

Avaliação dos efeitos ansiolítico e panicolítico da 8-prenilnaringenina: estudo *in vivo* e docking molecular

Mariane C. Bagatin^{1*} (PG), Camila S. S. Tozatti¹ (PG), Priscila R. A. Silva² (IC), Leonardo M. Pereira² (IC), Elisabeth A. Audi² (PQ), Ernani A. Basso¹ (PQ), Gisele F. Gauze¹ (PQ).

*maribagatin@hotmail.com

¹Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR; ²Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR.

Palavras Chave: 8-Prenilnaringenina, docking molecular, desordens de ansiedade.

Introdução

Desordens de humor, tais como ansiedade, pânico e depressão afetam um oitavo da população mundial. Apesar do grande número de compostos utilizados atualmente no tratamento dessas desordens, contínuas pesquisas são realizadas para desenvolver medicamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais.¹

Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar a síntese e a investigação dos efeitos ansiolítico e panicolítico da 8-prenilnaringenina (8-PN, Fig. 1) em ratos submetidos ao teste do labirinto em T elevado (LTE). Além disso, estudos de *docking* molecular e propriedades de ligação da (R) e (S)-8-PN frente à SERT foram realizados e comparados com a fluoxetina.

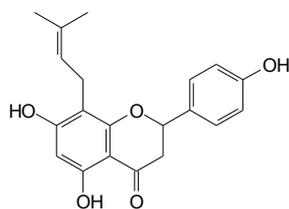


Figura 1. 8-Prenilnaringenina.

Resultados e Discussão

A síntese da 8-PN foi realizada em quatro etapas, partindo da naringenina, de acordo com a literatura.² Os ensaios *in silico* foram realizados através de *docking* molecular. A estrutura mais estável de cada ligante foi obtida utilizando o programa Gaussian 03 e a estrutura da proteína (SERT) foi construída por Ravna *et al.*,³ usando LeuT como modelo. Os compostos foram docados no bolso da ligação central 1 da SERT, correspondente ao bolso de ligação do substrato leucina na estrutura LeuT usando o programa Autodock 4.2.⁴

A Figura 2 ilustra os resultados obtidos a partir do *docking* molecular para os enantiômeros (R) e (S) da 8-PN, onde estão representados resíduos importantes do sítio de ligação da fluoxetina em SERT e as interações moleculares entre estes resíduos e os ligantes.

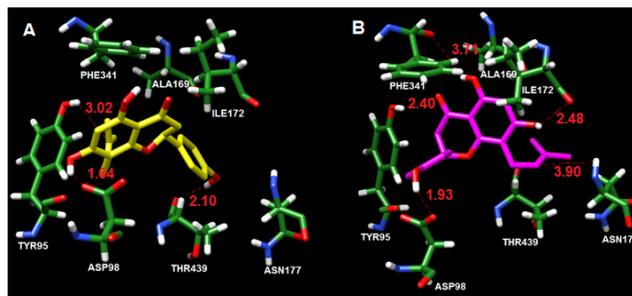


Figura 2. a) (S)-8-PN (amarelo). b) (R)-8-PN (magenta). Os resíduos da proteína são mostrados em verde, as interações moleculares em vermelho e as distâncias das interações são dadas em angstrom.

De modo geral, ambos os enantiômeros da 8-PN parecem interagir de forma significativa com os resíduos presentes no sítio ativo da fluoxetina, em especial com os resíduos: ASN177, TYR95, THR439, PHE341, ASP98 e ILE172.

Para realizar os testes comportamentais, os animais foram tratados por 21 dias com 8-PN (10 mg/kg), fluoxetina (15 mg/kg) ou veículo e submetidos ao teste do LTE. Os resultados dos testes mostraram que 8-PN não alterou a latência de esquiwa inibitória a partir do braço fechado, mas aumentou a latência de fuga unidirecional a partir do braço aberto no LTE, indicando assim um efeito panicolítico, similar ao controle positivo fluoxetina, quando comparado ao grupo de controle (veículo).

Conclusões

Este estudo mostrou que a 8-PN promove um efeito panicolítico específico no teste do LTE, sugerindo que este composto pode ser uma importante alternativa terapêutica no tratamento de desordens de ansiedade, tais como pânico. Através do *docking* molecular foi possível analisar os resíduos da SERT, no sítio de ligação da fluoxetina, que estão próximos aos enantiômeros (R) e (S) da 8-PN.

Agradecimentos

UEM, CNPQ e Fundação Araucária.

¹Blier, P.; Ward, N. M. *Biol. Psychiatry*, 53 (2003) 193–203.

²Humpel, M. *et. al. European Patent Application.*, EP 1524269, 2005.

³Ravna, A. W.; Sylte, I.; Dahl, S. G. *J. Mol. Model.* 15 (2009) 1155–1164.

⁴Morris, G. M. *et. al. J. Comput. Chem.* (1998), 19, 1693.