

Aplicação de Estratégias baseadas na Estrutura do Ligante e do Receptor para Previsão dos Sítios de Metabolismo de Flavonóides

Mariana C. Sousa (PG), Vinícius de M. Alves* (IC), Valéria de Oliveira (PQ), Carolina H. Andrade* (PQ)
*carolina@farmacia.ufg.br

LabMol, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás - UFG, Goiânia - GO, Brasil.

Palavras Chave: metabolismo, CYP2C9, flavonóides, docking, MetaPrint2D.

Introdução

Nos últimos anos, investigações sobre a atividade de flavonóides demonstraram sua capacidade de prevenção potencial de diversas patologias, dentre elas doenças cardiovasculares, desordens inflamatórias, infecções virais, diabetes e desordens neurológicas, além de sua conhecida ação antioxidante¹. A elucidação do metabolismo de flavonóides é ponto primordial para avaliação e classificação da sua segurança e eficácia como candidatos a fármacos. Neste trabalho aplicaram-se estratégias baseadas no ligante e no receptor para a previsão *in silico* dos sítios de metabolismo dos flavonóides naringenina, naringina, quercetina e rutina (Figura 1).

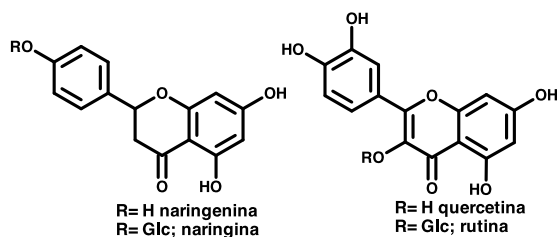


Figura 1. Estrutura dos flavonóides estudados.

Resultados e Discussão

Neste trabalho, empregou-se o programa MetaPrint2D, um algoritmo para a previsão dos sítios de metabolismo baseado na estrutura de ligantes conhecidos.² Assim, foi possível a previsão de metabólitos de fase I para as moléculas da naringenina, naringina e rutina. A quercetina não apresentou metabólitos de fase I previstos. Numa segunda etapa, utilizou-se a estrutura cristalográfica do citocromo 2C9 complexada com o flurbiprofeno (código PDB: 1R9O) para os estudos de *docking*. Os cálculos de *docking* foram realizados empregando-se o programa AUTODOCK 4.2, utilizando o Algoritmo Genético Lamarckiano. Para a macromolécula os hidrogênios polares foram adicionados e as cargas Kollman calculadas. A caixa de interação foi definida no programa AUTOGRID, sendo de 54Å x 60Å x 50Å (direções x, y e z). As estruturas de quercetina (código PDB: 3NVY) e naringenina (código PDB: 1RY8) foram isoladas e otimizadas

utilizando o campo de força MMFF94, no programa MOE 2009 (Chemical Computing Group, Inc.), até atingir um gradiente inferior a 0,05 kcal.mol.Å. As cinco melhores poses classificadas para cada flavonóide foram submetidas a procedimentos de minimização de energia utilizando o campo de força OPLS2005 e a simulações de dinâmica molecular (DM) de 10 ps no programa Desmond v. 2.2. Uma distância cataliticamente reativa do heme é geralmente considerada de até 5 Å, portanto, os átomos que apresentaram uma distância cataliticamente reativa foram selecionados como possíveis sítios metabólicos. A figura 2 apresenta alguns dos resultados obtidos para a rutina. Destaca-se que o resíduo Arg108 se mostrou importante no posicionamento dos ligantes no sítio ativo do CYP2C9.

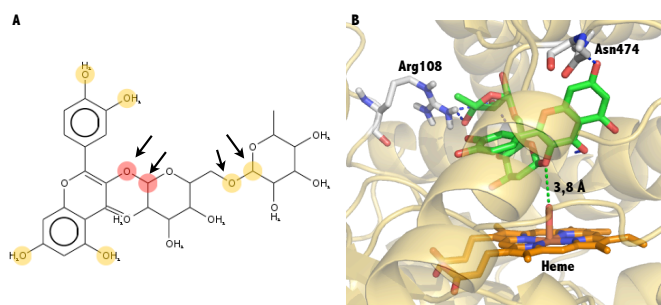


Figura 2. Sítios do metabolismo da rutina. (A) Previsão pelo MetaPrint2D. As posições de metabólitos de fase I estão destacadas com setas. (B) Pose prevista pelos estudos de *docking* e DM, sugerindo que o metabolismo da rutina possa ocorrer por O-desalquilação.

Conclusões

Os resultados obtidos utilizando os métodos *in silico* geraram informações importantes sobre os prováveis metabólitos destes flavonóides, e sobre as interações destes compostos com os resíduos de aminoácidos do sítio ativo do CYP2C9.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPEG e FUNAPE.

¹Ferguson L., *Mutat. Res.* **2001**, 475, 89.

² Carlsson, L.; Spjuth, O.; Adams, S.; Glen, R. C.; Boyer, S. *BMC Bioinformatics* **2010**, 11, 362.