



## DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL DE NOVOS INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2: DOCKING E RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

Anelise F. Macarini<sup>1</sup>, Rogério Corrêa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí, SC, Brasil. \*anelise@univali.br

### INTRODUÇÃO

Pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos demandam de enormes investimentos da indústria farmacêutica, tendo atingido o seu recorde em 2017. A maior parte desse investimento está na fase clínica, custando quase 30% do orçamento. Os testes que antecedem essa fase devem, então, ser precisos e de baixo custo. Felizmente, com o advento da tecnologia, processos como triagem de moléculas para sua toxicidade, absorção ou até mesmo afinidade com o alvo desejado podem ser feitas através de ferramentas computacionais, reduzindo o uso de recursos. O *docking* molecular é uma dessas ferramentas. Com ele é possível, ao definir uma proteína-alvo, desenhar, ou encontrar moléculas em bibliotecas, que tenham uma afinidade com esse alvo. O presente trabalho propõe utilização do *docking* como ferramenta de análise de relação estrutura-atividade de novas moléculas pirazol-chalconas, provenientes de uma biblioteca previamente desenhada, verificando interações, poses e seletividade.

### MATERIAL E MÉTODOS

O *docking* foi realizado entre uma biblioteca de 300 ligantes previamente desenhados com as enzimas COX-1 e 2, utilizando o programa AutoDock Vina. A seletividade foi analisada através da energia de interação. As interações e imagens foram analisadas com o programa Chimera.

### RESULTADOS

Os resultados do *docking* na COX-2 mostram que das 300 moléculas da biblioteca 262 encaixaram no sítio ativo,

sendo que as 38 que não possuíam afinidade são as de maior volume, ou seja, eram muito grandes para encaixar com baixa energia. As demais possuíam energias de interação variando de -6,3 a -11kcal/mol, o fármaco de referência, celecoxibe, possui energia de interação de -12,2kcal/mol. Os resultados do *docking* mostram que os compostos são seletivos, uma vez que as energias de interação para COX-1 são maiores que para a COX-2, atestando a seletividade dos compostos. Com relação a estrutura-atividade, o celecoxibe realiza três ligações de hidrogênio, com os resíduos Ser516, Phe504 e Arg499. Dos compostos analisados, 2a7, 2a11 e 2a17 fazem ligação de H entre o C=O da porção chalcona com o resíduo Ser516, sendo que o 2a17 adicionalmente faz uma ligação de H entre o N-O do grupo nitro com o resíduo de Phe504. O composto 2a23 faz uma ligação de H entre o N2 do anel pirazólico e o resíduo Ser516 e uma entre o C=O do grupo amida com o resíduo Arg499. Na COX-1, os resíduos de Ser498 e Arg88, que apesar de possuírem numeração diferente encontram-se na mesma posição do sítio ativo da COX-2, também realizam ligações de H, com o S=O do celecoxibe e com o C=O da porção chalcona dos compostos, demonstrando a sua importância para a interação proteína-ligante.

### CONCLUSÕES

Conclui-se, com base nas análises *in silico*, que os compostos 2a7, 2a11, 2a17 e 2a23 da biblioteca analisada possuem afinidade para a COX-2 comparável ao celecoxibe, e, mais importante, são seletivas para esse alvo, com relação a COX-1.

### AGRADECIMENTOS

CAPES e UNIVALI

