

Bioquímica quântica da inibição da F₁-ATPase bovina pelos polifenóis resveratrol, quercetina e piceatanol

Ana Caroline V. Martins¹ (PG) *, Pedro de Lima Neto¹ (PQ), Ito L. Barroso Neto² (PG), Benildo S. Cavada² (PQ), Carmem Gottfried³ (PQ), Valder N. Freire⁴ (PQ). carolinevmartins@gmail.com

¹ Departamento de Química Analítica e Físico-Química, UFC, Campus do Pici, Bloco 940, 60455-960 Fortaleza, CE

² Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, UFC, Campus do Pici, 6041-970 Fortaleza, CE

³ Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Ramiro Barcelos, 2600, 90035-003 Porto Alegre, RS

⁴ Departamento de Física, UFC, Campus do Pici, Bloco 922, 60455-960 Fortaleza, CE

Palavras Chave: resveratrol, quercetina, piceatanol, bioquímica quântica.

Introdução

Compostos polifenólicos, como o resveratrol, são encontrados em várias fontes vegetais. Recentemente o interesse nessas moléculas cresceu exponencialmente devido às descobertas de que polifenóis, como o resveratrol, funcionam como quimiopreventivo para alguns tipos de câncer, é cardioprotetor, além de possuir efeitos positivos em vários aspectos do metabolismo, elevando a expectativa de vida de metazoários em todos os sistemas testados até o momento, incluindo mamíferos de pequeno porte. Tais propriedades notáveis têm gerado grande interesse na determinação de proteínas alvo do resveratrol, e levaram à identificação de enzimas inibidas por este e outros polifenóis¹. Um dos muitos efeitos bioquímicos *in vitro* do resveratrol é a inibição da hidrólise e da síntese de ATP pela ATP sintetase (F₁F₀-ATPase) encontrada na mitocôndria, mesmo efeito causado pelos produtos naturais quercetina e piceatanol². A inibição da F₁F₀-ATPase mitocondrial pela presença de resveratrol na dieta pode ser benéfica devido à indução seletiva de células tumorais, o que evidencia a necessidade de compreensão da ação do resveratrol na inibição da F₁-ATPase. Este trabalho surge com a proposta de estudar a inibição da F₁-ATPase ocasionada pelos polifenóis resveratrol, quercetina e piceatanol. Foi tirado o máximo proveito das estruturas, depositadas no PDB (Protein Data Bank), da F₁-ATPase de mitocôndria de coração bovino inibida pelo resveratrol e pelos polifenóis relacionados quercetina e piceatanol², que foram determinadas por difração de raios-X com resoluções 2,3, 2,4 e 2,7 Å, respectivamente. Cálculos bioquímico quânticos foram realizados dentro da abordagem da teoria do funcional da densidade, utilizando LDA PWC e base DNP 4.4, com o esquema de fracionamento molecular com capas conjugadas para obtenção de uma descrição detalhada da energia de interação entre os resíduos no sítio de ligação da F₁-ATPase, caracterizado pela distância de 5,5 Å, que envolve os polifenóis em foco.

Resultados e Discussão

A energia total de ligação da F₁-ATPase com resveratrol, com quercetina e com piceatanol obtida foi -75,24, -68,21 e -50,85 kcal/mol, respectivamente, mostrando que a eficácia de inibição destes polifenóis segue a ordem resveratrol>quercetina>piceatanol. Partindo das energias de ligação de cada resíduo ao polifenol (ver painel BIRD na Figura 1), é possível observar os resíduos mais importantes que contribuem para a interação: G-Lys260 e G-Thr259+H₂O para o resveratrol, B-Arg291+H₂O e F-Val279+H₂O para a quercetina, G-Lys260 e F-Asp316 para o piceatanol.

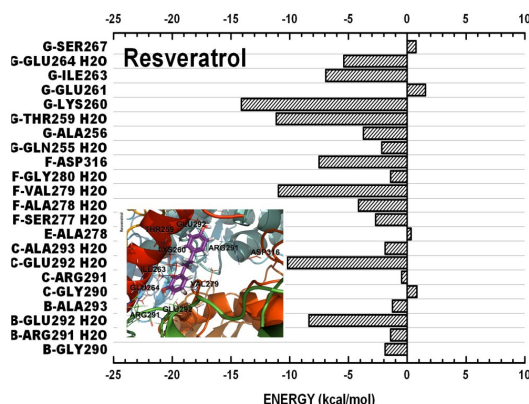


Figura 1. Painel BIRD (acrônimo das palavras-chave em inglês: *binding site, interaction energy e residues domain*) mostrando a energia de interação de resíduos da F₁-ATPase com o resveratrol.

Conclusões

Foi realizada a primeira descrição da inibição da F₁-ATPase pelos polifenóis resveratrol, quercetina, e piceatanol ao nível de bioquímica quântica. Uma extensão deste trabalho considerando os estados oxidativos dos polifenóis está em desenvolvimento para uma melhor descrição do sistema biológico em destaque.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FUNCAP e FINEP

¹ Pirola, L. and Fröjdö, S.; *Life*. 2008, 60, 323.

² Gledhill, J. R.; Montgomery, M. G.; Leslie A. G. W. and Walker J. E. *PNAS*. 2007, 104, 13632.