



INFLUÊNCIA DE SUBSTITUINTES DO ESQUELETO DRIMANO NA ENERGIA E MODO DE LIGAÇÃO À ENZIMA COX-2: UMA TRIAGEM VIRTUAL

Franciele S. B. Florenço^{1*}, Saulo. B. da Silva¹, Valdir Cechinel-Filho¹, Rogério Corrêa¹, Angela Malheiros¹.

¹Universidade do Vale do Itajaí, Brasil. *francieleflorenco@hotmail.com.

INTRODUCTION

Estima-se que 50 milhões de pessoas anualmente sofram com doenças inflamatórias. No entanto, medicamentos anti-inflamatórios seletivos à COX-2, uma enzima relacionada à inflamação, tem seu uso restrito devido aos efeitos adversos gerados, principalmente cardiovasculares. Logo, a busca por novos anti-inflamatórios deve ser incentivada. Neste contexto, os sesquiterpenos drimanos, originados de plantas, fungos e organismos aquáticos, apresentam diferentes possibilidades de substituintes ligados ao esqueleto drimano e exibem um amplo espectro de ação entre os quais atividade antiinflamatória. Devido à interessante diversidade química, o objetivo deste trabalho foi avaliar os drimanos que apresentam em sua estrutura diferentes substituintes, a ligação virtual à enzima COX-2, relacionada a inflamação.

MATERIAL AND METHODS

25 estruturas de drimanos encontrados em diferentes plantas do gênero *Drimys* foram desenhadas no software ChemSketch e classificadas de acordo com os substituintes nos carbonos 11 e 12 do esqueleto drimano. Posteriormente estas foram submetidas a uma triagem virtual por docagem molecular pelo programa AutoDock Vina. A enzima COX-2 foi preparada no programa AutoDock Tools (PDB: 3LN1). As poses de ligação e

interações intermoleculares foram visualizadas no programa BioviaDiscovery.

RESULTS

Os drimanos foram classificados em 5 grupos de acordo com os substituintes: aldeídos, álcoois, hemiacetais, lactonas e demais grupos. Os quais exibiram energias de ligação à COX-2 médias de: -6,11 kcal/mol, -5,65 kcal/mol, -7,0 kcal/mol, -6,43 kcal/mol e -6,23 kcal/mol respectivamente. O celecoxibe, ligante referência, exibiu energia de -12,3 kcal/mol e apresentou 19 contatos no sítio ativo com resíduos importantes para impedir a catálise de substratos da COX-2. Todos os drimanos analisados realizaram interações com no mínimo dois desses quatorze resíduos. Assim, as melhores energias de ligação foram de drimanos que continham hemiacetais em sua estrutura e os menos favoráveis foram aqueles com grupamento álcoois.

CONCLUSIONS

A diversidade química dos drimanos tem influência sobre sua energia de ligação à COX-2 na triagem virtual. Os drimanos apresentaram-se como possíveis inibidores da enzima COX-2.

ACKNOWLEDGMENTS

CAPES, CNPq, FAPESC, PPGCF-UNIVALI

