

Estudos por *docking* molecular das interações dos ácidos oleanólico e ursólico com as isoformas da ciclooxygenase.

Wendell Santos Magalhães* (PG), Célia Maria Corrêa (PQ), Tanus Jorge Nagem (PQ)
*magalhaes.wendell@gmail.com

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (CiPharma), Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Morro do Cruzeiro, Ouro Preto, CEP 35400-000, Minas Gerais, Brasil

Palavras Chave: *ciclooxygenase*, ácido oleanólico, ácido ursólico, *docking*.

Introdução

Os triterpenóides ácidos oleanólico (AO) e ursólico (AU) apresentaram atividade anti-inflamatória por inibição *in vitro* sobre as isoformas COX-1 (respectivos IC_{50} 380 μ M e 210 μ M) e COX-2 (respectivos IC_{50} 295 μ M e 130 μ M)¹ que convertem em diversos tecidos o ácido araquidônico a PGH₂, precursora dos prostanóides, responsáveis por diversos efeitos fisiológicos e patológicos como a inflamação.

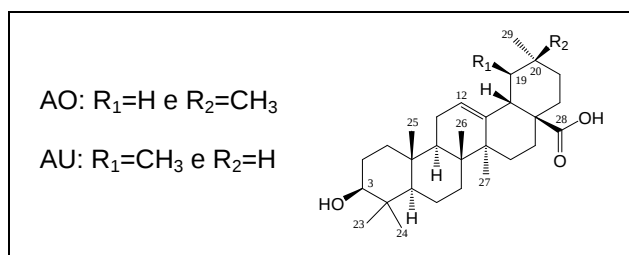


Figura 1: Estruturas químicas de AO e AU.

Resultados e Discussão

Estudos de *docking* molecular utilizaram o programa AutoDock4, as estruturas cristalinas das isoformas COX-1 complexada com o derivado amida de indometacina (2OYE-InmR, RMSD 1,15Å) e COX-2 complexada com indometacina (4COX-Inm, RMSD 1,72Å) e as estruturas dos ligantes cristalográficos, AO e AU. As conformações mais estáveis obtidas pelo *docking* foram analisadas. Na validação do *docking* 4COX-Inm foram observadas as interações por ligação de hidrogênio (lig.H) de COO⁻ de Inm com OH de Tyr355, não prevista na lit., e com o grupo NH₂ de Arg120². Em COX-2, o grupo COO⁻ de AO interagiu por lig.H com OH de Ser353, ao contrário de AU. Os grupos CH₃ em C-20 de AO interagiram com Val116 e, os grupos CH₃ em C-19 e C-20 de AU, com Leu531 e Ala527 no bolso hidrofóbico. Os esqueletos triterpenóides de ambos interagiram com Gly526, Ala527, Ser530 e Leu531 na cavidade hidrofóbica. A OH de AO aproximou-se de Tyr385 e Trp387 e em AU aproximou-se de Phe381 e Leu384. Na validação do *docking* 2OYE-InmR foi observada lig.H entre oxigênio da OH da cadeia etanolamida de InmR e o grupo NH₂ de Arg120, entretanto a interação com

Glu524 não ocorreu como previsto na lit.³ Em COX-1, o grupo COO⁻ de AO não fez lig.H com OH de Ser353, os grupos CH₃ em C-20 de AO interagiram com Phe518, Ile523 e Ala527 e a OH aproximou-se de Val119. O grupo COO⁻ de AU fez lig.H com NH de Arg120, o grupo CH₃ em C-20 interagiu com Pro86 e Ile89, o grupo CH₃ em C-19 com Glu524 e o grupo OH aproximou-se de Val349, Ser353 e Leu359 na cavidade hidrofóbica. Nos complexos de AO e AU com COX-1, a maior parte do esqueleto triterpenóide interagiu no bolso adjacente composto por Tyr355, Val116, Val349 e Ile89. As estruturas de COX obtidas por minimização (DM, *steepest descent*) dos complexos foram utilizadas para o *re-docking* de AO e AU visando obter correlação de ΔG_{bind} com dados experimentais e o refinamento das interações. Em COX-2, o grupo COO⁻ de AO e AU interagiu por lig.H com OH de Ser353; em COX-1, o grupo COO⁻ de AU interagiu por lig.H com NH e NH₂ de Arg120, enquanto AO não fez lig.H.

Tabela 1: Energias livres de interação (ΔG_{bind}) em kJmol⁻¹ calculadas pelo *docking* dos complexos de AO e AU com as isoformas COX.

LIGANTE	COX-1	COX-2	COX-1	COX-2
AO	-28,98	-12,56	-43,26*	-53,00*
AU	-23,23	-13,02	-42,63*	-55,69*

**re-docking* das estruturas de COX obtidas por DM (Gromacs 4).

Conclusões

A aplicação do *re-docking* das estruturas COX minimizadas por DM foi útil para refinar as interações dos complexos e o valor de ΔG_{bind} .

Agradecimentos

À Fapemig pela bolsa de mestrado concedida.

¹Ringbon, T.; Segura, L.; Noreen, Y.; Perera, P. e Bohlin, L. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1212. ²Kurumbail, R. G.; Stevens, A. M.; Gierse, J. J. M.; Stegeman, R. A.; Pak, J. Y.; Gildehaus, D.; Miyashiro, J. M.; Penning, T. D.; Seibert, K.; Isakson, P. C. e Stallings, W. C. *Nature*. **1996**, 384, 644. ³Harman, C. A.; Turman, M. V.; Kozak, K. R.; Marnett, L. J.; Smith, W. L. e Garavito, R. M. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 28096.