

Docking molecular de xantonas naturais farmacologicamente ativas com HSA, principal proteína humana de transporte sanguíneo.

Lucas de A. Saraiva^{1,3*} (IC), Nelson J. F. da Silveira¹ (PQ), Ihosvany C. Rodrigues¹ (PQ), José Maurício S. F. Silva² (PQ), Poliany G. Santos² (PG), Márcia P. Veloso^{1,3} (PQ)

¹Laboratório de Cristalografia - Universidade Federal de Alfenas (Unifal-MG), ²Laboratório de Bioquímica – Unifal-Mg,

³Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal – Unifal-Mg. *lucasandrade_22@yahoo.com.br

Palavras Chave: xantonas naturais, HSA, docking

Introdução

A mangiferina (1,3,6,7-tetra-hidroxixantona-C2- β -D-glucosídeo), xantona de origem natural formada a partir da glicosilação da mangiferitina (1,3,6,7-tetra-hidroxixantona), tem sido descrita por apresentar efeitos farmacológicos, tais como imunomodulação, atividade antiinflamatória e promoção da reabsorção óssea¹, em paralelo a uma potente atividade antioxidante da mangiferitina.²

Não obstante, existe pouca informação tangente a possíveis mecanismos moleculares de interação que justifiquem sua atividade biológica. Dessa forma, o presente trabalho visou o estudo das interações entre as xantonas naturais (mangiferina, mangitiferina) com albumina sérica humana (HSA), proteína de maior abundância no plasma sanguíneo, e principal transportadora de fármacos no sangue.³

Resultados e Discussão

O trabalho foi realizado por meio da suite Schrödinger, utilizando os programas Induced Fit Docking para o *docking* molecular e a interface de visualização Maestro (V.8.5)⁴, para construção e minimização dos ligantes. A estrutura cristalográfica da HSA foi obtida do banco de dados *Protein Data Bank* (PDB ID: 1N5U).

Após o processo de *docking* molecular, o complexo que apresentou o melhor *docking score* foi selecionado como modelo do modo de interação da mangiferina com a HSA, com um valor de energia livre de Gibbs de ligação de $-30,66 \text{ KJ.mol}^{-1}$, valor relativamente próximo ao dado experimental disponível na literatura ($-26,2 \text{ KJ.mol}^{-1}$).⁵ Dentre os diversos tipos de interação entre o ligante e o sítio ativo da HSA, podemos destacar as ligações de hidrogênio, realizadas entre os resíduos de aminoácidos Glu292, Ser202, Lys195, Asp451; e a interação π - π *stacking* entre um dos anéis da Mangiferitina e o resíduo Tyr150. (Fig. 1)

Para o complexo mangiferitina-HSA, também foi escolhido o modelo de ligação que alcançou o maior *docking score* ($-31,16 \text{ KJ.mol}^{-1}$). Dentre as principais interações desse complexo podem ser citadas as ligações de hidrogênio com os resíduos Ser454 e Arg218 e a interação π - π *stacking* entre

os anéis da Mangiferitina e os resíduos Trp214, Phe211. (Fig. 2)

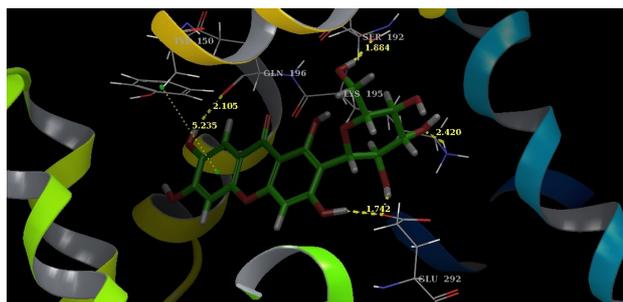


Fig. 1. Complexo Mangiferina - HSA.

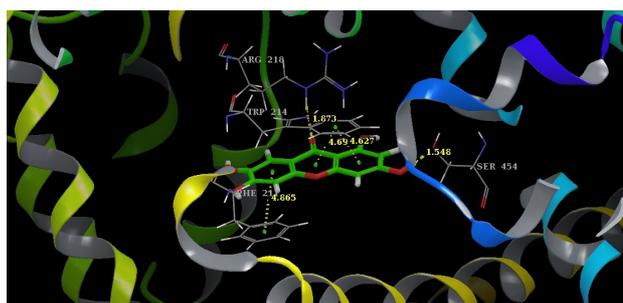


Fig. 2. Complexo Mangiferitina - HSA

Conclusões

Os resultados do *docking* permitiram o mapeamento das interações dos grupamentos funcionais dos ligantes com os resíduos específicos do sítio de ligação da proteína. Neste sentido, os resíduos de aminoácidos aromáticos se mostraram importantes para ambos os processos de interação receptor-ligante. A presença do resíduo de açúcar na mangiferina influenciou pouco no seu mecanismo de interação com HSA, já que a energia livre de Gibbs de ligação do complexo mangiferitina-HSA esteve relativamente bem próximo ao valor do complexo mangiferina-HSA.

Agradecimentos

Fapemig - Unifal-MG

¹Leiro, J. M. et. al., *Pharmacology*, **2003**, 65, 1361.

²Sánchez, G. M. et. al. *Ministerio de la Salud Pública*, **2003**, 3, 13.

³M.F. Hsu. et al., *Free Radic. Biol. Med.* **1997**, 23, 1035.

⁴Schrödinger Suite 2008 Induced Fit Docking protocol; Glide v.5.0; Prime v. 1.7, Maestro v. 8.5 Schrödinger, LLC, NY, **2005**.

⁵Yue Y. et al., *J. of Pharm. and Biomed. Analysis*, **2009**, 49, 753.