

450

ANÁLISE CONFORMACIONAL E TERMODINÂMICA DE DERIVADOS DA GLICIRRIZINA: PERSPECTIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS. *Rafael Andrade Caceres, Jorge Almeida Guimarães, Hermes Luis Neubauer de Amorim (orient.) (ULBRA).*

Glicirrizina (GL) é uma saponina triterpenóide, composta por um resíduo de ácido glicirrético (GA) e dois resíduos de ácido glucurônico (GU), que apresenta diversidade notável em seus efeitos bioquímicos. Por exemplo, GL é conhecida por apresentar atividade anti-inflamatória, anti-alérgica, anti-viral e anti-carcinogênica. GL também foi identificada por nosso grupo como um inibidor de trombina e, assim, apresentando atividade anticoagulante. Estudos bioquímicos e de modelagem molecular apontam para um modelo onde a GL liga-se com a trombina no “exosítio 1 de ligação de ânions (E1LA)”, uma região formada por um conjunto de resíduos carregados positivamente localizados na vizinhança do sítio ativo. No entanto, a inibição da trombina por GL situa-se na faixa micromolar, sugerindo que a interação trombina-GL é de baixa afinidade. Este trabalho tem como objetivo propor o desenho de derivados de GL e avaliá-los através de técnicas de modelagem molecular. As modificações propostas tiveram como pressuposto a melhoria do perfil farmacodinâmico e farmacocinético de GL. Por exemplo, foi estudado o efeito da metoxilação e da sulfatação nos resíduos GU, além da substituição do resíduo triterpenóide de GA. As propriedades conformacionais e termodinâmicas em solução dos derivados de GL foram avaliadas mediante o emprego de simulações de dinâmica molecular de cada molécula por 10 ns. Todas as simulações foram realizadas utilizando o pacote GROMACS empregando-se o campo de força Gromos 96.1. Foram avaliados parâmetros como ângulos diedros, ligações de hidrogênio intra e intermolecular, raio de giro e energia de interação com o solvente. Subseqüentemente, os resultados serão utilizados na avaliação de energias livre de interação entre os derivados de GL e a trombina.