

Modelagem de híbridos triazólicos derivados de produtos naturais e avaliação do perfil de interação em estrutura de HDAC2 por docking molecular

Autores: João Victor de Sousa Coutinho; Kamila Ribeiro Damasceno; Pedro Alves Bezerra Morais.

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo - Alegre - ES - Brasil.

Introdução: As histonas desacetilases (HDACs) consistem em um grupo de enzimas responsáveis pelo desencadeamento de mecanismos metabólicos que corroboram para a modulação da cromatina, viabilizando o ciclo celular. Todavia, a super expressão dessas proteínas está relacionada com o desenvolvimento e agravamento de uma série de patologias, sobretudo doenças neurodegenerativas e diferentes tipos de câncer. Mediante ao exposto, a busca por novos ligantes capazes de inibir HDACs surge como uma alternativa para a terapêutica em doenças como o Alzheimer, Parkinson, leucemias, linfomas e dentre outras. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo consiste em modelar a estrutura de híbridos triazólicos derivados de produtos naturais, tendo como artifício teórico a técnica de “Click-Chemistry”, e avaliar o potencial de atividade biológica destes frente a isoforma 2 da enzima histona desacetilase (HDAC2), por meio de docking molecular. **Material e Método:** Inicialmente foi obtido o cristal da HDAC2, por meio do Protein Data Bank (Código PDB: 3MAX), sendo posteriormente limpo e demarcado quanto as coordenadas de ancoramento (X: 48,9732; E: 15,6496; Z: -43,4309) no Biovia Discovery Studios 2024. Com o alvo molecular devidamente preparado, foi efetuada a modelagem dos híbridos triazólicos baseada na técnica de “Click-Chemistry” utilizando como estrutura teórica as azidas obtida da molécula de eugenol, e do ácido p-cumárico acetilado em sua hidroxila fenólica, e alcinos derivados de 6-hidroxi-flavonona, timol, eugenol, ácido p-cumárico, ácido cafeico e isatina, bem como o padrão 2-amino-N-(prop-2-en-1-il)benzamida, docado no cristal da estrutura supracitada. Sequencialmente, utilizou-se o sistema MCULE para a realização do redocking molecular, sendo os complexos alvo-ligantes, e as suas interações moleculares, visualizados por meio do BIOVIA Discovery Studios 2024. **Resultados e Discussão:** Todos os compostos modelados e analisados obtiveram um ΔG inferior a - 5, o que indica um perfil significativo de interação, com destaque para os triazóis formados mediante a hibridação teórica entre a azida derivada do eugenol, e o alcino oriundo da 6-hidroxi-flavonona, e a azida derivada do eugenol, e o alcino do próprio eugenol, com respectivos ΔG de - 8,2 Kcal/mol e - 6,4 Kcal/mol, ambos superiores ao padrão 2-amino-N-(prop-2-en-1-il)benzamida, que obteve - 5,4 Kcal/mol. **Conclusões:** Mediante ao exposto, torna-se notório o potencial de tais compostos na inibição da HDAC2, indicando a viabilidade na continuidade de testes in situ, in vitro e in vivo, visando sintetizar tais triazóis, e avaliar o comportamento desses em sistemas biológicos, sobretudo em modelos de doenças neurodegenerativas e tumorais.

Palavras-chave: Atividade biológica; Docking molecular; Química medicinal; Triazóis.

Referências Bibliográficas

1. Bressi JC, Jennings A, Skene RJ, Wu Y, Melkus R, Ron de Jong et al. Exploração da cavidade do pé de HDAC2: Síntese e SAR de N-(2-aminofenil)benzamidias substituídas. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1º de maio de 2010;20(10):3142–5.
2. BIOVIA Discovery Studio [programa de computador]. Versão 2025. Vélizy-Villacoublay: Dassault Systèmes; 2024. Devaraj NK, Finn MG. Introdução: Química de Cliques. *Chemical Reviews* [Internet]. 23 de junho de 2021;121(12):6697–8. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.1c00469>
3. Kim, Sunghwan et al. “Atualização PubChem 2025”. *Nucleic Acids Res*. 2024; 53(D1): D1516–D1525. doi:10.1093/nar/gkaf1059 Mcule. About Us [Internet]. Mcule; [citado 2025 abr 10]. Disponível em: <https://mcule.com/about/>