

INIBIÇÃO DE SELENOENZIMAS PELO ORGANOCALCOGÊNIO TELÚRIO¹

**Renata Rodrigues Cardozo², Danielle Kunzler Monteiro³, Larissa Marafiga Cordeiro⁴,
Tainara Jungton Bönmann⁵, Daniela Signori⁶, Bruna Comparsi⁷.**

¹ Trabalho de iniciação científica do curso de Biomedicina-IESA

² Aluna do Curso de Graduação em Biomedicina do IESA, PIBIC/IESA

³ Aluna do Curso de Graduação em Biomedicina do IESA

⁴ Aluna do Curso de Graduação em Biomedicina do IESA, PIBIC/IESA

⁵ Aluna do Curso de Graduação em Biomedicina do IESA

⁶ Aluna do Curso de Graduação em Biomedicina do IESA, PIBIC/IESA

⁷ Professora, Mestre em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Curso de Biomedicina (IESA)

INTRODUÇÃO: O telúrio (Te) é um elemento pertencente ao grupo dos calcogênios assim como, o enxofre e o selênio, entretanto nenhuma função fisiológica foi atribuída a ele até o momento (TAYLOR, 1996). Mais recentemente, os compostos orgânicos de telúrio, tem despertado grande interesse devido ao potencial farmacológico antioxidante (BRIVIBA et al., 1998; JACOB et al., 2000; REN et al., 2001). As propriedades antioxidantes desta classe de compostos esta normalmente relacionada a atividade mimética a glutathione peroxidase (GPx), ou seja, eles podem decompor H₂O₂ e peróxidos orgânicos (ENGMAN et al., 1994).

Já, o selênio é um componente fundamental das células vivas com propriedades antioxidantes e está presente em uma variedade de organismos (BOCK et al., 1991; NOGUEIRA et al., 2004; FREITAS et al., 2009), e é necessário para a expressão de selenoenzimas, tais como glutathione peroxidase (GPx) (FLOHÉ et al., 1973) e tioredoxina redutase (TrxR) (HOLMGREN, 1989).

As selenoenzimas apresentam papel fundamental na regulação da sinalização redox (HAWKES & ALKAN, 2010). As famílias de selenoenzimas melhor caracterizadas e mais abundantes incluem: GPx, que cataliza a redução de hidroperóxidos (ROOH e H₂O₂) as custas de equivalentes redutores de glutathione reduzida (GSH) (FLOHÉ & BRIGELIUS-FLOHÉ, 2006); Thioredoxina Redutases (TXNRDs), que são dependentes de NADPH e agem na regulação redox intracelular, reduzindo tioredoxina (ARNER, 2009).

A selenoenzima GPx está associada com a atividade antioxidante de selênio, e sua atividade enzimática é diretamente proporcional à ingestão de selênio. Há oito formas de GPx identificadas que são caracterizadas por características semelhantes. Elas têm diferentes modos e locais de ação e diferentes formas químicas. No entanto, apenas cinco delas apresentam selenocisteína no local ativo catalítico, que incluem as seguintes: a citosólica GPx, uma enzima específica do trato gastrointestinal (GI-GPx / GPX2), uma proteína secretada encontrada no plasma (pGPx / GPx3), uma enzima que atua sobre os lipídios oxidados, fosfolípido hidroperóxido de glutathione peroxidase

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XX Jornada de Pesquisa

(PHGPx / GPx4), e uma GPx6 localizada no epitélio olfativo e nos tecidos embrionários (FÖRSTRÖM et al., 1978).

O sistema tioredoxina, envolve tioredoxina (Trx), a TrxR e NADPH, e é considerado um importante sistema celular, pois está envolvido em diferentes funções no organismo, como na síntese do DNA, na defesa contra o estresse oxidativo, apoptose e sinalização redox (HOLMGREN & LU, 2010). A diversidade de funções e características gerais do sistema tioredoxina já foram revisadas anteriormente por Holmgren & Lu (2010) e comentários sobre a função fisiologia do sistema (ARNÉR & HOLMGREN, 2000), interações com espécies reativas de oxigênio e compostos antioxidantes (NORDBERG & ARNÉR, 2001), papel no câncer (ARNER & HOLMGREN, 2000), na saúde e doença (LILLIG et al., 2009), sistemas redox em bactérias (VLAMIS-GARDIKAS, 2008), plantas (ROUHIER et al., 2008) ou levedura (HERRERO et al., 2008) também podem ser encontrados na literatura.

Três selenoenzimas TrxR foram identificados em mamíferos: Tioredoxina redutase1, que é uma oxidoreductase predominantemente citosólica (ARNÉR, 2009), e é capaz de induzir a apoptose se o resíduo de selênio da enzima for comprometido ou bloqueado, por um agente quimioterapêutico (ANESTAL & ARNER, 2003); Tioredoxina redutase 2: localização mitocondrial com níveis mais elevados no tecido prostático, testicular, hepático, uterino e intestinal (MIRANDA-VIZUETE et al., 2000); Tioredoxina redutase da glutathione: reduz glutathione, mas suas funções fisiológicas específicas ainda permanecem desconhecidas (SUN et al., 2001).

Os compostos têm atraído o interesse de muitos pesquisadores devido as suas propriedades terapêuticas mediadas através da capacidade em imitar a ação da glutathione peroxidase (GPx) (NOGUEIRA et al, 2004; ENGMAN et al., 1992; ANDERSSON et al., 1993; KANDA et al., 1999; WIESLANDER et al., 1998; BRAGA et al., 2009; POON et al., 2013). O interesse em compostos de telúrio tem sido debatido na última década (JAMIER et al., 2010; GILES et al., 2003), contudo, o interesse pelos efeitos antioxidantes destes compostos e/ou derivados ainda não diminuiu.

Além disso, tem sido sugerido que os compostos de Te podem modificar seletivamente o ambiente redox das células cancerosas, levando-as à morte celular por apoptose. No entanto, as células normais permanecem, em grande parte, não afetadas, o que tem grande importância médica, este fato é possível graças ao caráter seletivo desta toxicidade (DU et al., 2014; DU et al., 2014; JAMIER et al., 2010).

A este respeito, o presente trabalho tem como objetivo revisar brevemente a capacidade de inibição das selenoenzimas, TrxR e GPx, pelo telúrio.

METODOLOGIA: No presente estudo, utilizou-se o método de revisão bibliográfica.

O levantamento bibliográfico desta revisão foi realizado por meio de busca por artigos científicos indexados nos seguintes bancos de dados: Pubmed, Web of science e Scopus. Para a seleção dos artigos utilizou-se as seguintes palavras chaves: Selenoenzimas, Inibição de selenoenzimas, Tioredoxina redutase, glutathione peroxidase, telúrio, compostos orgânicos de telúrio.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XX Jornada de Pesquisa

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção da amostragem foram: textos disponibilizados na íntegra, através de acesso as bases de dados; e atendimento à análise das variáveis contempladas para o estudo. As publicações mais relevantes foram selecionadas e seus dados foram analisados e apresentados de forma discursiva.

DISCUSSÃO: O organocalcogênio 3-butyl-1-phenyl-2-(fenilteluro)oct-en-1-one reduziu a atividade da GPx in vitro em soro humano indicando que este composto é potencialmente tóxico para humanos (CARVALHO et al., 2009) e in vivo em córtex de rato nas concentrações de 1, 10 e 30 μM (PENZ et al., 2009). Comparsi e cols (2012), demonstraram em estudo in vivo no cérebro de camundongos que o ditelureto de difenila tem capacidade de inibir as selenoenzimas TrxR e GPx devido a sua neurotoxicidade. Garberg (1999), mostrou em seu estudo com hepatócitos no fígado de ratos que o telúrio inorgânico causa inibição da atividade catalítica de GPx por se ligar a algumas selenoproteínas intracelulares. Kaur e cols (2013), realizaram um estudo com telúrio orgânico em cérebro, cerebelo e tronco cerebral de ratos demonstrando que o composto de telúrio causou diminuição da atividade de GPx. Em estudo realizado por Meinerz e cols (2013), demonstrou que o composto de orgânico telúrio (S) -dimetil 2- (3- (phenyltellanyl) propanamida) succinato, diminuiu a atividade de TrxR. McNaughton e cols (2004), realizaram um estudo com três compostos orgânicos de telúrio em cultura de crescimento de células de cancro: ciclodextrinas que transportam butilo de telúrio, 4- (dimetilamino) feniltelurio e hidroxifenil de telúrio, constatando que ambos compostos são inibidores da TrxR. Segundo Engman (2003), diversos compostos orgânicos de telúrio diminuem a expressão da TrxR em células tumorais e com isso inibem o crescimento de células cancerígenas. Corroborando com o estudo acima, Lin (2013), relata que 6- (4-N, N-dimethylaminophenyltelluro) -6-desoxi- β -ciclodextrina (DTCD), um telureto orgânico derivado de ciclodextrina que tem sido identificado como um excelente inibidor da TrxR, podendo então sensibilizar células humanas de cancro do ovário resistentes a apoptose. Com isso os resultados encontrados por Engman (2003) e Lin (2013) sugerem que o sistema de inibição da TrxR pode desempenhar um papel crucial na apoptose de células tumorais ou cancerígenas e levantam a possibilidade de que a sua combinação pode ser uma estratégia promissora para o tratamento de tumores, principalmente carcinoma de ovário.

CONCLUSÃO: Diante disso, foi possível verificar que o organocalcogênio Te é um agente inibidor de selenoenzimas, a partir de sua forma catiônica que tem potencial de oxidar os grupos tiol, sofrendo processo redox depois de interagir com os grupos tiol de GPx e TrxR. Adicionalmente, organoteluretos também têm sido apontados como agentes promissores no tratamento de diversos tipos de câncer, entretanto, maiores investigações visando compreender as propriedades químicas e biológicas destes novos compostos são necessárias.

PALAVRAS-CHAVE: Inibição de selenoenzimas; Glutathione peroxidase; Thioredoxina reductase; Telúrio.

REFERÊNCIAS

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XX Jornada de Pesquisa

ANDERSSON, C.M; HALLBERG, A; BRATTSAND, R; ENGMAN, L; PERSSON, J. Glutathione peroxidase-like activity of diaryl tellurides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. v.3, n.12, p.2553-2558, 1993

ANESTAL K, ARNÉR E.S.J. Rapid induction of cell death by selenium compromised thioredoxin reductase 1 but not by the fully active enzyme containing selenocysteine. *J Biol Chem*. v.6, p.6, 2003.

ARNÉR, E.S.J. Focus on mammalian thioredoxin reductases - Important selenoproteins with versatile functions. *Source of the Document Biochimica et Biophysica Acta*. 2009.

ARNÉR, E.S.J., HOLMGREN, A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase Authors of Document. *European Journal of Biochemistry* v.267, n.20, p.6102-6109, 2000.

BOCK, A.; FORCHHAMMER, K.; HEIDER, J.; LEINFELDER W.; SAWERS G.; VEPREK B.; ZINONI F. Selenocysteine: the 21st amino acid. *Mol. Microbiol*. v. 5, n.3, p. 515– 520, 1991.

BRAGA, A.L; ALBERTO, E.E; SOARES, L.C; SUDATI, J.H; ROOS, D.H. Synthesis of telluroamino acid derivatives with remarkable GPx like activity. *Organic and Biomolecular Chemistry* . v.7, n.1, p. 43-45, 2009.

BRIVIBA, K; TAMLER, R; KLOTZ, LO; ENGMAN, L; COTGREAVE, I.A; SIES, H. Protection by organotellurium compounds against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration reactions. *Biochem Pharmacol*. v.55, p.817-23, 1998.

CARVALHO, C.A; GEMELLI, T; GUERRA, R.B; OLIBONI, L; SALVADOR, M; DANI, C; ARAÚJO, A.S; MASCARENHAS, M; FUNCHAL, C. Effect of in vitro exposure of human serum to 3-butyl-1-phenyl-2-(phenyltelluro)oct-en-1-one on oxidative stress. *Mol Cell Biochem*. v.332, n.1-2, p.127-34, 2009.

COMPARSI, B; MEINERZ, D.F; FRANCO, J.L; POSSER, T; PRESTES, A; TERRA STEFANELLO, S; DOS SANTOS, D; WAGNER, C; FARINA, M; ASCHNER, M. Diphenyl ditelluride targets brain selenoproteins in vivo: inhibition of cerebral thioredoxin reductase and glutathione peroxidase in mice after acute exposure. *Molecular and Cellular Biochemistry*. v.370, n.1-2, p.173-182, 2012.

DU, P; VISWANATHAN, U.M; KHAIRAN, K; KIRSCH, G; JACOB, C. Synthesis of amphiphilic, chalcogen-based redox modulators with in vitro cytotoxic activity against cancer cells, macrophages and microbes. *Med Chem Comm*. v.5, n.1, p. 25-31, 2014.

DU, P; SAIDU, N.E.B; INTEMAN, J; JACOB, C. MONTENARH, M. A new tellurium-containing amphiphilic molecule induces apoptosis in HCT116 colon cancer cells. Year the Document was. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. v.1840, n.6, p. 1808-1816, 2014.

ENGMAN, L; STERN, D; PELCMAN, M; ANDERSSON, C.M Thiol peroxidase activity of diorganyl tellurides *J. Org. Chem*. v. 59, p.1973-1979, 1994.

ENGMAN, L., STERN, D., COTGREAVE, I.A., ANDERSSON, C.M. Thiol peroxidase activity of diaryl ditellurides as determined by a ¹H NMR method. *Journal of the American Chemical Society* . v.114, n.25, p.9737-9743, 1992.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XX Jornada de Pesquisa

ENGMAN, L; AL-MAHARIK, N; MCNAUGHTON, M; BIRMINGHAM, A; POWIS, G. Thioredoxin reductase and cancer cell growth inhibition by organotellurium compounds that could be selectively incorporated into tumor cells. *Bioorg Med Chem.* v.17, n.11, p.5091-100, 2003.

FLOHÉ, L.; GUNZLER, W.A.; SCHOCK H.H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett.* v. 32, n. 1, p. 132–134, 1973.

FLOHÉ, L.; BRIGELIUS-FLOHÉ, R. Selenoproteins of the glutathione system, Chapter 15. In *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*; Hatfield, D.L., Berry, M.J., Gladyshev, V.N. Springer: New York, NY, USA. p.161–172, 2006.

FREITAS, A. S.; FUNCK, V. R.; ROTTA, M. DOS S.; BOHRER, D.; MORSCHBACHER, V.; PUNTEL, R. L.; NOGUEIRA, C.W.; FARINA, M.; ASCHNER, M.; ROCHA J. B. Diphenyl diselenide, a simple organoselenium compound, decreases methylmercury-induced cerebral, hepatic and renal oxidative stress and mercury deposition in adult mice. *Brain Res. Bull.* v. 79, n. 1, p. 77–84, 2009.

FORSTROM, W; TAPPEL, A.L; ZAKOWSKI, J. Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine. *Biochemistry.* v.17, p. 2639-2644 1978.

GILES, G.I; FRY, F.H; TASKER, K.M; SIES, H; JACOB, C. Evaluation of sulfur, selenium and tellurium catalysts with antioxidant potential. *Organic and Biomolecular Chemistry.* v.1, n.23, p 4317-4322, 2003.

GARBERG, P; ENGMAN, L; TOLMACHEV, V; LUNDQVIST, H; GERDES, R.G; COTGREAVE, I.A. A ligação de telúrio para selenoproteínas hepatocelular durante a incubação com tellurite inorgânico: consequências para a atividade de dependente de selênio glutathione peroxidase. *Biol. Int J Biochem celular.* v.31, n.2, p. 291-301, 1999.

HAWKES, W.C.; ALKAN, Z. Regulation of redox signaling by selenoproteins. *Biol. Trace Elem. Res.* v.134, p.235– 251, 2010.

HERRERO, E; ROS, J; BELLÍ, G; CABISCOL, E. Redox control and oxidative stress in yeast cells, *Biochim. Biophys. Acta.* v.1780, p.217–1235, 2008.

HOLMGREN, A. Thioredoxin and glutaredoxin systems. *J. Biol. Chem.* v.264, p.13963–13966, 1989

HOLMGREN, A; LU, J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: Current research with special reference to human disease *Biochemical and Biophysical Research Communications.* v.396, n.1, p.120-12, 2010.

JAMIER, V; BA, L.A; JACOB, C. Selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. *Chemistry - A European Journal.* v.16, n.36, p. 10920-10928, 2010.

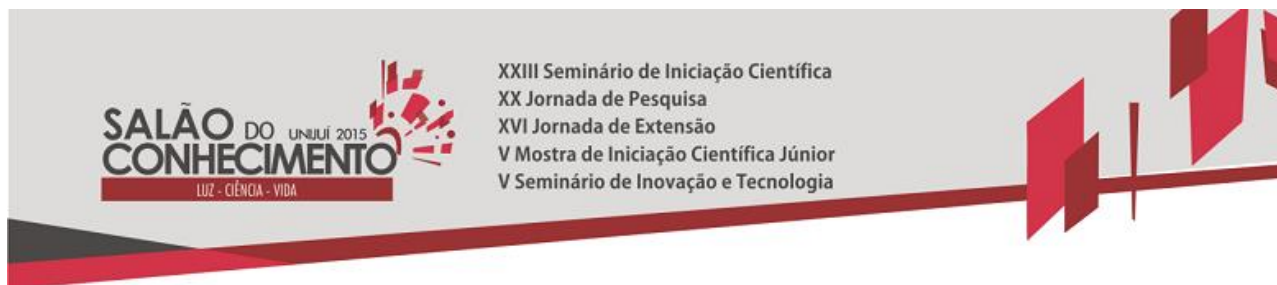
JACOB, C; ARTEEL, G.E; KANDA, T; ENGMAN, L.; SIES, H. Water-soluble organotellurium compounds: catalytic protection against peroxynitrite and release of zinc from metallothionein. *Chem Res Toxicol.* v.13, p.3-9, 2000.

KANDA, T; ENGMAN, L; COTGREAVE, I.A. POWIS, G. Novel water-soluble diorganyl tellurides with thiol peroxidase and antioxidant activity . *Journal of Organic Chemistry.* v.64, n.22, p.8161-8169, 1999.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XX Jornada de Pesquisa

- KAUR, P; YOUSUF, S; ANSARI, M.A; SIDDIQUI, A; AHMAD, A.S; ISLAM, F. Tellurium-induced dose-dependent impairment of antioxidant status: differential effects in cerebrum, cerebellum, and brainstem of mice. *Biol Trace Elem Res.* v.94, n.3, p.247-58, 2003.
- LILLIG, C.G; HOLMGREN, A. Thioredoxin and related molecules— from biology to health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* v.9, p.25–47, 2007.
- LIN, T; CHEN, Y; DING, Z; LUO, G; LIU, J; SHEN, J. Novel insights into the synergistic interaction of a thioredoxin reductase inhibitor and TRAIL: the activation of the ASK1-ERK-Sp1 pathway. *PLoS One.* v.16, n.8, p. 639-650, 2013.
- MCNAUGHTON, M; ENGMAN, L; BIRMINGHAM, A; POWIS, G; COTGREAVE, I.A. Cyclodextrin-derived diorganyl tellurides as glutathione peroxidase mimics and inhibitors of thioredoxin reductase and cancer cell growth. *J Med Chem.* v.47, n.1, p.233-9, 2004.
- MEINERZ, D.F; COMPARSI, B; ALLEBRANDT, J; CEOLIN MARIANO, D.O; DOS SANTOS, D.B; PEGORARO ZEMOLIN, A.P; FARINA, M; DAFRE, L.A ; ROCHA, J.B.T; POSSER, T; FRANCO, J.L. Administração sub-aguda de (S) dimetil 2-(3- (feniltelanil) propanamida) succinato induz toxicidade e estresse oxidativo em camundongos: efeitos inesperados da N-acetilcisteína. *SpringerPlus.* v.2, n.182, p.1-7, 2013.
- MIRANDA-VIZUETE A, DAMDIMOPOULOS E, SPYROU G. The mitochondrial thioredoxin system. *Antioxid. Redox Signal.* v.2, p.801–810, 2000.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. *Chem. Rev.* v. 104, n. 12, p. 6255– 6285, 2004.
- NORDBERG, J; ARNER, E.S.J. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system, *Free Radic. Biol. Med.* v.31, p.1287–1312, 2001.
- PENZ, J; GEMELLI, T; CARVALHO, C.A; GUERRA, R.B; OLIBONI, L; DANI, C; ARAÚJO, A.S; FUNCHAL, C. Efeito de 3-butil-1-fenil-2- (fenilteluro) oct-en-1-ona no stress oxidativo em córtex cerebral de ratos. *Food Chem Toxicol.* v.47, n.4, p.745-51, 2009.
- POON, J.F; SINGH, V.P; ENGMAN, L. In search of catalytic antioxidants - (alkyltelluro)phenols, (alkyltelluro)resorcinols, and bis(alkyltelluro)phenols. *Journal of Organic Chemistry.* v.78, n.12, p. 6008-6015, 2013.
- REN, X; XUE, Y; ZHANG, K; LIU, J; LUO, G; ZHENG, J; MU, Y; SHEN, J. A novel dicyclodextrinyl ditelluride compound with antioxidant activity. *FEBS Lett.* v.507, p.377-80, 2001.
- ROUHIER, N; KOH, C.S; GELHAYE, E; CORBIER, C; FAVIER, F; DIDIERJEAN, C; Jacquot, J.P. Redox based anti-oxidant systems in plants: biochemical and structural analyses, *Biochim. Biophys. Acta* v.1780, p.1249–1260, 2008.
- SUN, Q.A; KIRNARSKY, L; SHERMAN, S; GLADYSHEV, V.N. Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems. *Proc Natl Acad Sci USA.* v.98, p.3673–3678, 2001.
- TAYLOR, A. Biochemistry of tellurium. *Biol Trace Elem Res.* v. 55, p. 231-239, 1996.
- VLAMIS-GARDIKAS, A. The multiple functions of the thiol-based electron flow pathways of *Escherichia coli*: eternal concepts revisited, *Biochim. Biophys. Acta.* v.1780, p.1170–1200, 2008.



Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XX Jornada de Pesquisa

WIESLANDER, E., ENGMAN, L., SVENSJÖ, E., (...), ANDERSSON, C.-M., BRATTSAND, R. Antioxidative properties of organotellurium compounds in cell systems. Biochemical Pharmacology. v.55, n.5, p 573-584, 1998.