

Avaliação da aiapina e seus derivados substituídos como potenciais inibidores da enzima GST- π e determinação de seus perfis farmacocinéticos via estudos *in silico*

Heitor A. Oliveira (IC)¹, Wagner L.C. Almeida (PQ)¹, Stefânia N. Lavorato (PQ)^{1*}

Universidade Federal do Oeste da Bahia, ¹Centro das Ciências Biológicas e da Saúde, CEP 47808-021, Barreiras, Bahia, Brasil.

*E-mail: stefania.lavorato@ufob.edu.br

Palavras Chave: glutathione-S-transferase, cumarinas, *docking* molecular.

Abstract

The inhibitory activity of six coumarins against glutathione-S-transferase was investigated using molecular docking. The results indicated a great potential of these compounds to inhibit this enzyme considering interaction pattern and binding energies. Suitable pharmacokinetics properties and high drug-likeness score were *in silico* predicted for coumarins, although mutagenic potential was also predicted. Promising results reinforce that studies should be continued.

Introdução

A resistência das células tumorais aos fármacos antineoplásicos é um problema que limita a eficácia no tratamento do câncer. Tal resistência tem sido associada à superexpressão da enzima metabólica Glutathione-S-transferase, isoforma π (GST- π), o que faz dessa enzima um possível alvo terapêutico auxiliar ao tratamento do câncer. Nesse contexto, compostos cumarínicos vêm sendo estudados como possíveis inibidores de GST- π , mostrando resultados positivos. Assim, nesse trabalho, foi avaliado o potencial inibitório da GST- π por seis cumarinas (Figura 1) utilizando a técnica de *docking* molecular, bem como previstas *in silico* as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas (ADMET) desses compostos.

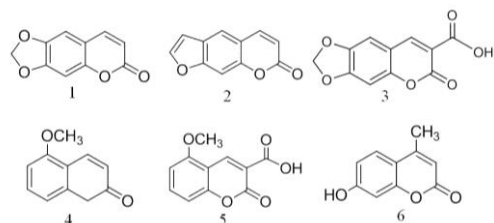


Figura 1. Cumarinas avaliadas nos estudos de *docking*

Material e Métodos

A estrutura cristalográfica da enzima GST- π foi obtida a partir do banco de dados PDB (PDB 3IE3). Os ligantes foram desenhados e otimizados usando o programa BIOVIA Discovery Studio 2016. O programa AutoDockTools 1.5.7 foi utilizado para a preparação dos arquivos PDBQT da macromolécula e dos ligantes. Os estudos de docking foram realizados utilizando o programa AutoDock Vina 1.1.1. Para as previsões *in silico* de propriedades ADMET e *druglikeness*, utilizaram-se os servidores online FAFdrugs4 e PreADMET.

Resultados e Discussão

Os complexos enzima-ligante apresentaram energias de ligação baixas, sugerindo um potencial inibitório dos compostos estudados (Tabela 1). O ligante 3 foi o responsável por formar o complexo de menor energia com a GST, com um valor de -7,4 Kcal/mol, realizando interações com os resíduos de TYR7, TYR108 e PHE8 (Figura 2), importantes no processo catalítico.

Tabela 1. Energias de ligação obtidas em estudos de docking para os complexos formados pelos ligantes propostos e a enzima GST

Compostos	Energia de ligação (kcal/mol)
1	-6,4
2	-7,0
3	-7,4
4	-6,1
5	-7,0
6	-6,6

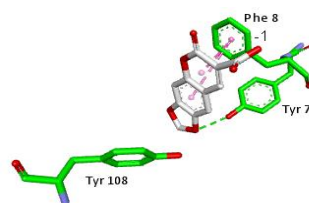


Figura 2. Interações realizadas entre 3 (carbonos brancos) e o sítio ativo da GST (carbonos verdes).

Nos ensaios de previsão de propriedades ADMET, as substâncias estudadas apresentaram características que possibilitam uma boa absorção e distribuição, porém foi sugerido que os compostos apresentam potencial mutagênico. Além disso, a maioria delas possui padrão estrutural semelhante a fármacos de acordo os bancos de dados analisados.

Conclusões

Os estudos de *docking* molecular indicaram um grande potencial das cumarinas em inibir a GST, com destaque para o ligante 3. Os compostos ainda mostraram perfis ADMET adequados, porém um potencial mutagênico foi sugerido. Espera-se que os resultados encontrados possam ser reproduzidos nos testes *in vitro* que estão em realização.

Agradecimentos

UFOB e CNPq