

Química

## MODELAGEM MOLECULAR DE ATIVADORES DA ENZIMA PPARGamma

Artur Gomes Nogueira - 10º módulo de Química Bacharelado, UFLA, PIVIC/UFLA.

Daiana Teixeira Mancini - Coorientadora, Pós-doutoranda do programa de pós-graduação da rede mineira de química de MG.

Teodorico de Castro Ramalho - Professor do Departamento de Química, UFLA. Contato: teo@ufla.br – Orientador(a). - Orientador(a)

### Resumo

A carne bovina tropical é praticamente desprovida de marmoreio, onde a quantidade de lipídios intramusculares é variável, fazendo com que a carne pareça entre seca e succulenta, devido à falta de gordura intramuscular. A enzima PPARGamma (do inglês: peroxisome proliferator activated receptor), expressa principalmente no fígado e no tecido adiposo, está envolvida na ativação de genes que codificam proteínas necessárias para a síntese e o armazenamento de lipídios nos adipócitos. Sabendo que a PPARGamma é ativado por ligantes pertencentes à classe das tiazolidinedionas (TZDs), o objetivo deste trabalho é obter a estrutura tridimensional da enzima PPARGamma bovina por meio de técnicas de modelagem por homologia e, utilizando a triagem virtual, docking molecular e simulações de dinâmica molecular (DM), para descobrir novos compostos ativadores da PPARGamma, visando aumentar a qualidade da carne bovina por meio de sua marmorização. Foram identificados compostos ativos para a enzima em questão, a fim de validar o programa usado no acoplamento molecular a ser realizado. A sequência-alvo usada (UniProt ID 018971) apresentou 98,90% de identidade de sequência com o modelo da enzima PPARGamma humana usada para modelagem de homologia (PDB ID: 1FM6), conservando o local ativo. Assim, foi válido basear a triagem virtual em moléculas ativas da PPARGamma humana, para a construção da Curva ROC e o acoplamento dos ligantes de interesse, respectivamente. Os parâmetros de acoplamento no programa AutoDock Vina foram validados pela curva ROC e pelo re-docking, onde os valores de AUC de 0,8408 e RMSD igual a 1,703 Å, ambos valores suficientes. Uma triagem virtual realizada nos bancos de dados MolPort, MCULE e ZINC resultou em 274 compostos para prosseguimento da pesquisa, bem como a aplicação de filtros suscetíveis, como a remoção de compostos duplicados e a análise toxicológica qualitativa. Após os filtros, um total de 12 compostos apresentaram afinidade melhor com a enzima e menor toxicidade quando comparados ao ligante de referência. Considerando a análise de absorção por meio do gráfico BOILED-Egg, o Composto 4 foi submetido ao cálculo de DM, assim como o ligante de referência. Os resultados da DM mostraram interações favoráveis entre o Composto 4 e a PPARGamma, aumentando a expectativa para a descoberta de novos ativadores da enzima PPARGamma.

Palavras-Chave: química computacional, docking molecular, carne bovina.

Link do pitch: <https://youtu.be/obplxKw3YAs>