

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

Mirna E.C. 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: neoplasia, cumarinas, glutathione-s-transferase, *docking* molecular.

Abstract

The inhibitory activity of coumarins against glutathione-S-transferase was assessed by molecular docking. Docking results suggest a greater inhibitory potential of compounds 3 and 6. In general, pharmacokinetic requirements were met for coumarins. However, toxicity must be improved.

Introdução

Um dos principais problemas enfrentados no tratamento do câncer é a resistência desenvolvida por células tumorais aos antineoplásicos. Nesse contexto, a isoforma pi da enzima glutathione-S-transferase (GST), envolvida no processo de detoxificação de xenobióticos, tem se mostrado um alvo interessante para tratamento adjuvante à farmacoterapia antitumoral visto que sua superexpressão em tumores tem sido tratada como um importante mecanismo de resistência. Estudos recentes têm mostrado o potencial de cumarinas na inibição dessa enzima, o que despertou o interesse em se estudar novos compostos com esse padrão estrutural. No presente trabalho, foram realizados estudos de *docking* molecular entre a umbeliferona e derivados cumarínicos (Figura 1) e a enzima GST, bem como suas propriedades ADMET foram determinadas.

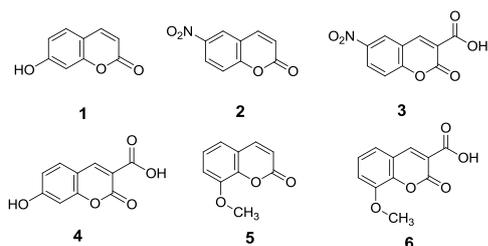


Figura 1. Umbeliferona (1) e derivados cumarínicos estudados.

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, utilizaram-se os servidores online FAFdrugs4 e PreADMET.

Resultados e Discussão

Os complexos enzima-ligante apresentaram energias de ligação variáveis (Tabela 1), sendo 3 e 6 os ligantes com maior potencial de inibição da enzima, visto que formaram os complexos de menor energia e desenvolveram diversas interações com a enzima, além da interação com PHE8, comum a todos os ligantes (Figura 2).

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	-6,0
2	-6,3
3	-6,7
4	-6,4
5	-6,0
6	-6,7

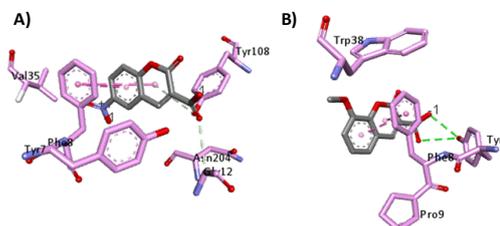


Figura 1. Interações realizadas entre 3 (A) e 6 (B) (carbonos brancos) e o sítio ativo da GST (carbonos verdes).

Nos estudos de avaliação de propriedades ADMET, todos os compostos atingiram os requisitos avaliados, porém características relacionadas a mutagenicidade, carcinogenicidade e cardiotoxicidade ainda necessitam ser melhoradas.

Conclusões

Os estudos de *docking* molecular indicaram um grande potencial das cumarinas em inibir a GST, com destaque para 3 e 6. Os compostos ainda mostraram perfis farmacocinéticos adequados, porém aspectos de toxicidade precisam ser melhorados. Espera-se que os resultados encontrados possam ser reproduzidos nos testes *in vitro*.

Agradecimentos

UFOB