



I SIMPÓSIO PARAENSE DE PLANTAS MEDICINAIS DA AMAZÔNIA

Avaliação comparativa *in silico* da interação entre ibuprofeno e compostos naturais de *Curcuma longa* L. e *Garcinia mangostana* L. com a enzima COX-2

Renan A. da Costa¹, Letícia C. Nascimento², José C. N. Glins³, Alberdan S. Santos⁴

¹Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – Pará. renancst.prof@gmail.com

²Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – Pará. leticia.nascimento@icb.ufpa.br

³Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – Pará. jose.glins@ics.ufpa.br

⁴Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – Pará. alberdan@ufpa.br

Palavras-chave: ancoragem molecular; COX-2; curcuminóides; Dockthor; mangostinas.

A ciclooxigenase-2 (COX-2) é uma enzima essencial na biossíntese de prostaglandinas envolvidas na mediação de processos inflamatórios e constitui um dos principais alvos terapêuticos dos anti-inflamatórios não esteroidais, como o ibuprofeno (IBP)¹. Entretanto, o uso prolongado desses fármacos está associado a efeitos adversos², o que motiva a busca por inibidores naturais de menor toxicidade. Este estudo teve como objetivo comparar, por meio de ancoragem molecular, as interações entre o IBP e seis compostos naturais, sendo três curcuminóides de *Curcuma longa* L. (curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina) e três xantonas de *Garcinia mangostana* L. (α -, β - e γ -mangostinas), visando avaliar o potencial inibitório dessas substâncias frente à COX-2. A estrutura cristalina da COX-2 (PDB: 1CX2) foi tratada e submetida ao sistema ProteinsPlus para a investigação dos bolsões de ligação e geração das coordenadas da caixa de grade para o bolsão selecionado (P1), enquanto que as estruturas tridimensionais dos compostos foram otimizadas pelo método B3LYP/6-31G*^{3,4}. Em seguida, esses arquivos foram submetidos ao servidor Dockthor para ancoragem. O protocolo foi validado com o IBP, cujo complexo apresentou RMSD de 0,90 Å e energia de afinidade de -8,57 kcal/mol, confirmando a precisão do método⁵. Os resultados revelaram que os compostos naturais exibiram afinidade próxima ou superior à do IBP, com valores variando entre -8,54 e -9,52 kcal/mol, indicando interações estáveis e alto potencial de inibição. Dentre os curcuminóides, a curcumina apresentou o melhor desempenho (-8,74 kcal/mol), com interações significativas com resíduos Glu204, His182 e Gln422, além de contatos hidrofóbicos. Entre as xantonas, a β -mangostina destacou-se por apresentar a maior afinidade (-9,52 kcal/mol) e maior diversidade de interações com o bolsão P1 da COX-2. Foram identificadas ligações de hidrogênio intensas com os resíduos Asn350 (2,12 Å), His182 (2,27 Å) e Thr180 (2,37 Å), além de interações hidrofóbicas com os resíduos Ala418; His175 e 354, Ile242, Phe178, Val259 e 415, proporcionando estabilidade termodinâmica e especificidade ao complexo. Portanto, esses resultados indicam a formação de complexos estáveis, especialmente com as mangostinas, o que pode ser atribuído à estrutura policíclica das xantonas e à presença de grupos hidroxila e isoprenila que favorecem contatos com os resíduos. Ademais, os compostos naturais avaliados superaram o ibuprofeno em afinidade, destacando-se como possíveis promissores agentes anti-inflamatórios naturais.

1. Ferrer et al., Current Medicinal Chemistry, 2019, 26, 3225-3241.

2. Olsen et al., JAMA, 2015, 313, 805-814.

3. O'malley, The Journal of Physical Chemistry A, 1998, 102, 248-253.

4. Volkamer et al., J Chem Inf Model, 2010, 50, 2041-52.

5. Orlando et al., Journal of Structural Biology, 2015, 189, 62-66.

Agradecimentos: UFPA, CAPES.

