

# Estudo teórico da conformação de hormônios da tireoide: o papel das rotações das cadeias laterais e a interconversão cisoid e transoid.

Fernanda K. C. Félix<sup>1\*</sup>, Douglas H. Pereira<sup>2</sup>.

1. Aluna de IC da Universidade Federal do Tocantins - UFT; \*fernkarine@uft.edu.br

2. Pesquisador do curso de Química Ambiental, UFT, Gurupi/TO.

Palavras Chave: Cálculos quânticos, DFT, barreira rotacional.

## Introdução

Os hormônios da tireoide são endócrinos e exercem um importante papel na regulação de uma variedade de processos metabólicos, tais como desenvolvimento e regulação da homeostase. Dentre as anormalidades mais comuns associadas à falta de iodo estão a alteração funcional da tireoide e o bócio endêmico (YOSHIHARA, H.A.I. et al., 2003). Embora esses hormônios sejam bem conhecidos, a interação desses com seus receptores ainda não está totalmente elucidada, nesse sentido, o presente trabalho visou realizar a análise conformacional dos hormônios citados e identificar seus efeitos estereoeletrônicos, estabelecendo a relação entre as barreiras rotacionais e a interação hormônio-receptor tireoidianos.

## Resultados e Discussão

Este trabalho é puramente teórico e consistiu no cálculo e análise das barreiras rotacionais dos hormônios 3,5,3',5'-tetraiodotironina (T4 – tiroxina, principal subproduto secretado pela glândula da tireoide), 3,5,3'-triiodotironina (T3, forma mais ativa do hormônio da tireoide) e o 3,5-diiodotironina (T2), utilizando a Teoria do Funcional de Densidade através do funcional híbrido B3LYP com a função de base CEP-31+G(d,p).

Hormônios análogos a esses três supracitados foram desenhados com o propósito de elucidar a análise da barreira rotacional, sendo o iodo substituído por átomos de bromo, cloro e flúor. Para o estudo da barreira rotacional desses hormônios, a fez –se a torção entre os ângulos de rotação no eixo dos carbonos C2, C3, C9 e C10 variando entre 0° e 180° com intervalos de 10°.

A Figura 1a mostra os valores do delta de energia para os ângulos de torção dos hormônios T4, T3 e T2. Através da análise conformacional verifica-se que o grau de substituição não influencia na barreira rotacional, já que a diferença entre as barreiras rotacionais para T2, T3 e T4 são irrelevantes. Isto ocorre porque estes hormônios possuem relativa liberdade de rotação em todo o diedro. Resultados semelhantes foram obtidos para os hormônios análogos ao T2, T3 e T4, mas com substituinte bromo, cloro e flúor (dados não mostrados).

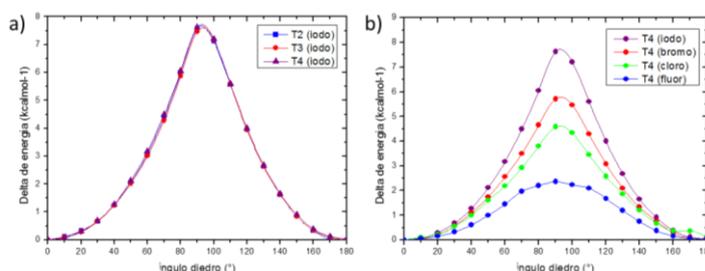
Após analisar a interferência dos diferentes graus de substituição sobre a barreira rotacional, foram testadas a influência dos substituintes (Figura 1b) e verificou-se que o tipo de substituinte afeta visivelmente a barreira rotacional, sendo que quanto mais volumoso o substituinte, maior será a tensão de torção do hormônio. Os testes para os hormônios T3 e T2 com substituintes iodo, bromo, cloro e flúor não foram mostrados por apresentarem resultados similares ao T4 com iguais substituintes.

Os efeitos eletrônicos, devido à diferença de eletronegatividade entre os átomos analisados, não interferem demasiadamente na energia relativa de torção, devido à presença de dois grupos fenólicos de elevada densidade eletrônica que distribui as cargas dos substituintes, minimizando seu efeito sobre a conformação. As maiores barreiras rotacionais apresentadas pelos hormônios com substituinte iodo facilita a interação destes

hormônios com seus receptores, visto que a ligação hormônio-receptor tireoidiana é estereoespecífica, permitindo a união do receptor somente ao hormônio correspondente ou moléculas similares.

Esta elucidação dos efeitos estereoeletrônicos responsáveis pela altura das barreiras rotacionais é muito útil durante a formulação de vacina e a busca por agonistas ou antagonistas mais reativos.

**Figura 1. a)** Energias relativas calculadas em função do ângulo diedro para os hormônios T4, T3 e T2 cujo substituinte é o iodo. **b)** Energias relativas calculadas em função do ângulo diedro para os hormônios T4 com substituintes iodo, bromo, cloro e flúor.



## Conclusões

Ao analisar as conformações destes hormônios, obteve-se que a altura a barreira rotacional variava praticamente com o grau de substituição devido: 1) a liberdade de rotação em torno do diedro analisado e 2) a presença de dois grupos fenólicos muito volumosos e de elevada densidade eletrônica. A presença destes grupos fenólicos influenciou também a tensão de torção fornecida por elementos muito eletronegativos (bromo, cloro e flúor), pois a elevada densidade eletrônica destes grupos faz com que as cargas elétricas sejam dispersas pela estrutura minimizando seu efeito estérico. De acordo com a análise conformacional realizada, a barreira rotacional dos hormônios é influenciada principalmente pela presença de substituintes volumosos.

## Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq – Brasil, da UFT, da CAPES, do grupo de pesquisa “Métodos Numéricos, Aplicações e Física Teórica” e da UNICAMP (que forneceu os recursos computacionais).

FRISCH, M. J et al. **GAUSSIAN, INC., WALLINGFORD CT, GAUSSIAN 09, REVISION A.1.** 2009.

YOSHIHARA, H.A.I.; APRILETTI, J.W.; BAXTER J.D.; SCANLAN, T.S. Structural Determinants of Selective Thyromimetics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 3152-3161, 2003.