

Derivados da benzofenona: SAR e *docking* para o estudo da atividade de desregulação endócrina

Bianca A. M. Corrêa¹ (PG)*, Alessandra M. T. Souza² (PG), Elisabete Pereira dos Santos¹ (PQ), Helena Carla Castro² (PQ), Lucio Mendes Cabral¹ (PQ), Carlos Rangel Rodrigues¹ (PQ)
*bialoise@hotmail.com

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro – RJ, Brasil, 21944-970.

² Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói – RJ, Brasil, 24210-130.

Palavras Chave: Desregulador endócrino, estrogenicidade, benzofenona, SAR, *docking*.

Introdução

As benzofenonas (BFs) são empregadas como estabilizadores e filtros UV na indústria farmacêutica, alimentícia e cosmética. Diversas publicações apontam a presença sistêmica de BFs após aplicação cutânea ou ingestão de alimentos que mantiveram contato direto com plásticos cuja composição apresenta benzofenonas. Do ponto de vista toxicológico, diversos estudos avaliam a atividade das benzofenonas como desreguladores endócrinos. A atividade estrogênica das BFs é identificada por uma série de estudos *in vitro* e *in vivo*^{1,2}. Com o objetivo de avaliar as propriedades estereoeletrônicas envolvidas com a atividade estrogênica indesejável de 16 derivados da BF¹, bem como a afinidade química pelo domínio de ligação do receptor de estrogênio, estudos de relação estrutura-atividade (SAR) e *docking* molecular foram realizados.

Resultados e Discussão

Os derivados da BF foram construídos com o programa SPARTAN'08 e otimizados utilizando o campo de forças *MMFF94* e o método semi-empírico *RM1*. As estruturas otimizadas foram submetidas a cálculos *DFT/B3LYP/6-31G**, em ponto único no programa GAMESS US, para a obtenção de parâmetros empregados no estudo de SAR e geração das cargas *CHELPG* utilizadas no *docking* em receptor de estrogênio.

A atividade estrogênica é favorecida em BFs di-para-hidroxiladas. A alta densidade eletrônica na posição para dos anéis é uma característica importante para a interação com o receptor de estrogênio. Observou-se uma proximidade das distâncias entre os átomos de oxigênio das hidroxilas em *para* dos compostos em estudo e do 17 β -estradiol. A atividade estrogênica é desfavorecida com a substituição do grupo hidroxila (-OH) pelo grupo metoxila (-OCH₃), pois além do aumento do volume molecular gerado pelo grupo metoxil, a metilação também exclui a capacidade de doação de ligação hidrogênio. Contudo, derivados metoxilados são metabolizados em derivados desmetilados.

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

O estudo de *docking* foi realizado no programa AutoDock4. Na análise dos resultados obtidos para o derivado com maior atividade estrogênica, foram identificadas três interações por ligação hidrogênio, duas com os mesmos resíduos que o 17 β -estradiol apresenta Glu353 e Arg394, e uma com o resíduo Thr347 (Figura 1).

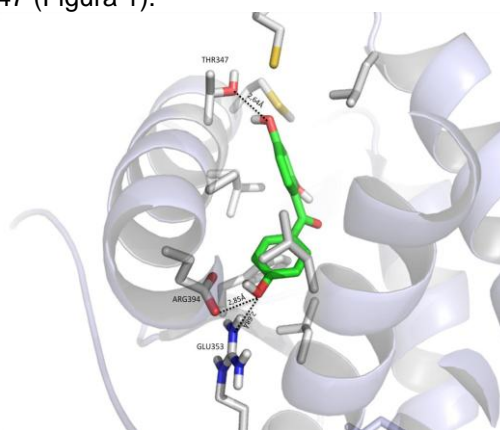


Figura 1. 2,2',4-Tetrahydroxibenzofenona no domínio de ligação do receptor de estrogênio (PDB: 1ERE).

Conclusões

A metodologia empregada no presente trabalho permitiu avaliar propriedades que contribuem com a atividade estrogênica indesejável de derivados da BF utilizados como estabilizadores e filtros UV. Foram identificados parâmetros estereoeletrônicos envolvidos com a atividade estrogênica. No estudo de *docking* do derivado com maior atividade foram observadas interações semelhantes ao agonista natural. Destaca-se o emprego da metodologia na avaliação do efeito de substituintes na atividade estrogênica da BF.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPERJ.

¹ Suzuki, T.; Kitamura, S.; Khota, R.; Sugihara, K.; Fujimoto, N.; Ohta, S. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2005**, 203, 9-17.

² Kawamura, Y.; Mutsunga, M.; Kato, T.; Iida, M.; Tanamoto, K. *Journal of Health Science*, **2005**, 51(1), 48-54.