

Triagem Virtual de Produtos Naturais Marinhos de *S. zonale* Visando a Identificação de Substâncias Antiinflamatórias e Antitumorais

Thalita Corrêa C. de Oliveira (IC)^{1*}, Angélica R. Soares (PQ)² & Nelilma C. Romeiro (PQ)¹

¹LICC-Laboratório Integrado de Computação Científica-NUPEM-UFRJ-Macaé; ²UFRJ-NUPEM-GPNOA

* Thalitaoliveiraufrij@gmail.com

Palavras Chave: Modelagem Molecular, Proteínas Quinases, Produtos Naturais Marinhos

Introdução

As proteínas quinases (PKs) catalisam a fosforilação de proteínas através da transferência de um grupo fosforila de ATP para treonina, serina (quinase específica para Ser/Thr, e.g. p38 MAPK) ou resíduos de tirosina (quinase específica para Tyr, e.g. SRC, p56^{lck})¹. As PKs têm papel importante nos processos inflamatórios e tumorais, entre outros^{1,2}. Wessels e cols. Demonstraram que os ácidos atomárico e estipoquinônico, produtos naturais marinhos de *S. zonale* (Fig. 1), inibem p56^{lck}³. Neste contexto, este projeto visa a identificação de novos candidatos a protótipos antiinflamatórios e antitumorais de produtos naturais marinhos³, com ação sobre biomacromoléculas de importância reconhecida no desenvolvimento dessas patologias, utilizando a triagem virtual por *docking* molecular.

Resultados e Discussão

As estruturas de raios X das proteínas-alvo desse trabalho foram obtidas no PDB⁴. O *docking* foi feito com o GOLD 4.1.2⁵ utilizando-se a p56^{lck} e a p38 MAPK (códigos PDB=2pl0 ;1KV2) co-cristalizadas com o imatinibe e BIRB-796, respectivamente. Os ácidos atomárico e estipoquinônico e os metabólitos 1-3 (Fig. 1), isolados pelo GPNOA-UFRJ-Macaé⁶ foram desenhados e otimizados no Spartan pro (Wavefunction Inc.). As visualizações das poses do *docking* foram realizadas no Pymol⁷.

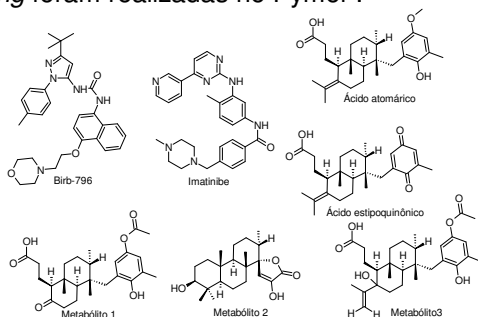


Figura 1. Inibidores de quinases e metabólitos de *S. zonale*.

O *docking* foi bem-sucedido para os compostos de referência, pois os mesmos foram posicionados nos sítios de interação conhecidos. Os valores de *Score* foram próximos para as duas quinases (Fig. 2), exceto pelo Metabólito 2, que parece ter maior afinidade à p38 MAPK. Os ácidos atomárico e

estipoquinônico interagem no mesmo sítio de ligação do BIRB-796 na p38 MAPK (Fig. 3). Entretanto, em relação à p56^{lck}, observa-se uma tendência a interações na região de ligação ao ATP, além dos valores de *score* estarem de acordo com os resultados de inibição para a p56^{lck}³.

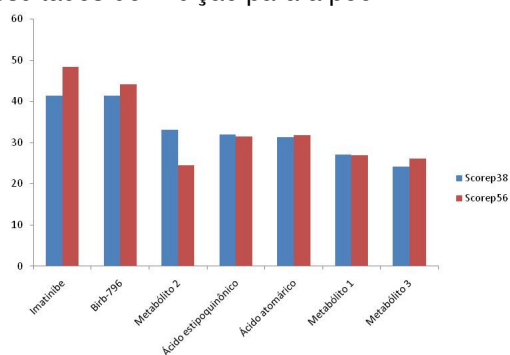


Figura 2. Valores de *Score* obtidos nos estudos do *docking* com p56^{lck} e p38 MAPK e a função *Chemscore kinase*.

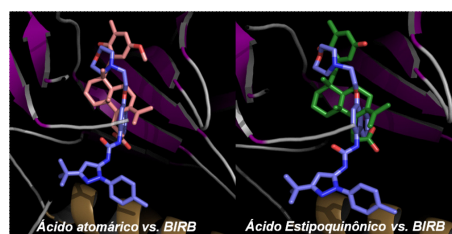


Figura 3. Sobreposição dos ácidos atomárico e estipoquinônico com o BIRB-796 em suas melhores "poses" obtidas por *docking* com o GOLD na p38 MAPK.

Conclusões

O *docking* foi compatível com a inibição da p56^{lck}, porém sugere maior ajuste das moléculas no sítio de ligação do BIRB-796 à p38 MAPK, embora os valores de *score* sejam próximos. Estes dados serão úteis na proposição de modificações moleculares visando otimizar as interações dos metabólitos com as quinases estudadas.

Agradecimentos

FAPERJ (APQ1#E-26/110.914/2009), PIBIC-UFRJ

¹Bradham, C. e McCay, D. R. *Cell Cycle*. **2006**, 5, 824; ²Madhusudan, S. e Ganesan, T. S. *Clin. Biochem.*, **2004**, 37, 618; ³Wessels, M.; Koniig, G. M. e Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 927; ⁴Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z. *et al. Nucl. Acids Res.* **2000**, 28, 235; ⁵Verdonk, M. L.; Cole, J. C.; Hartshorn, M.J. *et al. Proteins* **2003**, 52, 609; ⁶Grupo de Produtos Naturais de Organismos Aquáticos; ⁷Delano, W. L. DeLano Scientific: SAN CARLOS, CA, 2002.