

Estudo de Docking Molecular de Lignanas Biologicamente Ativas como Inibidoras das COXs

Alexandre Borges¹(PG), Rosângela da S. de Laurentiz^{1*}(PQ)

Universidade Estadual Paulista, Avenida Brasil 56, CEP 15385-000, Ilha Solteira, SP, Brazil

Palavras Chave: Lignano lactonas, COX-1, COX-2

Introdução

Lignanas são metabólitos secundários com uma grande diversidade estrutural e inúmeras propriedades biológicas, por isso suas estruturas têm sido estudadas como possíveis alvos para o desenvolvimento de novos fármacos⁽¹⁾. Cubebina (1) e hinoquinina (2) (Fig. 1) são lignanas que apresentam atividade anti-inflamatória *in vivo*⁽¹⁾, assim como seus derivados (3) e (4).

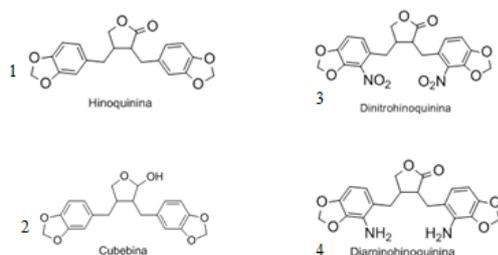


Figura 1: Estrutura das lignanas

Essas lignanas possuem estruturas semelhantes ao rofecoxibe (inibidor seletivo da COX-2) em relação à presença de dois anéis aromáticos, um anel de cinco membros e grupos doadores de elétrons como substituinte nos anéis aromáticos. Portanto, a fim de compreender o comportamento dessas lignanas em relação às isoformas das COXs foi realizado um estudo comparativo de docking molecular (GOLD 5.1) utilizando o rofecoxibe e as estruturas cristalográficas do complexo celecoxibe-COX-1 e 2, as estruturas cristalograficas também foram utilizadas para validação do processo.

Resultados e Discussão

A análise das poses das quatro lignanas mostram que estes compostos ocupam os mesmos sítios ativos da COX-1 e 2 que os coxibes. Os resultados sugerem que o grupo metilenodioxil ligado em C3-C4, da cubebina, hinoquinina e diaminhinoquinina, interagem fortemente com os resíduos do bolso hidrofílico da COX-2 (Fig.2) de modo semelhante ao grupo metilsulfona do rofecoxibe, apenas a dinitrohinoquinina não apresentou tal comportamento.

Sabe-se que o bolso hidrofílico está acessível para a COX-2 e não para a COX-1, sendo a interação com este bolso na COX-2, importante para a seletividade dos compostos diarilheterocíclicos seletivos para a COX-2⁽²⁾. Em relação à interação com a COX-1 a hinoquinina e a diaminhinoquinina interagem de modo semelhante aos coxibes. A cubebina e a dinitrohinoquinina por sua vez apresentam interação mais intensa com o resíduo Arg120 da COX-1, sugerindo que a cubebina e a dinitrohinoquinina tem maior interação com a COX-1, interação esta que é importante para a inibição desta isoforma⁽²⁾.

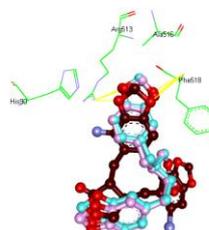


Figura 2: Hinoquinina, cubebina e diaminhinoquinina interagindo com os resíduos do bolso hidrofílico da COX-2.

Conclusões

A hinoquinina e diaminhinoquinina apresentam resultados muito similares ao celecoxib e ao rofecoxibe, o que pode ser indicativo de maior seletividade dessas lignanas para a isoforma 2. Já os resultados observados para a cubebina e a dinitrohinoquinina sugerem ausência ou menor seletividade para COX-2.

Agradecimentos

Fapesp (14/07493-5)

1. Marcotullio, M. C.; et al. Hinokinin, an Emerging Bioactive Lignan. *Molecules* 2014, 19, 14862-14878.

2. R.G. Kurumbail et al. *Nature* (1996)384644– 648.