

Docking de diterpenos isolados da *Xylopi langsdorffiana* (Annonaceae) como ferramenta investigativa da atividade anticancerígena.

Luciana Scotti (PQ)^{1*}, Marcus Tullius Scotti (PQ)², Josean Fechine Tavares (PQ)¹, Paula Ferreira (PG)¹, Marcelo Cavalcanti Duarte (PQ)³, Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior (PQ)⁴, Marcelo Sobral da Silva (PQ)^{1*} luciana.scotti@gmail.com

1 – Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências de Saúde, Campus I;

2 – Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Engenharia e Meio Ambiente, Campus IV;

3 – Universidade Federal de Sergipe;

4 – Universidade Estadual da Paraíba, Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas Bioativas.

Palavras Chave: anticâncer, diterpeno, docking, *Xylopi langsdorffiana*.

Introdução

Cerca de 7.600.000 pessoas falecem anualmente devido à presença de tumores malignos e suas complicações. Os quimioterápicos existentes ainda não possuem a eficácia e especificidade desejada, além de apresentarem graves efeitos colaterais. Diante do exposto, a elucidação do grupo farmacofórico de compostos que possuam atividade antitumoral desperta grande interesse dentro da comunidade científica. Diterpenos são produtos naturais encontrados em raízes, folhas e sementes de diversas plantas. A importância farmacológica dos diterpenos é relatada em vários estudos científicos.

Resultados e Discussão

Extraímos da *Xylopi langsdorffiana* 3 diterpenos traquilobanos, 3 atisanos, 8 kauranos, 7 labdanos e 5 clerodanos, que apresentaram atividade biológica contra tumores malignos. O objetivo de utilizar o docking¹ nesta séria foi procurar estabelecer diferenças entre estes compostos quanto suas atividades. As proteínas ciclooxigenase e da família do citocromo P450 foram selecionadas como prováveis alvos por estarem reportados na literatura estudos que mostram o envolvimento destas enzimas na ação antitumoral de diterpenos^{2,3}. As macromoléculas (id PDB 1R9O e 2WD2) foram analisadas no programa Molegro Molecular Viewer 2.5. O receptor e os diterpenos ligantes foram preparados no VEJA ZZ. Usando Autodock Wizard no programa PyRx-Virtual Screening Tool foi realizada a análise do docking. O parâmetro selecionado foi Lamarckiano e 10 confômeros de menor energia para cada ligante. A interpretação foi realizada no Molegro. A tabela 1 reporta as energias obtidas na formação do complexo dos diterpenos com ambos os alvos.

Tabela 1. Energias resultantes da interação dos 26 diterpenos com P450C9 (1R9O) e carbonic anhydrase 2.

37^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

	1R9O	2WD2
Diterpenos	Energia (kcal/mol)	Energia (kcal/mol)
T1	-8,55	-8,74
T2	-7,82	-8,52
T3	-7,82	-8,94
A1	-7,71	-7,79
A2	-8,18	-7,89
A3	-8,16	-8,51
K1	-8,35	-8,34
K2	-8,2	-8,02
K3	-9,12	-8,00
K4	-8,88	-7,37
K5	-8,36	-7,61
K6	-8,31	-8,15
K7	-8,85	-7,62
K8	-8,35	-7,48
L1	-7,39	-6,67
L2	-6,86	-5,46
L3	-7,32	-5,71
L4	-7,11	-6,07
L5	-6,85	-6,19
L6	-6,37	-5,19
L7	6,83	-5,76
C1	-7,42	-6,7
C2	-7,15	-7,43
C3	-7,14	-6,04
C4	-7,74	-7,27
C5	-7,06	-7,06

Percebemos menor energia nos traquilobanos e atisanos que nos demais diterpenos. Assim, selecionamos os compostos A3 (atisano 3) e C2 (clerrodano 2) para a construção de mapas hidrofóbicos e de energia comparativos.

Conclusões

Observamos que o complexo A3 apresenta maior hidrofobicidade. Em adição, a energia das regiões aceptoras e doadoras de H é menor em C2.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo auxílio financeiro.

¹Cohen, N. C. *Guidebook on molecular modeling in drug design*, San Diego: Academic Press, 1996. p.361.

² Cárdenas, C.; Quesada, A. R.; Medina, M. A. *PLOS ONE*, 2011, 6, e23407.

³Chen, C.; Wang, D. W. *CTMC*. 2013, 13, 1454.