

Docking de Novos Candidatos a Protótipos de Fármacos Anti-inflamatórios Inibidores da Fosfolipase A2 secretada (sPLA2)

Carolina H. Andrade¹ (PQ), Fabiula I. Martins¹ (PG), Roberta C. Lino² (PG), Elson A. Costa² (PQ), Valeria de Oliveira¹ (PQ), Ricardo Menegatti¹ (PQ) [*carolhorta@usp.br](mailto:carolhorta@usp.br)

¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás – UFG, Goiânia-GO, Brasil. ²Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás – UFG, Goiânia-GO, Brasil.

Palavras Chave: Docking, Modelagem Molecular, Anti-inflamatórios, sPLA2.

Introdução

A enzima fosfolipase A2 (PLA2) hidrolisa fosfolípidios presentes na membrana celular na posição sn-2 produzindo lisofosfolípidios e ácido araquidônico, tendo um papel chave na produção de mediadores pró-inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos¹. A inibição seletiva da isoforma de PLA2 secretada (sPLA2) emerge como uma estratégia inovadora e alternativa para o desenvolvimento de novos fármacos anti-inflamatórios, uma vez tal enzima é expressa seletivamente no local da inflamação, minimizado, assim, os efeitos colaterais clássicos². Neste trabalho, realizou-se estudo de *docking* de cinco novos candidatos a protótipos de fármacos anti-inflamatórios sintetizados em nosso grupo, de modo a verificar as interações com a enzima sPLA2. Os compostos foram originalmente planejados através de simplificação molecular do protótipo nerolidilcatecol, que é uma molécula de origem natural e já apresenta atividade inibitória sobre a sPLA2.

Resultados e Discussão

A estrutura cristalográfica do complexo sPLA2-vitamina E, (código no PDB: 1KPM) foi utilizada para os cálculos de *docking*. As simulações de *docking* foram realizadas empregando-se a ferramenta MOE-Dock do programa *Molecular Operating Environment 2008.10* (Chemical Computing Group, Inc.), sendo os cálculos preliminares realizados com a vitamina E de forma a se reproduzir a sua orientação cristalográfica no complexo original com a sPLA2. As estruturas dos ligantes foram construídas e otimizadas utilizando o campo de força MMFF94. De acordo com os resultados de *docking*, o derivado LQFM-016 apresentou o melhor *score* de energia. Em comparação com a vitamina E (Fig. 1), o protótipo LQFM-016 interage no sítio ativo da sPLA2 através de várias ligações de hidrogênio, com os resíduos Asp49, Lys69, Gly30, Tyr28, Cys45 e His48, além de realizar importantes interações hidrofóbicas com outros resíduos, tais como, Leu2, Phe3, Ala18 e Ile19 (Fig. 2).

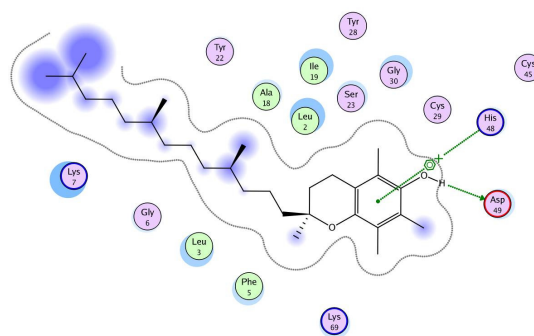


Figura 1. Diagrama 2D das interações da vitamina E com a sPLA2.

Os compostos foram avaliados quanto à capacidade inibitória da sPLA2 e demonstraram atividade satisfatória em relação ao protótipo estudado 4-nerolidilcatecol.

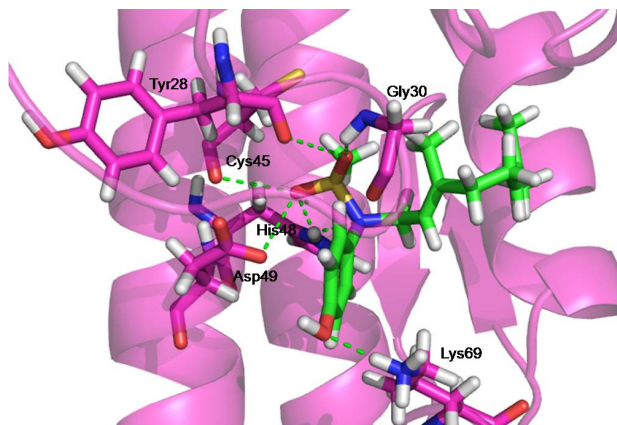


Figura 2. Docking do LQFM-016 na sPLA2.

Conclusões

A metodologia de *docking* utilizada sugere várias interações entre o LQFM-016 e o sítio ativo da sPLA2. Os outros compostos estudados também se mostraram promissores como possíveis inibidores da sPLA2.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPEG.

¹ Oestvang, J., et al. *FEBS Let.*, **2003**, 555, 257.

² Cummings B.S., et al. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **2000**, 294, 793.