação desses dados com os valores para TAU mostra semelhanças impressionantes. Assim, os tamanhos das arestas dos tetraedros  $\text{CHO}_3\text{C}$  coincidem até a terceira casa decimal. O mesmo comportamento, com diferenças mínimas, é observado nas distâncias O-H, C-H, N-C e N-H. Finalmente, o  $\text{tg}\alpha$  (inclinação do gráfico até a abcissa) para cada sequência S - Se - Te é o mesmo para cada valor da distância. Quanto aos ângulos da ligação-chave, eles são praticamente iguais aos ângulos correspondentes do TAU.

Figura 6 - Modelos de HOMOTAURINA substituídos por selênio e telúrio em grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ , vista longitudinal

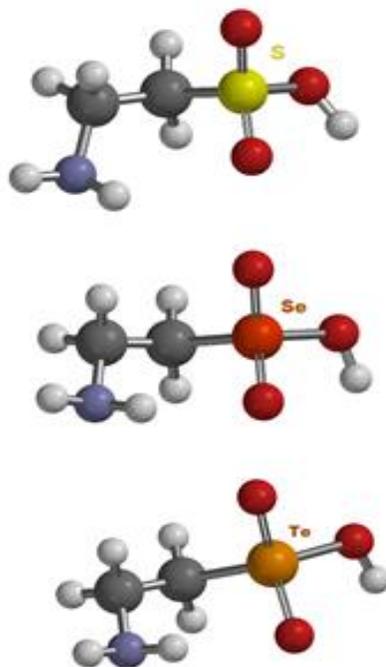


Figura 7 - Modelos de HOMOTAURINA substituídos por selênio e telúrio em grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ , vista de  $45^\circ$

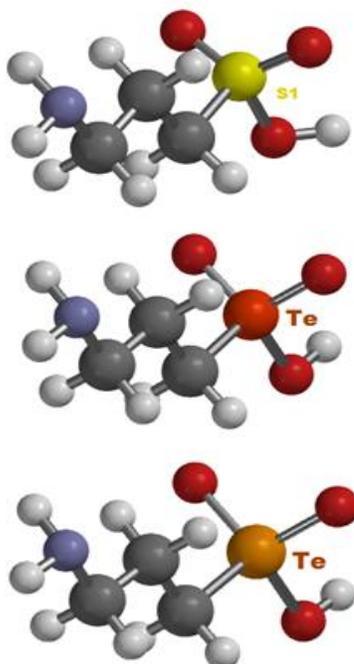


Tabela 3 - Comprimentos de ligação (Å) de HOTAU com selênio e telúrio

Ligações	Comprimentos da ligação		
	Modelos		
	S	Se	Te
Ch - O1	1.615	1.823	2.042
Ch - O2	1.444	1.622	1.842
Ch - O3	1.445	1.622	1.842
Ch - C1	1.786	1.931	2.101
Ch - C2	2.731	2.837	2.980
Ch - C3	4.108	4.235	4.391
C1 - C2	1.525	1.525	1.525
C2 - C3	1.522	1.519	1.519
O1 - H1	0.972	0.972	0.973
C1 - H2	1.095	1.094	1.094
C1 - H3	1.095	1.094	1.094
C2 - H4	1.097	1.097	1.097
C2 - H5	1.097	1.097	1.097
C3 - H6	1.096	1.096	1.096
C3 - H7	1.095	1.095	1.095
N1 - C3	1.455	1.458	1.458
N1 - H8	1.020	1.019	1.019
N1 - H9	1.020	1.019	1.019

Tabela 4. Ângulos de ligações de HOTAU com selênio e telúrio

	Ângulos		
	Modelos		
	S	Se	Te
O1 - Ch - O2	105.44	109.14	109.40
O1 - Ch - O3	107.85	109.17	109.42
O2 - Ch - C1	109.99	109.72	109.44
O3 - Ch - C1	109.89	109.71	109.45
O1 - Ch - C1	97.73	109.56	109.66
H1 - O1 - Ch	107.73	109.79	110.61

Como é conhecido pelas publicações, HOTAU se assemelha ao TAU em seu espectro de atividade bioquímica, mas suas indicações clínicas são muito mais amplas e um novo medicamento, o *Tramiprosato*, foi recentemente aprovado para uso clínico. Com base em considerações estruturais, essa diferença pode ser explicada, por um

lado, pela maior solubilidade e biodisponibilidade do HOTAU e, por outro, pela presença de um átomo de carbono adicional. De fato, o surgimento de C3 torna a possibilidade de rotação livre ou restrita em torno da ligação C2-C3 e, conseqüentemente, a existência de isomerismo conformacional. A análise conformacional pode ser uma contribuição importante para o projeto racional de medicamentos com HOTAU. A esse respeito, as relações estruturais especiais de HOTAU e ácido  $\gamma$ -aminobutanóico (GABA) devem ser consideradas. Esse, na verdade, não é um aminoácido, mas um análogo carboxílico de HOTAU com um grupo de enxofre ausente.

Homotaurina existe em duas modificações, tetragonal e monoclinica, e em ambas as fases o tipo único de molécula assume uma forma zwitteriônica parcialmente dobrada em torno da ligação C2-C3 (DOBSON *et al.*, 1996). Acredita-se que essa molécula funcione como um neurotransmissor no sistema nervoso central dos mamíferos, que afeta diretamente a personalidade e o controle do estresse. Também, possui efeitos hipotensores, tranquilizantes, diuréticos e antidiabéticos. Voltando ao HOTAU, fica claro que é o eixo C2-C3 o responsável por aumentar a atividade biológica dos dois compostos relacionados, enquanto o ácido  $\gamma$ -aminobutanóico parece se manifestar como um neurotransmissor mais ativo. As correlações entre as características bioquímicas e as manifestações fisiológicas são criteriosamente e detalhadamente consideradas na revisão, que ainda não perdeu sua relevância (ROBERTS; KURIYAMA, 1968).

O próximo objeto deste estudo é o GLYTAU, que foi selecionado para acompanhar o efeito da ligação amida nos parâmetros estruturais dos derivados de TAU. Os parâmetros geométricos calculados (comprimentos e ângulos de ligação) para GLYTAU com selênio e telúrio estão resumidos na Figura 8 e 9 e nas Tabelas 5 e 6. A comparação desses dados com os valores para TAU, como no caso de HOTAU, mostra certas semelhanças de parâmetros estruturais. O átomo S não forma ligações de hidrogênio ou interações polares. No entanto, a linearidade da molécula é menos pronunciada, como pode ser julgado pelo aumento significativo da distância S-C3 tanto no modelo original quanto nas estruturas substituídas. As ligações N2-C3 também são notavelmente maiores do que aquelas relatadas para outro pequeno dipeptídeo, a alanilmetionina (GUILLOT, MUZET, DAHAOUI *et al.*, 2001).

Figura 8 - Modelos de gliciltaurina substituída e telúrio em grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ , vista longitudinal

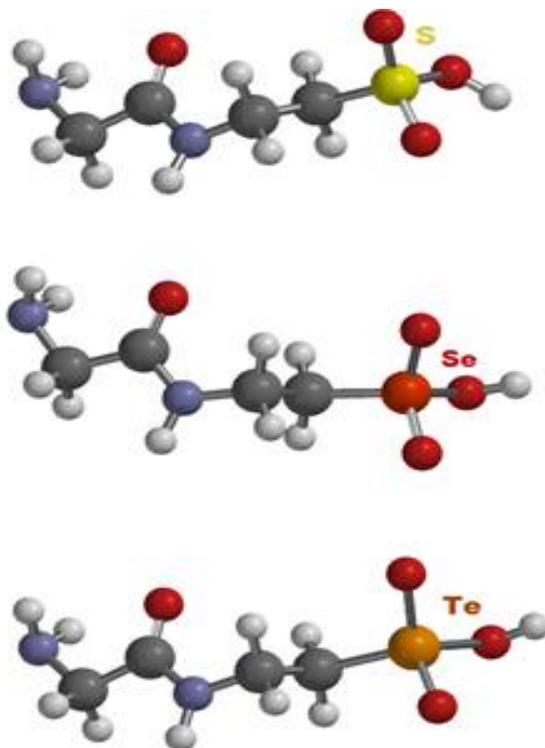


Figura 9 - Modelos de gliciltaurina substituída e telúrio em grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ , vista de  $45^\circ$

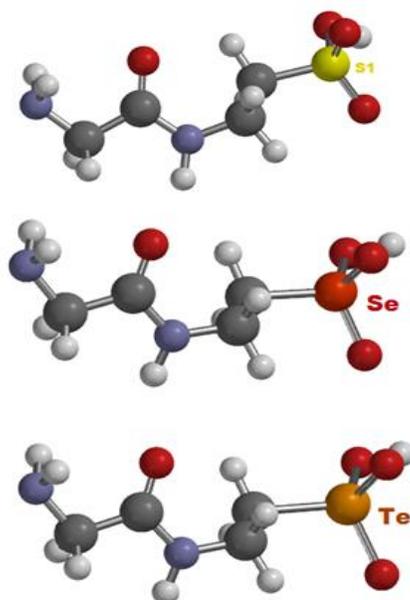


Tabela 5- Parâmetros estruturais da gliciltaurina com selênio e telúrio

Ligações	Comprimentos da ligação		
	Modelos		
	S	Se	Te
Ch - O1	1.614	1.823	2.042
Ch - O2	1.443	1.622	1.842
Ch - O3	1.446	1.622	1.842
Ch - C1	1.781	1.931	1.931
Ch - C2	2.698	2.839	2.986
Ch - C3	4.812	4.989	5.151
Ch - C4	6.262	6.392	6.563
C1 - C2	1.519	1.520	1.521
C3 - C4	1.534	1.534	1.534
C3 - O4	1.228	1.228	1.228
O1 - H1	0.981	0.981	0.973
C1 - H2	1.094	1.094	1.094
C1 - H3	1.095	1.095	1.095
C2 - H4	1.096	1.095	1.095
C2 - H5	1.095	1.095	1.095
N2 - H6	1.014	1.012	1.012
N2 - C2	1.456	1.449	1.449
N2 - C3	1.380	1.378	1.378
C4 - H7	1.094	1.094	1.094
C4 - H8	1.094	1.094	1.094
N1 - C4	1.469	1.471	1.470
N1 - H9	1.024	1.024	1.024
N1 - H10	1.023	1.024	1.024

Tabela 6- Ângulos de ligação da gliciltaurina com selênio e telúrio

	Ângulos		
	Modelos		
	S	Se	Te
O1 - Ch - O2	108.14	109.15	109.39
O1 - Ch - O3	105.64	109.25	109.45
O2 - Ch - C1	110.26	109.70	109.40
O3 - Ch - C1	109.36	109.67	109.47
O1 - Ch - C1	98.25	109.57	109.65
H1 - O1 - Ch	108.18	110.04	110.86

Os outros parâmetros estão dentro da faixa dos valores médios publicados. Quanto aos ângulos, as coincidências não são tão precisas, mas esse achado pode ser facilmente explicado por um grande número de isômeros conformacionais com valores de energia potencial ligeiramente diferentes.

## 6 CONCLUSÕES

A modelagem molecular de taurina, homotaurina e gliciltaurina com uma boa aproximação, revelou coincidência com os dados estruturais previamente obtidos pela técnica de raios X para esses compostos, confirmando, assim, a adequação do programa *Spartan 14* para realizar cálculos com dois aminoácidos e um dipeptídeo contendo radical sulfônico  $\text{SO}_3\text{H}$ . O cálculo de comprimentos de ligação e ângulos forneceu novas informações estruturais sobre taurina, homotaurina e gliciltaurina nos quais o selênio e o telúrio foram substituídos por enxofre do grupo funcional. Os comprimentos de ligação e ângulos de ligação calculados da taurina e seus derivados com calcogênios pesados foram considerados semelhantes, exceto pelo notável alongamento das distâncias-chave Ch-O, Ch = O e Ch-C em proporção aos raios iônicos dos substituintes. O efeito cumulativo dessas mudanças pode resultar em alterações estruturais significativas em toda a molécula, levando a medicamentos promissores. Supõe-se que o leque mais amplo de efeitos clínicos da homotaurina está associado à existência de isômeros conformacionais com valores ligeiramente diferentes de energia potencial. Dessa forma, a modelagem computadorizada de compostos virtuais será capaz de fornecer conhecimento importante sobre a viabilidade de futuras sínteses laboratoriais e testes de bioatividade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZUMA, J.; SCHAFFER, S.W.; ITO, T. **Taurine 7**. New York: Springer Science, Business Media, 2009.

BARRET, G. C.; ELMORE, D.T. **Amino acids and peptides**. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.

BEUKES, J.A.; MO, F.; van BEEK, W. X-Ray induced radiation damage in taurine: a combined X-ray diffraction and Raman study. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 9, p. 4709-20, 2007.

BOSSU, P.; SALANI, F.; CIARAMELLA, A.; SACCHINLLI, A.M.; BANAJ, N.; ASSOGNA, F.; ORFEI, M.D.; CALTAGIRONE, C.; GIANNI, W.; SPALLETTA, G. Anti-inflammatory effect of homotaurine in patients with amnesic mild cognitive impairment. **Front Aging Neurosciences**, v. 10, p. 285, 2018.

BROSNAN, T.M.; BROSNAN, M.E. The sulfur-containing amino acids: an overview. **Journal of Nutrition**, v. 136, p. 1636S–1640S, 2006.

CCDC. **Access Structures**. 2021. Disponível em: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>. Acesso em: 12 abr. 2021.

DAVIES J.S. **Amino acids, peptides and proteins: a specialist periodical report**. Cambridge: RCS Publishing, 2007. vol. XXXIV.

DOBSON, A.J.; GERKIN, E.R.  $\gamma$ -Aminobutyric acid: a novel tetragonal phase. **Acta Crystallographica**, v. 52, p. 3075-8, 1996.

ENDERS, D.; HARNYING, W. A highly efficient asymmetric synthesis of homotaurine derivatives via diastereoselective ring-opening of  $\gamma$ -sultones. **Synthesis**, v. 17, p 2910–8, 2004.

GARRIGOU-LAGRANGE, C. Analyse des spectres de vibration de la  $\beta$ -alanine, de la taurine et de la ciliatine- $\beta$ . **Canadian Journal of Chemistry**, v. 56, p. 663-9, 1978.

GARRIGOU-LAGRANGE, C.; JENSEN, H.; COTRIT, M. Étude cristallographique et vibrationnelle de la glycyldaurine. **Journal of Molecular Structure**, v.36, p. 275-87, 1977.

GORBITZ, C. H. A redetermination of the crystal and molecular structure of glutathione ( $\gamma$ -L-glutamyl-L-cysteineglycine) at 120K. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 41, p. 362-8, 1987.

GUILLOT, R.; MUZET, N.; DAHAOUI, S.; LECONTE, C.; JELSCH, C. Experimental and theoretical charge density of DL-alanyl-methionine. **Acta Crystallographica**, v. 57, 567-578, 2001.

GUPTA, R.C.; WIN, T.; BITTNER, S. Taurine analogues: a new class of therapeutics: retrospect and prospects. **Current Medical Chemistry**, v. 12, n.17, p. 2021-39, 2005.

HUXTABLE, R., BARBEAV, A. **Taurine**. New York: Raven Press, 1976.

JACOBSON, J.; SMITH, L. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. **Physiological Reviews**, v. 49, n. 2, p. 424-81, apr. 1968.

JOHANSSON, L.; GAFVELIN, G.; ARNER, E.S.J. Selenosysteine in proteins properties and biotechnological use. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1726, n.1, p.1-13, oct. 2005.

LAJTHA, A. **Metabolism in the nervous system**. New York: Plenum Press, 1982.

LANOA, A. Modelagem computacional da glutatona na forma reduzida e oxidada contendo calcogênios selênio e telúrio. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2015.

LI, H.; RUAN, W.J.; LIU, L.; WAN, H.F.; YANG, X.H.; ZU, W.F.; YU, L.H.; ZHANG, X.L.; WAN, F.S. Impact of Taurine on the proliferation and apoptosis of human cervical carcinoma cells and its mechanism. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 8, p. 948-956, 20 abr. 2019.

LOMBARDINI, J.; SCHEFFER, J.; AZUMA, J. **Taurine: nutritional value and mechanisms of action**. New York: Springer Science, Business Media, 2002.

MANZANO, S., AGUERA, L., AGUILAR, M.; OLAZARÁN, J. A review on tramiprosate (homotaurine) in Alzheimer's disease and other neurocognitive disorders. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 614, july, 2020.

MASELLA, G.; MAZZA, R. **Glutathione and sulfur amino acids in human health and disease**. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2009.

MELNIKOV, P.; NASCIMENTO, V.; CONSOLO, L.Z.Z. Comparative structural modeling of telluromethionine and isosteric aminoacids. **Chemical Physics Research Journal**, v.6, p. 1-12, 2013.

MIYAZAWA, K.; MATSAMOTO, F. Occurrence of d-2-hydroxy-3-aminopropane sulfonic acid and 3-aminopropane sulfonic acid in a red alga *Grateloupia lívida*. **Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries**, Tokyo, v 36,p. 109-14, 1970.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; ZANONI, L. Comparative structural modeling of cysteine and selenocysteine. **Journal of Solids and Structures**, v. 3, p.153-161, 2011.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; LANOA, A. V. D.; SILVA, A. F.; CONSOLO, L.Z.Z. Structural modeling of glutathions containing selenium and tellurium. **International Journal of Chemistry**, v. 8, p. 102-8 jan. 2016.

NIST. Chemistry WebBook. NIST - **Standard Reference Database Number 101**. 2018. Disponível em: <http://cccbdb.nist.gov>. Acesso em: 19 apr. 2021.

OJA, S.; SARANSAARI, P. Pharmacology of taurine. **Proceedings of the Western Pharmacology Society**, v.50, p. 8-16, 2007.

OKAYA, Y. Refinement of the crystal structure of taurine, 2-aminoethylsulfonic acid. an example of computer-controlled experimentation. **Acta Crystallographica**, v. 21, p.726-35, 1966.

RAMOUTAR, R. R.; BRUMAGHIM, J. L. Antioxidant and anticancer properties and mechanisms of inorganic selenium, oxo-sulfur, and oxo-sulfur-selenium compounds. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 58, p.1-12, 2010.

RIPPS, H.; SHEN, W. Review: Taurine: a “very essential” amino acid. **Molecular Vision**, v. 18, p. 2673-86, nov. 2012.

ROBERTS E.; KURIYAMA, K. Biochemical-physiological correlations in studies of the  $\gamma$ -aminobutyric acid system. **Brain Research**, v. 8, p.1-35, 1968.

RUMBLE, J. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 101<sup>st</sup> ed. Flórida, USA: CRC Press, Boca Raton, 2020.

SEN, N.P. Synthesis, and properties of homotaurine. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 40, n. 11, p.2180-91, 1962.

SERRANO, M. I.; SERRANO, J. S.; FERNÁNDEZ, A.; ASADI, I.; SERRANO-MARTINO, M.C. GABA receptors and opioid mechanisms involved in homotaurine induced analgesia. **General Pharmacology**, v.30, p. 411–5, 1998.

SORIANO-GARCIA, M. Organoselenium compounds as potential therapeutic and chemopreventive agents: a review. **Current Medical Chemistry**, v. 11, p.1657-69, 2004.

SUTHERLAND, H.; YOUNG, D. W. The crystal and molecular structure of taurine. **Acta Crystallographica**, v. 16, p. 897-901, 1963.

TIEKINK, E. R. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: opportunities yet unrealized. **Dalton Transactions**, v. 41, p. 6390-5, 2012.

TOMITA, K. Crystal data and some structural features of acid, 3-aminopropane sulfonic acid and their  $\gamma$ -aminobutyric derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 12, p. 2587-8, 1971.

T

TOMITA, K.; FUJIWARA, T.; HIGASHI H. Crystal and molecular structure of  $\omega$ -amino acids,  $\omega$ -amino sulfonic acids and their derivatives. IV. The crystal and molecular structure of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), a nervous inhibitory transmitter. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 46, p. 2199-2204, 1973.

TOWNSEND, D.M.; TEW, K.D.; TAPIERO, H. Sulfur containing amino acids and human disease. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 58, p. 47–55, 2004.

UEOKA, S.; FUJIVARA, T.; E TOMITA, K. Crystal and molecular structure of  $\omega$ -amino acids,  $\omega$ -amino sulfonic acids and their derivatives. II. The crystal and molecular structure of  $\alpha$ -form of 3-aminopropane sulfonic acid, homotaurine. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 45, p. 3634-8, 1972.

VAN GELDER, M.N.; BOWERS, R.J. Synthesis and characterization of N,N-dichlorinated amino acids: taurine, homotaurine, GABA and L-leucine. **Neurochemical Research**, v. 26, p. 575–8, jun. 2001.

VAN GELDER, M.N. A central mechanism of action for taurine: osmoregulation, bivalent cations, and excitation threshold. **Neurochemical Research**, v. 8, n.5, p.687-99, may 1983.

WHITE, F.R.; LEWIS H.B.; WHITE, J. The metabolism of sulfur, scarboxymethylcysteine. **Journal Biological Society**, v. 117, p. 663-71, 1937.

YAMORI, Y.; TAGUCHI, T.; HAMADA, A.; KUNIMASA, K.; MORI, .H.; MORI, M. Taurine in heath and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. **Journal of Biomedical Science**, v. 17, s1-s6, 2010.