

# Avaliação da cumarina e seus derivados substituídos como potenciais inibidores da enzima GST- $\pi$ e determinação de seus perfis farmacocinéticos via estudos *in silico*

Kaic L. Meira (IC)<sup>1</sup>, Wagner L.C. Almeida (PQ)<sup>1</sup>, Stefânia N. Lavorato (PQ)<sup>1\*</sup>

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

\*E-mail: [stefania.lavorato@ufob.edu.br](mailto:stefania.lavorato@ufob.edu.br)

Palavras Chave: glutationa-S-transferase, *docking molecular*, neoplasias.

## Abstract

The inhibitory activity of coumarin and derivatives against glutathione-S-transferase was evaluated using molecular docking. Docking results indicated a great potential of these compounds to inhibit this enzyme, especially compound 2. The ADMET profile were also in silico predicted for coumarins. In general, they show positive results, however mutagenic and carcinogenic potential was observed.

## Introdução

A glutationa-S-transferase (GST) é uma enzima que participa do metabolismo de fase II no organismo, conjugando xenobióticos de característica eletrofílica com a glutationa. A superexpressão de sua isoforma  $\pi$  em células tumorais tem sido correlacionada à ocorrência de resistência tumoral aos antineoplásicos. Logo, sugere-se que a inibição desta enzima seja um ponto a ser explorado no controle desses casos de resistência. Compostos cumarínicos têm mostrado interessante atividade inibidora da GST, despertando assim o interesse em se avaliar novas substâncias dessa classe para esse fim. Neste trabalho, o potencial inibitório de seis cumarina (Figura 1) frente à GST, tanto na presença quanto na ausência da GSH em seu sítio de ligação, foi avaliado por meio de estudos de *docking molecular*, e as propriedades ADMET foram previstas por estudos *in silico*.

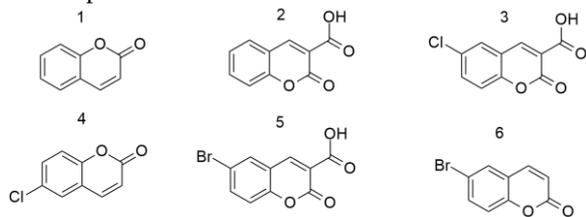


Figura 1. Compostos cumarínicos avaliados

## Material e Métodos

A estrutura cristalográfica da enzima GST- $\pi$  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, tanto na presença quanto na ausência da GSH no sítio G. Para as previsões *in silico* de propriedades ADMET, utilizaram-se os servidores *online* FAFdrugs4 e PreADMET.

## Resultados e Discussão

Conforme mostrado na Tabela 1, os complexos mais estáveis foram obtidos na presença da GSH. O complexo 2-GST (Figura 2) destacou-se entre os demais por ser o menos energético.

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 – ausência de GSH (Kcal/mol)	Energia de ligação – presença de GSH (Kcal/mol)
1	-6,0	-6,1
2	-6,6	-7,2
3	-6,2	-6,4
4	-6,5	-6,8
5	-6,2	-6,5
6	-6,4	-6,9

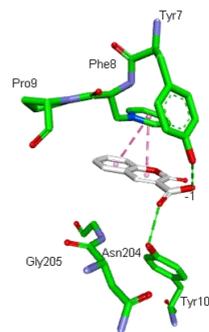


Figura 2. Interações realizadas entre 2 (carbonos brancos) e o sítio ativo da GST (carbonos verdes), na presença de GSH.

Quanto às previsões das propriedades ADMET, as cumarinas atenderam positivamente à maioria dos requisitos avaliados, excetuando-se os potenciais mutagênico e carcinogênico.

## Conclusões

Os complexos enzima-ligante avaliados apresentaram baixos valores de energia, com destaque para o complexo 2-GST. Algumas estratégias para a melhoria de características inerentes aos compostos devem ser realizadas para que se possam ser cogitados a fármacos.

## Agradecimentos

UFOB