

Efeito de derivados naturais de 1,4-naftoquinona na atividade de monoamino oxidase

Eduardo Coelho Cerqueira¹(IC), Cristiane Diniz¹(PG), Paulo Netz²(PQ), Cristian Follmer¹(PQ)

¹ Laboratório de Investigação de Moléculas Neuroprotetoras – LIMNP, Departamento de Físico-Química – IQ/UFRJ
*eduazul@gmail.com

² Instituto de Química – Universidade Federal do Rio grande do Sul

Palavras Chave: Monoamino oxidase, naftoquinona, menadiona, Inibição enzimática

Introdução

Monoamino oxidases [MAO; amina: oxigênio oxireductase (desaminação) (contendo flavina) EC 1.4.3.4.] são enzimas que catalisam a desaminação oxidativa de aminas biogênicas, como alguns neurotransmissores, e aminas exógenas. Uma atividade anormal da isoforma MAO-B está relacionada a várias desordens neurológicas como a Doença de Parkinson (PD), enquanto que a isoforma MAO-A está associada com condições psiquiátricas como depressão e ansiedade. Neste contexto, vários estudos têm demonstrado que inibidores de MAO apresentam potencial clínico no tratamento tanto de distúrbios de depressão, como na terapia da PD.

O composto 2,3,6-trimetil-1,4-naftoquinona, isolado de tabaco, é um inibidor competitivo de MAO-A e MAO-B², além de ter efeito neuroprotetor frente a toxina MPTP em ratos³. Isto sugere que 1,4-naftoquinona pode ser um importante farmacóforo associado à inibição de MAO.

O objetivo deste trabalho foi investigar o efeito da 1,4-naftoquinona (1,4-NQ) e das vitaminas K1 (filoquinona), K2 (menaquinona) e K3 (menadiona) sobre a atividade de MAO-A e MAO-B humanas.

Resultados e Discussão

A atividade de monoamino oxidase foi determinada através da medida fluorimétrica da resorufina, gerada a partir da oxidação do Vermelho de Amplex® por peroxidase na presença de H₂O₂, um subproduto da reação catalisada por MAO. A Fig 1 mostra que 1,4-NQ e menadiona inibem ambas as isoformas de MAO, com preferência por MAO-B. Já filoquinona e menaquinona não apresentaram atividade inibitória. Os valores de *K_i* para inibição de MAO-B por 1,4-NQ ou menadiona foram de 1,1 μM e 0,4 μM respectivamente.

Estudos de modelagem molecular (*Docking*) mostraram que menadiona interage com a porção flavina do FAD da estrutura da MAO-B (Fig. 2), com uma energia de interação de -6,87 kcal/mol. Já para menadiona e MAO-A a energia de interação com o grupamento flavina da enzima foi de -5,99 kcal/mol, que está de acordo com maior inibição da MAO-B

por menadiona. Dados semelhantes foram obtidos para 1,4-NQ.

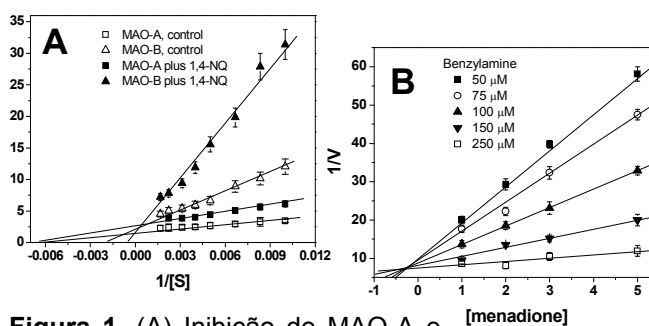


Figura 1. (A) Inibição de MAO-A e MAO-B por 1,4-NQ. (B) Determinação do *K_i* da menadiona para MAO-B. A menadiona inibe MAO-A e MAO-B de forma competitiva.

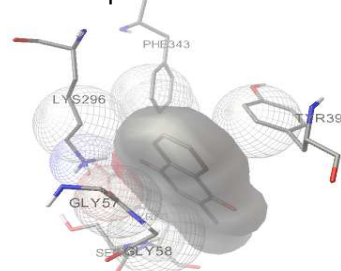


Figura 2. Estrutura mais estável do complexo menadiona e MAO-B obtida por *docking*.

Conclusões

Os resultados obtidos sugerem 1,4-NQ como um importante farmacóforo associado à inibição de MAO. Menadiona e 1,4-NQ foram capazes de inibir MAO, com uma maior seletividade por MAO-B. Estes dados foram corroborados por estudos de modelagem molecular, os quais sugerem que estes inibidores se ligam na porção flavina do FAD das enzimas.

Agradecimentos

Suporte financeiro: Souza Cruz S.A. e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

¹Riederer, P.; Lachenmayer, L. e Lau, G., *Cur. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2033

² Khalil, A. A.; Steyn, S. e Castagnoli, N. *Chem. Res Toxicol.* **2000**, *13*, 31

³ Castagnoli K., P.; Steyn, S.; Van der Schyf C. J. e Castagnoli N. *Chem. Res Toxicol.* **2001**, *14*(5), 523