

O efeito *in vitro* do poligodial isolado de *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae) em células β -pancreáticas – translocação nuclear do receptor de glucocorticoide (GR) induzida pelo sesquiterpeno

Kaidu H. Barrosa (PQ), Murilo C. Mecchi (PQ), João Henrique G. Lago (PQ), Luciana C. Caperuto (PQ), Camilo Lellis-Santos (PQ), Daniela G. Rando (PQ), Kaio de S. Gomes (IC), Patricia Sartorelli (PQ).

Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Diadema - SP. E-mail: patty.sart@gmail.com

Palavras Chave: Poligodial, dexametasona, receptor de glucocorticoide, docking.

Introdução

Por toda história a humanidade utilizou produtos naturais derivados de plantas. A cultura popular os consome *in natura* enquanto suas fórmulas estruturais inspiram fármacos sintéticos. Obtidos de uma planta endêmica do Brasil, os extratos de *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae) apresentam atividades anti-leishmania, anti-inflamatória e antibacteriana¹. O poligodial (PGD) é o composto majoritário de sua casca e apresenta atividade anti-alérgica, antitripanossoma e anti-inflamatória¹. Da classe dos sesquiterpenos, esse composto apresenta parte de sua estrutura semelhante a um fármaco também com atividade anti-inflamatória: o glicocorticoide sintético dexametasona (DEX). Visando compreender o efeito desse sesquiterpeno em células β -pancreáticas nosso grupo avaliou previamente que o poligodial interfere em vias de sinalização de modo semelhante ao fármaco *in vitro*². Em continuação a esse estudo, no vigente trabalho foi definido mecanismo de ação do PGD em células β -pancreáticas, empregando o *western blot* e modelagem molecular (*docking*) para avaliar a translocação nuclear do receptor de glucocorticoide (GR) em células INS 1E.

Resultados e Discussão

Para realização desse estudo, o poligodial (PGD) foi isolado do extrato hexânico das cascas do tronco de *D. brasiliensis* através de sucessivos fracionamentos cromatográficos em gel de sílica e de Sephadex LH-20. Após a purificação, a estrutura foi confirmada através da análise dos espectros de RMN e de massas, seguido da comparação com dados descritos na literatura². A translocação nuclear do GR foi evidenciada via *western blot* (figura 2) em 30 minutos, sendo a DEX a mais intensa. Devido à rápida natureza do processo, acredita-se que em 24h a resposta já tenha ocorrido e se normalizado. O *docking* do PGD demonstrou uma preferência pelo sítio de ligação em Arg611, região do *pocket* relacionada à afinidade entre ligante-receptor. Os resultados indicam que o maior volume ocupado pela DEX permite uma ligação mais eficiente nas regiões de afinidade (Arg611) e atividade (Thr739)³. Devido ao seu menor tamanho, o PGD liga-se mais facilmente em uma cavidade supostamente maior do *pocket* do GR (Arg611), o que explicaria a menor migração do GR do citosol ao núcleo da célula (translocação) induzido pelo produto natural.

Figura 1. Estruturas moleculares do poligodial (verde) e dexametasona (preto).

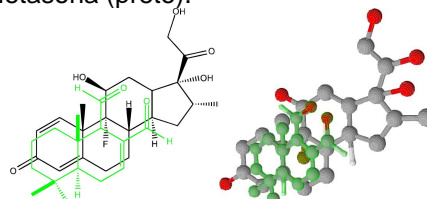


Figura 2. Translocação nuclear do receptor de glicocorticoide em INS 1E.

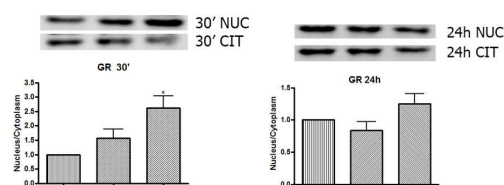
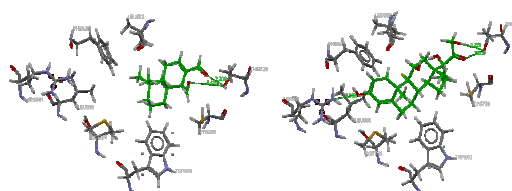


Figura 3. Docking de PGD (A) e DEX (B) de GR.



Conclusões

Os dados obtidos indicam que o sesquiterpeno poligodial (PGD) é capaz de deflagrar uma resposta biológica em células β -pancreáticas pela via de sinalização do GR. Ensaios *in silico* de *docking* procuraram respaldar os possíveis mecanismos para a interação entre o ligante poligodial e a proteína alvo GR. Os dados obtidos permitiram inferir que limitações físicas do *pocket* e a falta de ligações hidrofóbicas e hidrofílicas entre ligante-alvo conferem maior probabilidade de ancoragem do poligodial no sítio de ligação do *pocket* referente à sinalização de afinidade entre ligante-proteína, ao invés do sítio de ativação da proteína.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq

¹D. S. Corrêa et al. *Parasitol. Res.*, **2011**, 109, 231–6.

²Mecchi, M. C. *Pro-apoptotic effects of polygodial isolated from leaves of *Drimys brasiliensis* Miers on pancreatic beta cells*, 3th BCNP, **2011**.

³Bledsoe, R. K. et al. *Cell*, **2002**, 110, 93