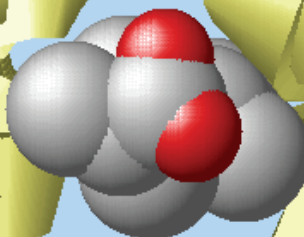


# Ibuprofeno

## Interações com Albumina Sérica e Ciclo-Oxigenase-2

Milena da Silva Vicente  
Renato Massaharu Hassunuma



# Ibuprofeno

---

## Interações com Albumina Sérica e Ciclo-Oxigenase-2

**Milena da Silva Vicente**

*Aluna de Graduação do Curso de Farmácia da  
Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru*

**Renato Massaharu Hassunuma**

*Professor Titular da  
Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru*

**1a. Edição / 2017**  
**Bauru,SP**

**canal6** editora

© Renato Massaharu Hassunuma.

**Conselho Editorial:**

BIOMÉDICA ANA LAURA SENEDA

*Mestranda em Bases Gerais da Cirurgia pela Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP*

BIOMÉDICA KELLY COLUSSI PINHEIRO PRECIPITO

*Aluna do Curso de Especialização em Reprodução Humana Assistida pela Associação Instituto Sapientiae*

BIOMÉDICA LETÍCIA GRAZIELA COSTA SANTOS

*Mestranda em Bioinformática pela Universidade Federal do Paraná – UFPR*

**Capa:**

Imagem desenvolvida a partir do arquivo 4PH9.pdb referente ao ibuprofeno ligado à ciclo-oxigenase-2 do camundongo *Mus musculus*, determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 1,81 Å.

**Design:**

Renato Massaharu Hassunuma

**canal6** editora

Rua Machado de Assis, 10-35

Vila América | CEP 17014-038 | Bauru, SP

Fone/fax (14) 3313-7968 | [www.canal6.com.br](http://www.canal6.com.br)

CIP – Brasil. Catalogação na Publicação

---

V632i      Ibuprofeno: Interações com Albumina  
Sérica e Ciclo-Oxigenase-2 / Milena da Silva  
Vicente, Renato Massaharu Hassunuma. –  
Bauru. Canal 6, 2017.  
Inclui bibliografia  
67f. : il. color.  
ISBN:978-85-7917-451-3

1. Bioquímica. 2. Bioinformática. 3.  
Ibuprofeno. 4. Ciclo-oxigenase-2. 5.  
Albumina sérica. I. Vicente, Milena da  
Silva. II. Hassunuma, Renato Massaharu.  
III. Título

---

CDD: 547  
CDU: 577.1

# Dedicatória

## **De Milena da Silva Vicente**

Dedico este livro a **Ademir Vieira Vicente, Maria Elena Oliveira da Silva Vicente e Giulia Vicente Amarins.**

## **De Renato Massaharu Hassunuma**

Dedico este livro à **Profa. Dra. Patrícia Carvalho Garcia**, Coordenadora do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru e ao **Prof. Aziz Kalaf Filho**, digníssimo diretor da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru pelo apoio oferecido ao G3B3 – Grupo de Estudos em Bioinformática Estrutural, por meio do qual este e-book foi desenvolvido.

# **Agradecimentos**

## **De Milena da Silva Vicente**

Erivelton Augusto de Moraes, Erik da Silva Vicente, Wellington da Silva Vicente, Brenda Maria Sanches Gomes, Pricila Ronielli Simões, Guilherme Henrique Botelho dos Santos, Tayla Camila Toledo Santos, Laís Grazieli Martins, Marlon Marcio Ferreira Urata, Lucas Bosco, Paulo Eduardo da Silva Pedro, Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma, Prof. Me. Marco Antonio Vieira da Silva e Profa. Ma. Fátima Haddad Barrach.

## **De Renato Massaharu Hassunuma**

Prof. Dr. Aguinaldo Robinson de Souza, Milena da Silva Vicente, Profa. Ma. Eliane Passarelli Vieira, Profa. Dra. Michele Janegitz Acorci Valério, Profa. Ma. Patrícia Kubo Fontes, Profa. Dra. Paula Martins da Silva, Prof. Me. Marco Antonio Vieira da Silva e Profa. Ma. Fátima Haddad Barrach.

## **Dos autores**

Agradecemos a Biomédica Ana Laura Seneda, Biomédica Kelly Colussi Pinheiro Precipito e Biomédica Letícia Graziela Costa Santos por fazerem parte do Corpo Editorial deste livro e pelas suas importantes correções e contribuições.

# Sumário

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Apresentação</b>                                                     | <b>7</b>  |
| <b>1 Ibuprofeno</b>                                                     | <b>9</b>  |
| <b>2 Albumina</b>                                                       | <b>14</b> |
| 2.1 Ligação do Ibuprofeno com a Albumina                                | 18        |
| 2.2 Interação da Região i do Ibuprofeno com o sítio I-FA3 da Albumina   | 22        |
| 2.3 Interação da Região ii do Ibuprofeno com o sítio I-FA3 da Albumina  | 26        |
| 2.4 Interação da Região iii do Ibuprofeno com o sítio I-FA3 da Albumina | 30        |
| 2.5 Interação da Região i do Ibuprofeno com o sítio I-FA6 da Albumina   | 34        |
| 2.6 Interação da Região ii do Ibuprofeno com o sítio I-FA6 da Albumina  | 38        |
| 2.7 Interação da Região iii do Ibuprofeno com o sítio I-FA6 da Albumina | 42        |
| <b>3 Ciclo-oxigenase-2</b>                                              | <b>47</b> |
| 3.1 Ligação do Ibuprofeno com a Ciclo-oxigenase-2                       | 51        |
| 3.2 Interação da Região i do Ibuprofeno com a Ciclo-oxigenase-2         | 55        |
| 3.3 Interação da Região ii do Ibuprofeno com a Ciclo-oxigenase-2        | 59        |
| 3.4 Interação da Região iii do Ibuprofeno com a Ciclo-oxigenase-2       | 63        |

# 1 Apresentação

Este livro teve como objetivo principal estudar a interação entre o ibuprofeno (IBP), um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), com duas proteínas: a albumina do soro humano (ASH) e a ciclo-oxigenase-2 (COX-2).

Para a análise da interação do IBP com estas duas proteínas foram utilizados arquivos PDB obtidos gratuitamente no site *Protein Data Bank* (Disponível em: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Os códigos apresentados (PDBids) referem-se aos arquivos PDB utilizados para produzir as imagens no software RasMol.

A partir da seleção dos arquivos PDB, foi utilizado o software RasMol 2.7.4.2 para o desenvolvimento de scripts que ilustrassem as áreas de interação entre o IBP e as proteínas ASH e COX-2. Este programa computacional pode ser obtido gratuitamente no site *Home Page for RasMol and OpenRasMol* (Disponível em: <http://www.openrasmol.org/>).

Este programa computacional permite a utilização de diferentes comandos interativos por meio da Janela *RasMol Command Line*. Mais informações sobre os comandos utilizados neste programa podem ser encontrados no Manual do RasMol (Disponível em: <http://www.csb.yale.edu/userguides/graphics/rasmol/rasmol.pdf>).

Os resultados apresentados são resultantes do Trabalho de Conclusão de Curso da Aluna de Graduação **Milena da Silva Vicente** do Curso de Farmácia da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru, com orientação do **Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma**, Professor Titular do Curso de Farmácia.

# Parte 1

---

Ibuprofeno

# 1 Ibuprofeno

Código PDB: 2BXG

O ibuprofeno (IBP) é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e do subgrupo químico dos derivados do ácido propiônico. Sua propriedade anti-inflamatória e analgésica decorre da inibição da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (ORLANDO; LUCIDO; MALKOWSKI, 2015).

Devido à inibição da COX-2, o IBP diminui a formação de prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico. Desta forma, reduz a ação destes mediadores no termostato hipotalâmico e nos nociceptores, promovendo seus efeitos antitérmico e analgésico (IBUPROFENO, 2014).

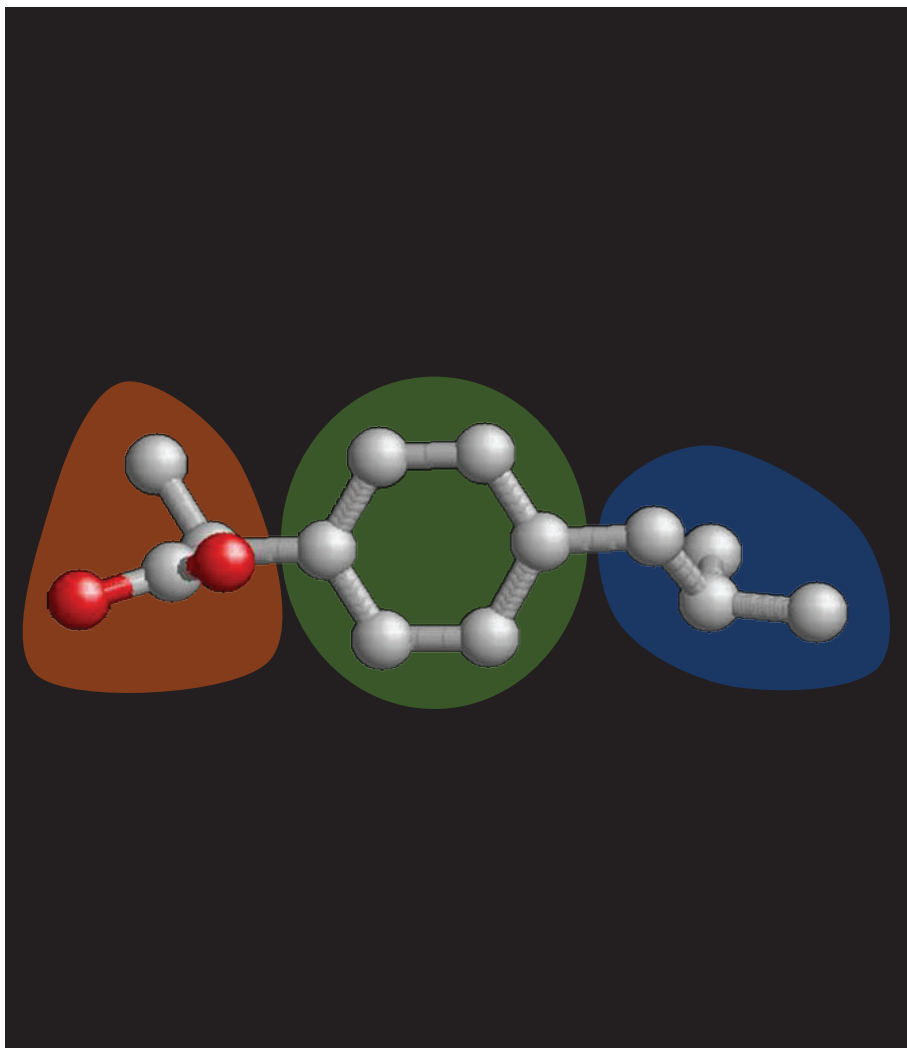
Sua fórmula química é  $C_{13}H_{18}O_2$  (IBUPROFEN, 2017) e pode ser dividido em três regiões: A cadeia lateral ácida (região i); cadeia central, representada pelo anel benzênico (região ii); e a cadeia lateral hidrofóbica (região iii), conforme apresentado na imagem 1. A cadeia lateral ácida pode ser considerada a região mais importante da molécula, pois desta região deriva sua atividade anti-inflamatória (KLEFAH; ERIKSSON, 2007).

O ibuprofeno apresenta uma estrutura flexível devido a sua linearidade e ausência de ligações de hidrogênio, deixando o grupamento carboxila sempre livre e voltado para fora do plano que contém o anel (OKULIK; JUBERT, 2006).

A imagem 1 apresenta o IBP no Modo *Wireframe* 40, *Spacefill* 100 e *Colour CPK*. Vale ressaltar que na imagem apresentada não são observados os átomos de hidrogênio, uma vez que os mesmos não estavam presentes no arquivo 2BXG.pdb, devido à limitação inerente à técnica, que impossibilita a determinação da posição destes átomos. As regiões i, ii e iii foram demarcadas em laranja escuro, verde escuro e azul escuro.

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 1.

Imagem 1 – Ibuprofeno



| Legenda de cores   |                                   |                |
|--------------------|-----------------------------------|----------------|
| Estrutura          | Cor                               | Amostra de cor |
| Átomos de carbono  | Cinza claro ( <i>light grey</i> ) |                |
| Átomos de oxigênio | Vermelho ( <i>red</i> )           |                |
| Região i           | Laranja escuro                    |                |
| Região ii          | Verde escuro                      |                |
| Região iii         | Azul escuro                       |                |

## Quadro 1 - Script do ibuprofeno

```
load 2bxg.pdb  
wireframe off  
select ibp2001a  
wireframe 40  
spacefill 100  
colour cpk  
rotate y -25  
rotate x -40  
rotate z -10  
translate x 13  
translate y 11  
zoom 2000
```

## Referências

IBUPROFEN. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ibuprofen#section=Top>>. Acesso em: 23 ago. 2017.

IBUPROFENO. Responsável Técnico: Ronoel Caza de Dio.

Hortolândia: EMS S/A., 2014. Bula de remédio. Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2814022015&pIdAnexo=2545777](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2814022015&pIdAnexo=2545777)>. Acesso em: 21 jul. 2017.

KLEFAH, A. K.; ERIKSSON, L. A. Theoretical Study of Ibuprofen Phototoxicity. **J. Phys. Chem. B.**, v. 111, n. 46, p. 13345–52, 2007.

Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jp076553e>>.

Acesso em: 21 jul. 2017.

OKULIK, N.; JUBERT, A. H. Theoretical study on the structure and reactive sites of three non-steroidal anti-inflammatory drugs:

Ibuprofen, Naproxen and Tolmetin acids. **J. Mol. Structure:**

**THEOCHEM**, v. 769, n. 1, p. 135-41, 2006. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166128006002375>>. Acesso em: 18 jul. 2017.

ORLANDO, B. J.; LUCIDO, M. J.; MALKOWSKI, M. G. The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. **J. Struct. Biol.**, v. 189, n.

1, p. 62-6, jan. 2015. Disponível em:

<<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S1047847714002433?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

# Parte 2

---

Albumina e sua  
interação com o  
Ibuprofeno

## 2 Albumina

Código PDB: 2BXG

A albumina sérica humana (ASH) é a proteína mais abundante no plasma sanguíneo, sendo constituída de 585 aminoácidos e contém um total de 17 pontes dissulfeto. Possui formato globular e é sintetizada no fígado pelos hepatócitos (TRYNDA-LEMIESZ et al., 2000; ESPÓSITO; NAJJAR, 2002).

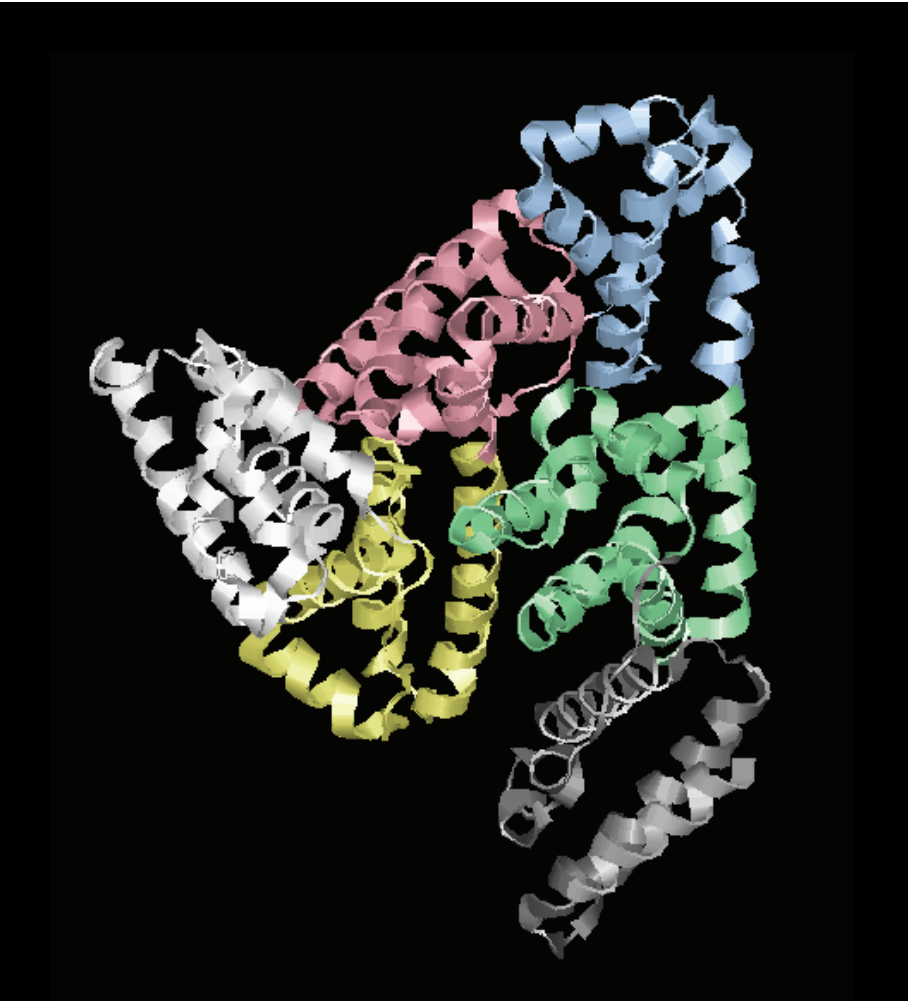
A ASH é uma proteína de importância fundamental na manutenção da pressão osmótica, desempenhando assim um papel importante na distribuição de líquidos no sangue e tecidos. Parte da albumina é filtrada no glomérulo renal, porém em quantidades mínimas (aproximadamente 1 a 2 g/dia, mas podendo chegar a 8g). A maior parte da ASH é reabsorvida pelos túbulos contorcidos proximais dos néfrons, sendo apenas 20mg excretados na urina. A presença de albumina na urina pode ser um indicio de uma doença renal, podendo ser confirmada por meio de testes de urina de rotina (ALBUMINA, 2015).

Esta proteína plasmática possui peso molecular de 66kDA, e sua estrutura é formada por três domínios (I-III), sendo cada um deles subdividido em domínios A e B (FANALI et al., 2012).

A imagem 2 apresenta a estrutura química da ASH. A proteína ASH está apresentada no modo *Cartoons*. Os domínios são apresentados nas seguintes cores: IA em branco (*white*), IB em amarelo matiz (*yellowtint*), IIA em rosa matiz (*pinktint*), IIB em azul matiz (*bluetint*), IIIA em verde matiz (*greentint*) e IIIB em cinza (*grey*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 2.

Imagem 2 – Albumina



| Legenda de cores |                                     |                |
|------------------|-------------------------------------|----------------|
| Domínios         | Cor                                 | Amostra de cor |
| IA               | Branco ( <i>white</i> )             |                |
| IB               | Amarelo-matiz ( <i>yellowtint</i> ) |                |
| IIA              | Rosa-matiz ( <i>pinktint</i> )      |                |
| IIB              | Azul-matiz ( <i>bluetint</i> )      |                |
| IIIA             | Verde-matiz ( <i>greentint</i> )    |                |
| IIIB             | Cinza ( <i>grey</i> )               |                |

## Quadro 2 - Script da albumina

```
load 2bxg.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
rotate y 50
zoom 170
translate y 4
select 1-107
colour white
select off
select 108-197
colour yellowtint
select off
select 198-296
colour pinktint
select off
select 297-382
colour bluetint
select off
select 383-494
colour greentint
select off
select 495-569
colour grey
```

## Referências

ALBUMINA. 2015. Disponível em:

<<https://pt.wikipedia.org/wiki/Albumina>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

ESPÓSITO, B. P.; NAJJAR, R. Interactions of antitumoral platinum-group metallodrugs with albumin. **Coordin. Chem. Rev.**, v. 232, n. 1, p. 137-49, 2002. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854502000498?via%3Dihub>>. Acesso em: 06 mai. 2017.

FANALI, G. et al. Human serum albumin: from bench to bedside. **Mol. Aspects Med.**, v. 33, n. 3, p. 209-90, 2012. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299711000896?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

TRYNDA-LEMIESZ, L. et al. Studies on the interactions between human serum albumin and trans-indazolium (bisindazole) tetrachlororuthenate (III). **J. Inorg. Biochem.**, v. 78, n. 4, p. 341-6, 2000. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013400000623>>. Acesso em: 01 jun. 2017.

## 2.1 Ligação do Ibuprofeno com a Albumina

Código PDB: 2BXG

O fármaco IBP possui alta taxa de ligação com proteínas plasmáticas (aproximadamente 99%). Essa ligação permite controlar a distribuição do IBP, impedindo que o mesmo seja metabolizado rapidamente e aumentando seu tempo de meia-vida (IBUPROFENO, 2014).

Uma das proteínas às quais o IBP é capaz de se ligar é a ASH. Esta proteína plasmática possui sete sítios de ligação com diferentes afinidades para ácidos graxos de cadeias longas, sendo os principais os sítios I e II (FASANO et al., 2005).

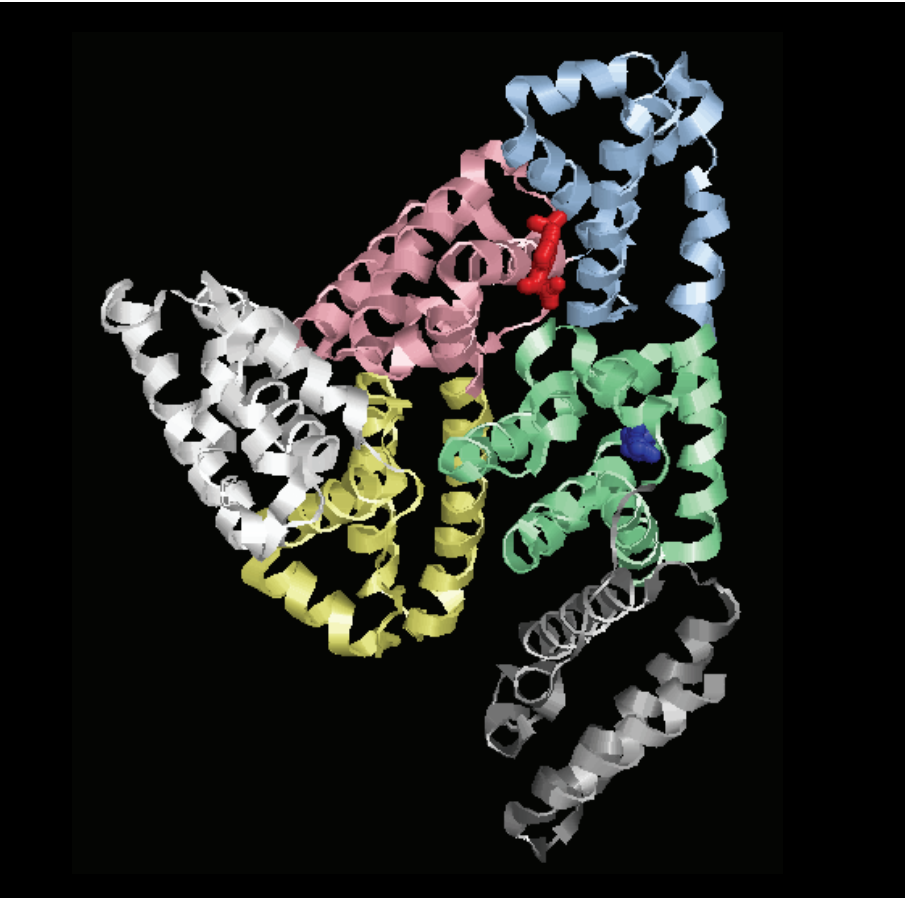
Entretanto, o IBP é capaz de se ligar apenas a dois sítios de ligação da ASH: o I-FA3 (localizado no domínio IIIA) e o I-FA6 (localizado entre os domínios IIA e IIB) (DANTAS, 2013).

A imagem 3 representa a ligação do IBP com a ASH. A proteína ASH está apresentada no Modo *Cartoons*. Os domínios são apresentados nas seguintes cores: IA em branco (*white*), IB em amarelo matiz (*yellowtint*), IIA em rosa matiz (*pinktint*), IIB em azul matiz (*bluetint*), IIIA em verde matiz (*greentint*) e IIIB em cinza (*grey*).

Nesta imagem ainda observa-se duas moléculas de IBP apresentada no Modo *Wireframe* 300: uma em azul (*blue*) ligada ao sítio I-FA3 (localizado no domínio IIIA) e outra em vermelho (*red*) ligada ao sítio I-FA6 (localizado entre os domínios IIA e IIB).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 3.

Imagem 3 – Ligação do ibuprofeno com a albumina



| Legenda de cores          |                                     |                |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Estrutura                 | Cor                                 | Amostra de cor |
| Domínio IA                | Branco ( <i>white</i> )             |                |
| Domínio IB                | Amarelo matiz ( <i>yellowtint</i> ) |                |
| Domínio IIA               | Rosa matiz ( <i>pinktint</i> )      |                |
| Domínio IIB               | Azul matiz ( <i>bluetint</i> )      |                |
| Domínio IIIA              | Verde matiz ( <i>greentint</i> )    |                |
| Domínio IIIB              | Cinza ( <i>grey</i> )               |                |
| IBP ligado ao sítio I-FA3 | Azul ( <i>blue</i> )                |                |
| IBP ligado ao sítio I-FA6 | Vermelho ( <i>red</i> )             |                |

### Quadro 3 - Script da ligação do ibuprofeno com a albumina

```
load 2bxg.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
rotate y 50
zoom 170
translate y 4
select 198-296
colour pinktint
select 297-382
colour bluetint
select 383-494
colour greentint
select 495-569
colour grey
select ibp2001a
wireframe 200
colour blue
select ibp2002a
wireframe 200
colour red
```

## Referências

DANTAS, D. S. **Estudo *in silico* da interação da albumina de soro humano com o ibuprofeno**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <[http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD\\_DISSERT.pdf](http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD_DISSERT.pdf)>. Acesso em: 12 fev. 2016.

FASANO, M. et al. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. **IUBMB life**, v. 57, n. 12, p. 787-96, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/15216540500404093/full>>. Acesso em: 01 jul 2017.

IBUPROFENO. Responsável Técnico: Ronoel Caza de Dio. Hortolândia: EMS S/A., 2014. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2814022015&pIdAnexo=2545777](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2814022015&pIdAnexo=2545777)>. Acesso em: 21 jul. 2017.

## 2.2 Interação da Região i do Ibuprofeno com o sítio I-FA3 da Albumina

Código PDB: 2BXG

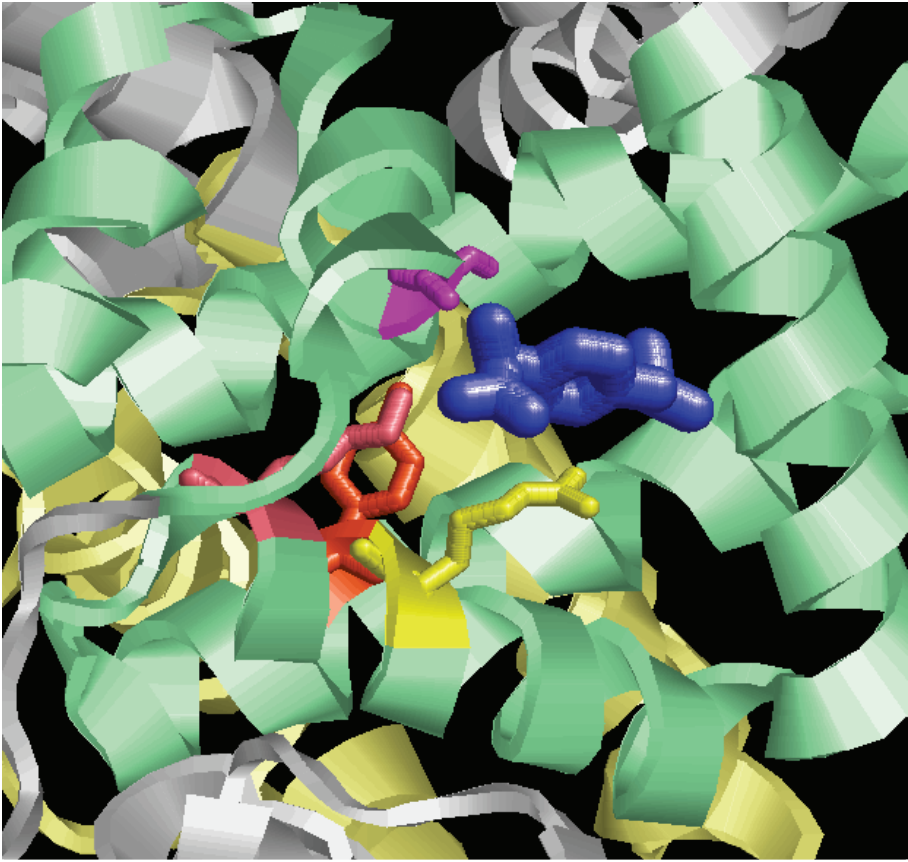
Conforme descrito no Capítulo 1, o IBP é dividido em três regiões. A região i corresponde à cadeia lateral ácida (onde está o grupamento carboxil). Essa região do IBP é capaz de se ligar ao sítio I-FA3 localizado no domínio IIIA da ASH, sendo este o sítio preferencial de ligação.

O grupamento carboxil da região i do IBP interage com o grupo hidroxila da tirosina 411 (TIR411) e com os grupamentos amina da lisina (LIS414) da ASH. Os aminoácidos arginina 410 (ARG410) e serina 489 (SER489) também participam dessa interação por meio de pontes salinas e ligações de hidrogênio (DANTAS, 2013; GHUMAN et al., 2005).

A imagem 4 apresenta a ligação da região i do IBP com o sítio I-FA3 da ASH. O domínio IIIA, onde se encontra o sítio I-FA3 da proteína ASH está exibido em verde matiz (*greentint*) no Modo *Cartoons*. Os domínios IB e IIIB estão representados no Modo *Cartoons*, respectivamente, em amarelo matiz (*yellowtint*) e cinza (*grey*). O IBP está representado em azul (*blue*) no Modo *Wireframe* 200. O resíduo ARG410 está representado no Modo *Wireframe* 100 em amarelo (*yellow*), LYS414 em rosa (*pink*), SER489 em magenta (*magenta*) e TYR411 em vermelho alaranjado (*redorange*),

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 4.

Imagem 4 – Interação da região i do ibuprofeno com o sítio I-FA3 da albumina



| Legenda de cores          |                                          |                |
|---------------------------|------------------------------------------|----------------|
| Estrutura                 | Cor                                      | Amostra de cor |
| IB                        | Amarelo matiz ( <i>yellowtint</i> )      |                |
| IIIA                      | Verde matiz ( <i>greentint</i> )         |                |
| IIIB                      | Cinza ( <i>grey</i> )                    |                |
| IBP ligado ao sítio I-FA3 | Azul ( <i>blue</i> )                     |                |
| Arg410                    | Amarelo ( <i>yellow</i> )                |                |
| Lys414                    | Rosa ( <i>pink</i> )                     |                |
| Ser489                    | Magenta ( <i>magenta</i> )               |                |
| Tyr411                    | Vermelho alaranjado ( <i>redorange</i> ) |                |

#### Quadro 4 - Script da interação da região i do ibuprofeno com o sítio I-FA3 da albumina

```
load 2bxg.pdb
wireframe off
select *a
translate x 8
translate y 3
zoom 700
cartoons
select 108-197
colour yellowtint
select 383-494
colour greentint
select ibp2001a
wireframe 200
colour blue
select tyr411A
wireframe 100
colour redorange
select arg410A
wireframe 100
colour yellow
select ser489A
wireframe 100
colour magenta
select lys414A
wireframe 100
colour pink
select off
```

## Referências

DANTAS, D. S. **Estudo *in silico* da interação da albumina de soro humano com o ibuprofeno**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <[http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD\\_DISSERT.pdf](http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD_DISSERT.pdf)>. Acesso em: 12 fev. 2016.

GHUMAN, J. et al. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. *J. Mol. Biol.*, v. 353, n. 1, p. 38-52, out. 2005. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0022283605008855?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

## 2.3 Interação da Região ii do Ibuprofeno com o sítio I-FA3 da Albumina

Código PDB: 2BXG

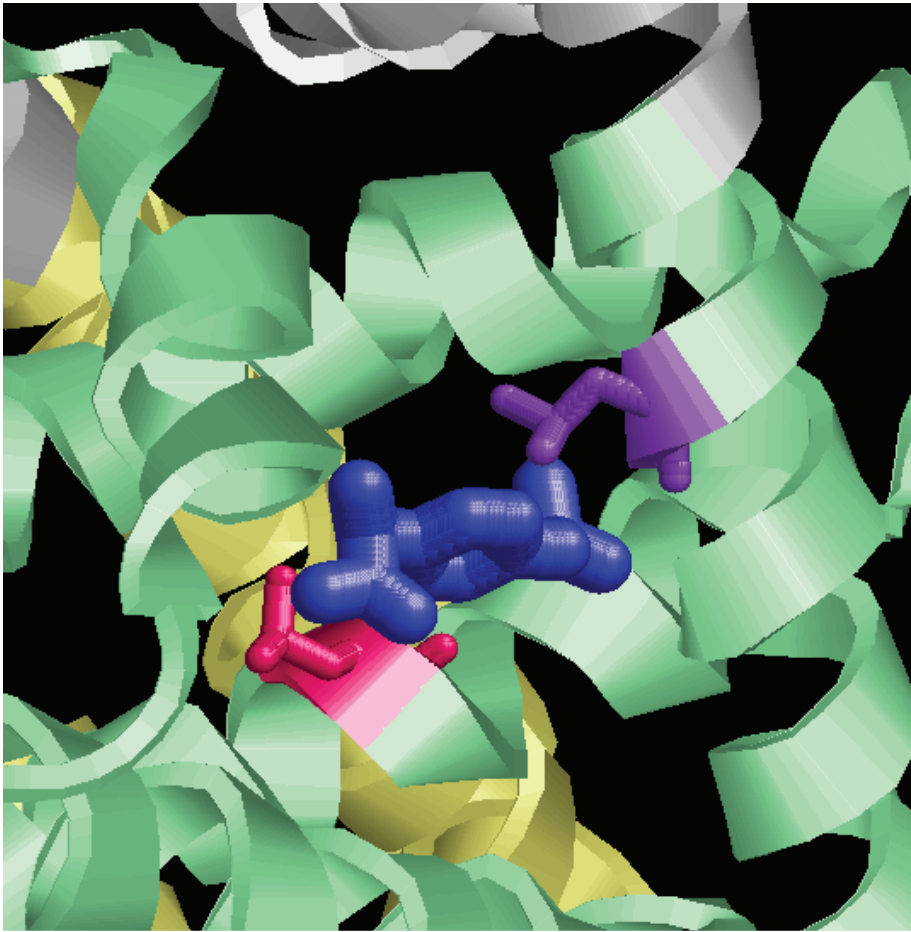
Conforme descrito no Capítulo 1, a região ii do IBP corresponde à cadeia central, representada pelo anel benzênico. Essa região do IBP, assim como a região i, também é capaz de se ligar ao sítio I-FA3 da ASH.

A região ii do IBP interage com os hidrogênios das cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos leucina 387 (LEU387) e leucina 430 (LEU430) da ASH (DANTAS, 2013; GHUMAN et al., 2005).

A imagem 5 apresenta a ligação da região ii do IBP com o sítio I-FA3 da ASH. O domínio IIIA, onde se encontra o sítio I-FA3 da proteína ASH está exibido em verde matiz (*greentint*) no Modo *Cartoons*. Os domínios IB e IIIB estão representados no Modo *Cartoons*, respectivamente, em amarelo matiz (*yellowtint*) e cinza (*grey*). O IBP está representado em azul (*blue*) no Modo *Wireframe* 200. Os resíduos LEU387 e LEU430 estão representados no Modo *Wireframe* 100 em púrpura (*purple*) e rosa quente (*hotpink*), respectivamente.

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 5.

Imagem 5 – Interação da região ii do ibuprofeno com o sítio I-FA3 da albumina



| Legenda de cores          |                                     |                |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Estrutura                 | Cor                                 | Amostra de cor |
| IB                        | Amarelo matiz ( <i>yellowtint</i> ) |                |
| IIIA                      | Verde matiz ( <i>greentint</i> )    |                |
| IIIB                      | Cinza ( <i>grey</i> )               |                |
| IBP ligado ao sítio I-FA3 | Azul ( <i>blue</i> )                |                |
| LEU387                    | Púrpura ( <i>purple</i> )           |                |
| LEU430                    | Rosa quente ( <i>hotpink</i> )      |                |

Quadro 5 - Script da interação da região ii do ibuprofeno com o sítio I-FA3 da albumina

```
load 2bxg.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
zoom 800
rotate x 10
rotate y 5
translate x 5
select 108-197
colour yellowtint
select 383-494
colour greentint
select ibp2001a
wireframe 200
colour blue
select leu430A
colour hotpink
wireframe 100
select leu387A
colour purple
wireframe 100
```

## Referências

DANTAS, D. S. **Estudo *in silico* da interação da albumina de soro humano com o ibuprofeno**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <[http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD\\_DISSERT.pdf](http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD_DISSERT.pdf)>. Acesso em: 12 fev. 2016.

GHUMAN, J. et al. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. *J. Mol. Biol.*, v. 353, n. 1, p.38-52, out. 2005. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0022283605008855?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

## 2.4 Interação da Região iii do Ibuprofeno com o sítio I-FA3 da Albumina

Código PDB: 2BXG

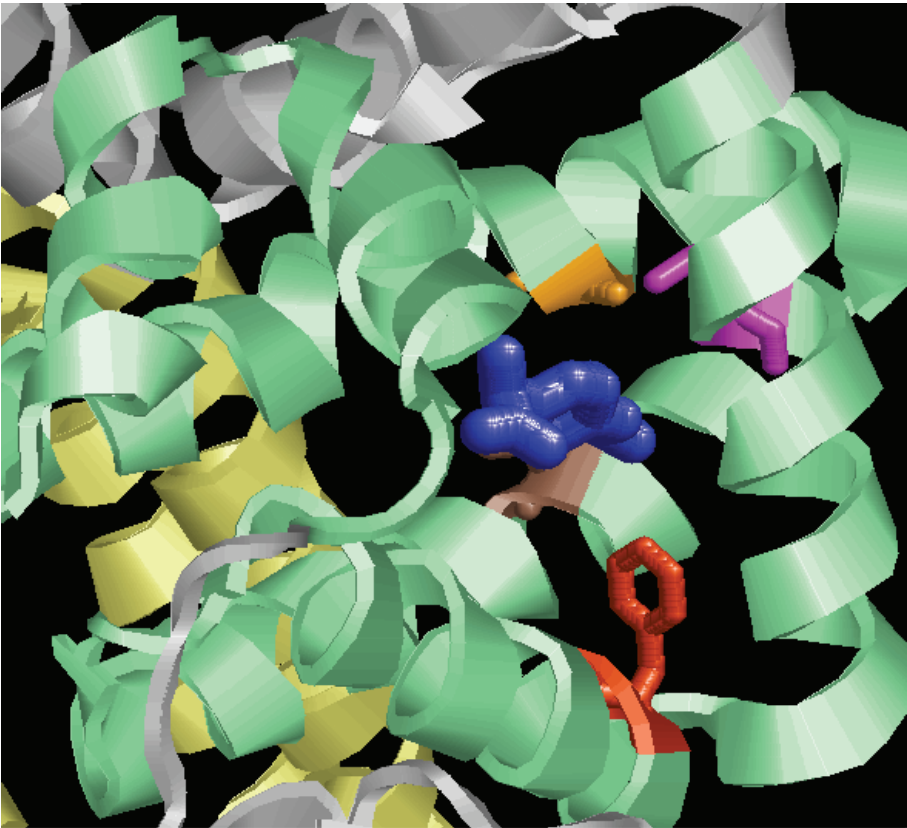
Conforme descrito no Capítulo 1, a região iii do IBP corresponde à sua cadeia lateral hidrofóbica. Essa região do IBP, assim como as demais regiões, também é capaz de se ligar ao sítio I-FA3 da ASH.

Na região iii da molécula de IBP, ocorrem interações com hidrogênios da cadeia lateral dos seguintes resíduos de aminoácidos da ASH: isoleucina 388 (ILE388), alanina 449 (ALA449), valina 433 (VAL433) e também com os hidrogênios do anel da fenilalanina 403 (PHE403) (DANTAS, 2013; GHUMAN et al., 2005).

A imagem 6 apresenta a ligação da região iii do IBP com o sítio I-FA3 da ASH. O domínio IIIA, onde se encontra o sítio I-FA3 da proteína ASH está exibido em verde matiz (*greentint*) no Modo *Cartoons*. Os domínios IB e IIIB estão representados no Modo *Cartoons*, respectivamente, em amarelo matiz (*yellowtint*) e cinza (*grey*). O IBP está representado em azul (*blue*) no Modo *Wireframe* 200. O resíduo ALA449 está representado no Modo *Wireframe* 100 em laranja (*orange*), ILE388 em magenta (*magenta*), PHE403 em vermelho-alaranjado (*redorange*) e VAL433 em marrom (*brown*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 6.

Imagem 6 – Interação da região iii do ibuprofeno com o sítio I-FA3 da albumina



| Legenda de cores          |                                          |                                                                                      |
|---------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Estrutura                 | Cor                                      | Amostra de cor                                                                       |
| IB                        | Amarelo matiz ( <i>yellowtint</i> )      |  |
| IIIA                      | Verde matiz ( <i>greentint</i> )         |  |
| IIIB                      | Cinza ( <i>grey</i> )                    |  |
| IBP ligado ao sítio I-FA3 | Azul ( <i>blue</i> )                     |  |
| ALA449                    | Laranja ( <i>orange</i> )                |  |
| ILE388                    | Magenta ( <i>magenta</i> )               |  |
| PHE403                    | Vermelho-alaranjado ( <i>redorange</i> ) |  |
| VAL433                    | Marrom ( <i>brown</i> )                  |  |

Quadro 6 - Script da interação da região iii do ibuprofeno com o sítio I-FA3 da albumina

```
load 2bxg.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
zoom 650
translate x 1
translate y 4
rotate y 20
select 108-197
colour yellowtint
select 383-494
colour greentint
select ibp2001a
wireframe 200
colour blue
select ile388A
colour magenta
wireframe 100
select ala449A
colour orange
wireframe 100
select val433A
colour brown
wireframe 100
select phe403A
colour redorange
wireframe 100
```

## Referências

DANTAS, D. S. **Estudo *in silico* da interação da albumina de soro humano com o ibuprofeno**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <[http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD\\_DISSERT.pdf](http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD_DISSERT.pdf)>. Acesso em: 12 fev. 2016.

GHUMAN, J. et al. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. *J. Mol. Biol.*, v. 353, n. 1, p.38-52, out. 2005. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0022283605008855?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

## 2.5 Interação da Região i do Ibuprofeno com o sítio I-FA6 da Albumina

Código PDB: 2BXG

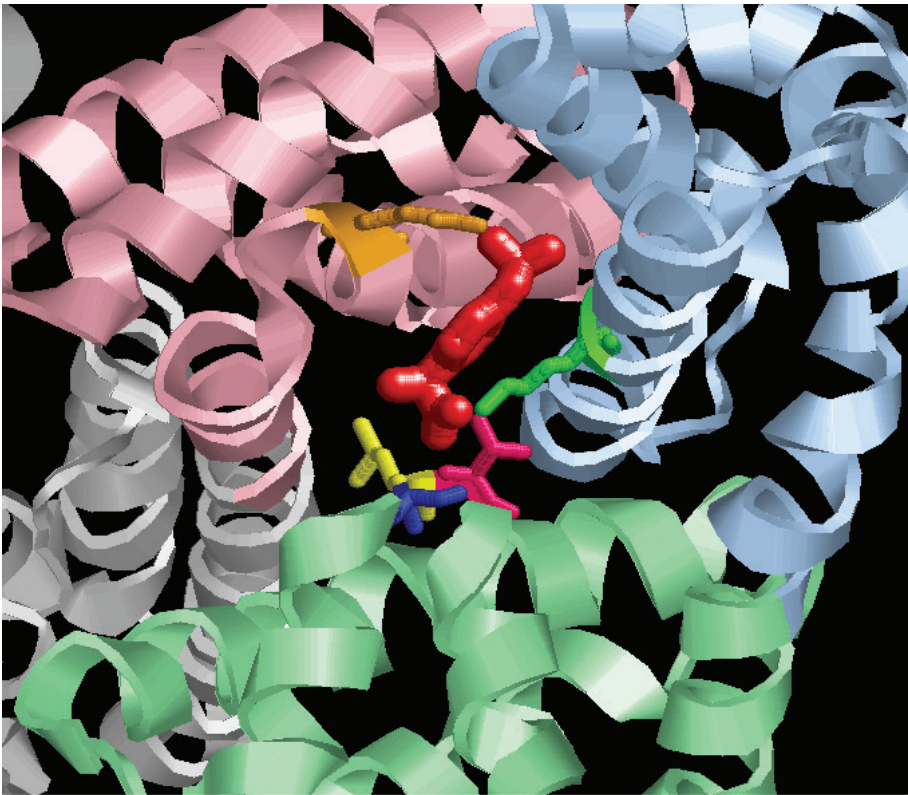
Conforme descrito no Capítulo 1, o IBP é dividido em três regiões. A região i corresponde à cadeia lateral ácida (onde está o grupamento carboxil). Essa região do IBP é capaz de se ligar ao sítio I-FA6 da ASH. O sítio I-FA6 corresponde ao sítio secundário de ligação da molécula de IBP com a ASH, e está localizado na transição entre os dois subdomínios IIA e IIB.

O grupamento carboxila da região i do IBP interage com a cadeia lateral dos resíduos de aminoácidos lisina 351 (LYS351), serina 480 (SER480), com o grupamento amida de leucina 481 (LEU481) e valina 482 (VAL482), e também com arginina 209 (ARG209). Estes são os resíduos mais importantes para a ligação do fármaco neste sítio (DANTAS, 2013; GHUMAN et al., 2005).

A imagem 7 apresenta a ligação da região i do IBP com o sítio I-FA6 da ASH. O domínio IIA está exibido no Modo *Cartoons* em rosa matiz (*pinktint*), o domínio IIB em azul matiz (*bluetint*), o domínio IIIA em verde matiz (*greentint*) e o domínio IIIB em cinza (*grey*). O IBP está representado no Modo *Wireframe* 200 em vermelho (*red*). O resíduo ARG209 está representado no Modo *Wireframe* 100 em laranja (*orange*), LEU481 em amarelo (*yellow*), LYS351 em verde (*green*), SER480 em azul (*blue*) e VAL482 em rosa quente (*hotpink*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 7.

Imagem 7 – Interação da região i do ibuprofeno com o sítio I-FA6 da albumina



| Legenda de cores          |                                  |                |
|---------------------------|----------------------------------|----------------|
| Estrutura                 | Cor                              | Amostra de cor |
| IIA                       | Rosa matiz ( <i>pinktint</i> )   |                |
| IIB                       | Azul matiz ( <i>bluetint</i> )   |                |
| IIIA                      | Verde matiz ( <i>greentint</i> ) |                |
| IIIB                      | Cinza ( <i>grey</i> )            |                |
| IBP ligado ao sítio I-FA6 | Vermelho ( <i>red</i> )          |                |
| ARG209                    | Laranja ( <i>orange</i> )        |                |
| LEU481                    | Amarelo ( <i>yellow</i> )        |                |
| LYS351                    | Verde ( <i>green</i> )           |                |
| SER480                    | Azul ( <i>blue</i> )             |                |
| VAL482                    | Rosa quente ( <i>hotpink</i> )   |                |

Quadro 7 - Script da interação da região i do ibuprofeno com o sítio I-FA6 da albumina

```
load 2bxg.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
zoom 550
rotate y 30
rotate z 20
rotate x 25
select 198-296
colour pinktint
select 297-382
colour bluetint
select 383-494
colour greentint
select ibp2002a
colour red
wireframe 200
select lys351A
colour green
wireframe 100
select ser480A
colour blue
wireframe 100
select leu481A
colour yellow
wireframe 100
select val482A
colour hotpink
wireframe 100
select arg209A
colour orange
wireframe 100
```

## Referências

DANTAS, D. S. **Estudo *in silico* da interação da albumina de soro humano com o ibuprofeno**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <[http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD\\_DISSERT.pdf](http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD_DISSERT.pdf)>. Acesso em: 12 fev. 2016.

GHUMAN, J. et al. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. *J. Mol. Biol.*, v. 353, n. 1, p.38-52, out. 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283605008855?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

## 2.6 Interação da Região ii do Ibuprofeno com o sítio I-FA6 da Albumina

Código PDB: 2BXG

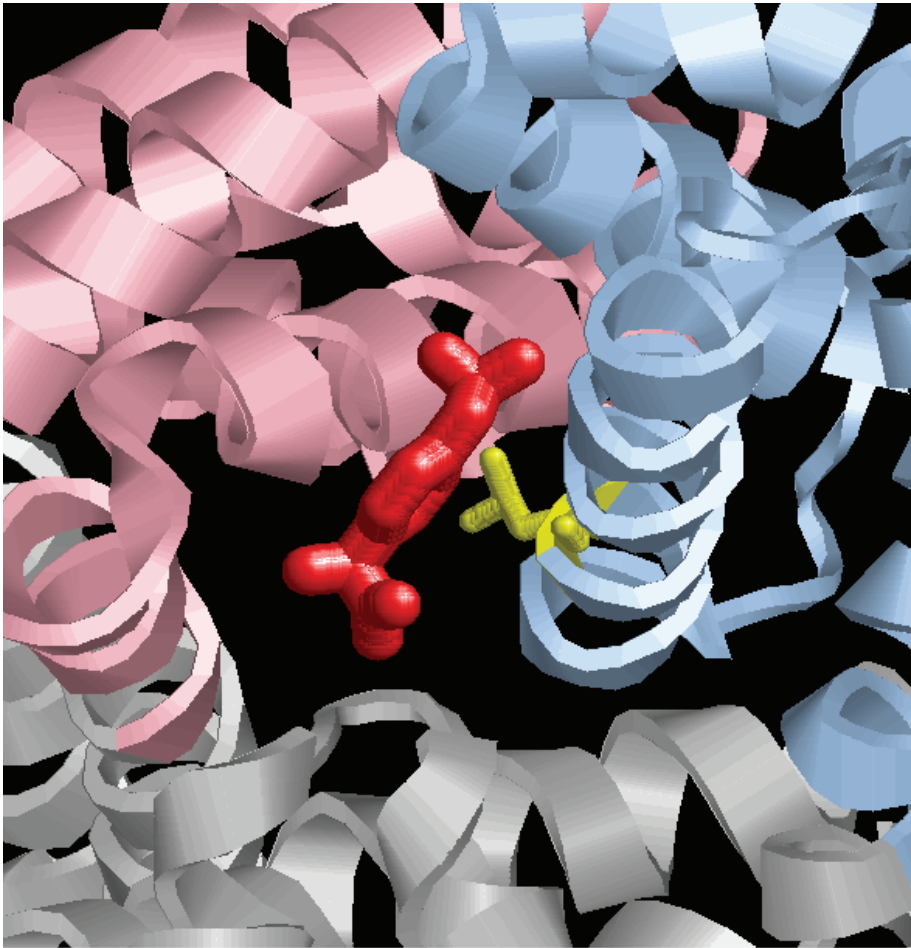
Conforme descrito no Capítulo 1, a região ii do IBP corresponde à cadeia central, representada pelo anel benzênico. Essa região do IBP, assim como a região i, também é capaz de se ligar ao sítio I-FA6 da ASH.

Na região ii da molécula de IBP, o anel interage apenas com a cadeia lateral do resíduo de aminoácido leucina 347 (LEU347) (DANTAS, 2013; GHUMAN et al., 2005).

A imagem 8 apresenta a ligação da região ii do IBP com o sítio I-FA6 da ASH. O domínio IIA está exibido no Modo *Cartoons* em rosa matiz (*pinktint*), o domínio IIB em azul matiz (*bluetint*) e o domínio IIIB em cinza (*grey*). O IBP está representado no Modo *Wireframe* 200 em vermelho (*red*). O resíduo do aminoácido LEU347 está representado no Modo *Wireframe* 100 em amarelo (*yellow*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 8.

Imagem 8 – Interação da região ii do ibuprofeno com o sítio I-FA6 da albumina



Legenda de cores

| Estrutura                 | Cor                            | Amostra de cor                                                                       |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| IIA                       | Rosa matiz ( <i>pinktint</i> ) |  |
| IIB                       | Azul matiz ( <i>bluetint</i> ) |  |
| IIIB                      | Cinza ( <i>grey</i> )          |  |
| IBP ligado ao sítio I-FA6 | Vermelho ( <i>red</i> )        |  |
| LEU347                    | Amarelo ( <i>yellow</i> )      |  |

## Quadro 8 - Script da interação da região ii do ibuprofeno com o sítio I-FA6 da albumina

```
load 2bxg.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
zoom 700
rotate x 30
rotate y 30
translate y 2
select 198-296
colour pinktint
select 297-382
colour bluetint
select ibp2002a
colour red
wireframe 200
select leu347A
colour yellow
wireframe 100
```

## Referências

DANTAS, D. S. **Estudo *in silico* da interação da albumina de soro humano com o ibuprofeno**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <<http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD DISSERT.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

GHUMAN, J. et al. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. *J. Mol. Biol.*, v. 353, n. 1, p.38-52, out. 2005. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0022283605008855?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

## 2.7 Interação da Região iii do Ibuprofeno com o sítio I-FA6 da Albumina

Código PDB: 2BXG

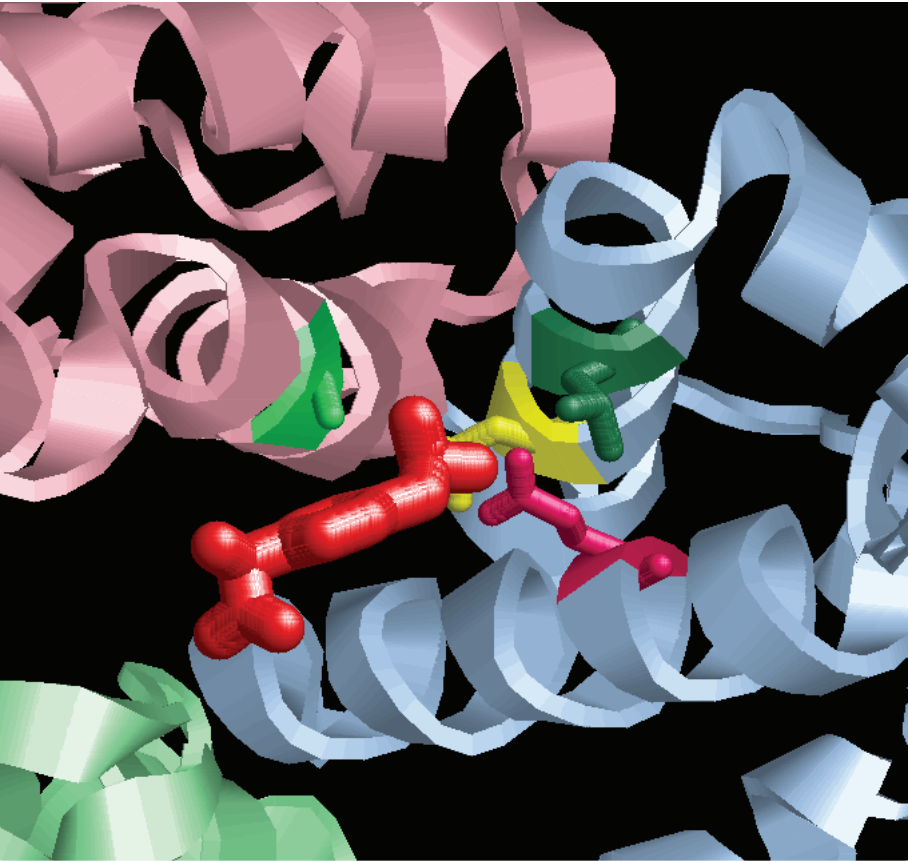
Conforme descrito no Capítulo 1, a região iii do IBP corresponde à sua cadeia lateral hidrofóbica. Essa região do IBP, assim como as demais regiões, também é capaz de se ligar ao sítio I-FA6 da ASH.

Na região iii, ocorrem interações pela ligação da cadeia principal de carbonos do IBP com o grupamento hidroxila de glutamina 354 (GLU354), e com as cadeias laterais dos resíduos leucina 327 (LEU327), da leucina 331 (LEU331) e da alanina (ALA213) da ASH (DANTAS, 2013; GHUMAN et al., 2005).

A imagem 9 apresenta a ligação da região iii do IBP com o sítio I-FA6 da ASH. O domínio IIA está exibido no Modo *Cartoons* em rosa matiz (*pinktint*), o domínio IIB em azul matiz (*bluetint*) e o domínio IIIA em verde matiz (*greentint*). O IBP está representado no Modo *Wireframe* 200 em vermelho (*red*). O resíduo GLU354 está representado no Modo *Wireframe* 100 em rosa quente (*hotpink*), LEU327 em verde azulado (*greenblue*), LEU331 em amarelo (*yellow*) e ALA213 em verde mar (*seagreen*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 2BXG.pdb e está apresentado no quadro 9.

Imagem 9 – Interação da região iii do ibuprofeno com o sítio I-FA6 da albumina



| Legenda de cores          |                                    |                |
|---------------------------|------------------------------------|----------------|
| Estrutura                 | Cor                                | Amostra de cor |
| IIA                       | Rosa matiz ( <i>pinktint</i> )     |                |
| IIB                       | Azul matiz ( <i>bluetint</i> )     |                |
| IIIA                      | Verde matiz ( <i>greentint</i> )   |                |
| IBP ligado ao sítio I-FA6 | Vermelho ( <i>red</i> )            |                |
| ALA213                    | Verde-mar ( <i>seagreen</i> )      |                |
| GLU354                    | Rosa quente ( <i>hotpink</i> )     |                |
| LEU327                    | Verde-azulado ( <i>greenblue</i> ) |                |
| LEU331                    | Amarelo ( <i>yellow</i> )          |                |

Quadro 9 - Script da interação da região iii do ibuprofeno com o sítio I-FA6 da albumina

```
load 2bxg.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
zoom 600
rotate x 20
rotate y 60
rotate z 40
translate x -10
translate y -2
select 198-296
colour pinktint
select 297-382
colour bluetint
select 383-494
colour greentint
select ibp2002a
colour red
wireframe 200
select glu354A
colour hotpink
wireframe 100
select leu327A
colour greenblue
wireframe 100
select leu331A
colour yellow
wireframe 100
select ala213A
colour seagreen
wireframe 100
```

## Referências

DANTAS, D. S. **Estudo *in silico* da interação da albumina de soro humano com o ibuprofeno**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <[http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD\\_DISSERT.pdf](http://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13093/1/DiegoSD_DISSERT.pdf)>. Acesso em: 12 fev. 2016.

GHUMAN, J. et al. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. *J. Mol. Biol.*, v. 353, n. 1, p. 38-52, out. 2005. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0022283605008855?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

# Parte 3

---

Ciclo-oxigenase-2 e  
sua interação com o  
Ibuprofeno

## 3 Ciclo-oxigenase-2

Código PDB: 4PH9

A ciclo-oxigenase-2 (COX-2), também conhecida como prostaglandina H2 sintase, é uma glicoproteína presente nos locais de inflamação. Sua produção é induzida por citocinas e outros mediadores inflamatórios (HILÁRIO; TERRERI; LEN, 2006).

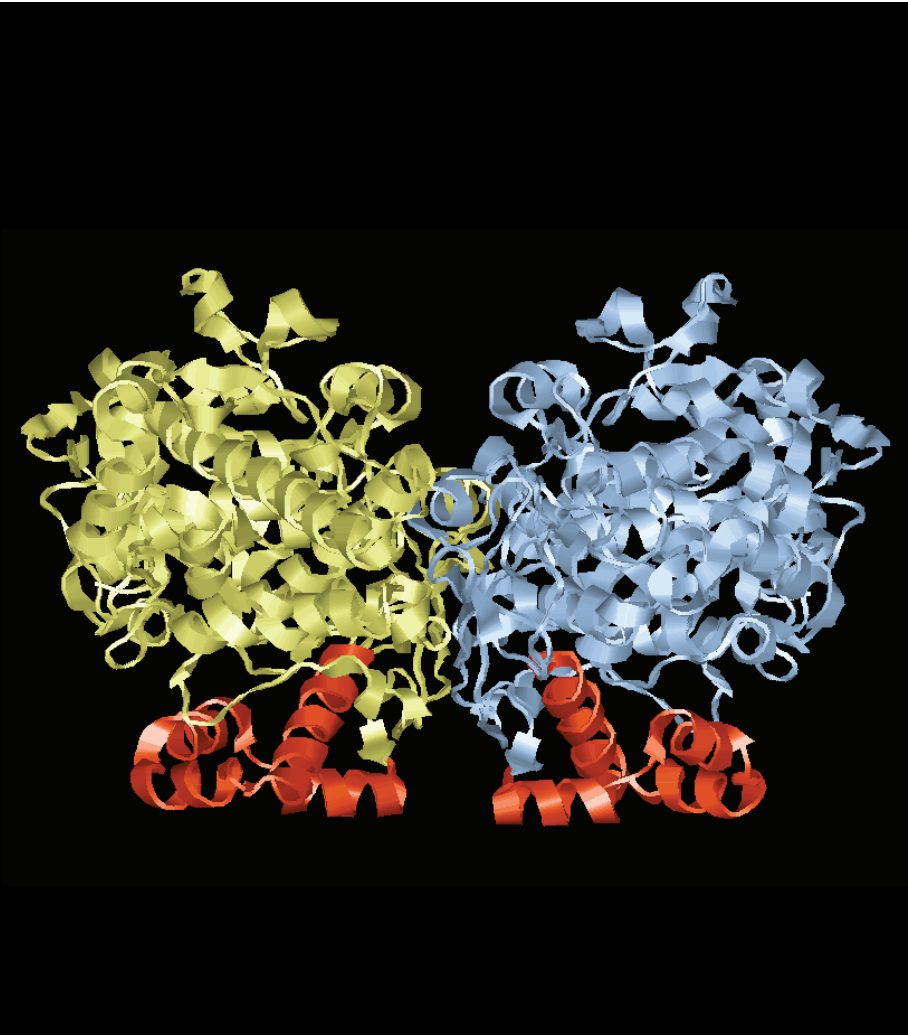
A COX-2 participa da produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, desempenhando importante papel em diversos processos fisiopatológicos como inflamação, dor, febre e quimiotaxia de células polimorfonucleares. Por este motivo, muitos dos inibidores da COX-2 pertencem à classe dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (CYCLOOXYGENASE, 2016).

A COX-2 é uma proteína dimérica localizada na membrana plasmática, na superfície luminal do retículo endoplasmático e na membrana nuclear (CLÀRIA, 2003). Suas duas cadeias apresentam alfa-hélices responsáveis pela interação da proteína com a unidade de membrana. Estas alfa-hélices também formam uma porta de entrada que confere acesso para um canal hidrofóbico que termina no sítio ativo para ligação do ácido araquidônico e também de alguns inibidores da COX-2. A maioria dos AINEs entram no canal hidrofóbico, inibindo a entrada dos substratos (ácidos graxos) no domínio catalítico, impedindo assim a síntese de prostaglandinas (KURUMBAIL et al., 1996).

A imagem 10 apresenta a estrutura da COX-2 no Modo *Cartoons*, sendo suas cadeias representadas em amarelo matiz (*yellowtint*) e azul matiz (*bluetint*). As alfa-hélices que interagem com as unidades de membrana estão representadas em vermelho alaranjado (*redorange*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 4PH9.pdb e está apresentado no quadro 10.

Imagem 10 – Ciclo-oxigenase-2



| Legenda de cores                                    |                                          |                |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------|
| Estrutura                                           | Cor                                      | Amostra de cor |
| Cadeia A                                            | Amarelo matiz( <i>yellowtint</i> )       |                |
| Cadeia B                                            | Azul matiz ( <i>bluetint</i> )           |                |
| Alfa-hélices que interagem com unidades de membrana | Vermelho alaranjado ( <i>redorange</i> ) |                |

## Quadro 10 - Script da ciclo-oxigenase-2

```
load 4ph9.pdb
wireframe off
cartoons
rotate z -130
rotate y 250
zoom 150
select *a
colour yellowtint
select *b
colour bluetint
select 73-123
colour redorange
```

## Referências

CLÀRIA, J. Cyclooxygenase-2 biology. **Curr. Pharm. Des.**, v. 9, n. 27, p. 2177-90, 2003. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/63827/article>>. Acesso em: 03 ago. 2017.

CYCLOOXYGENASE. Disponível em: <<http://pdb101.rcsb.org/motm/17>>. Acesso em: 13 mar. 2016.

HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **J. Pediatr.**, v. 82, n. 5, p. S206-12, 2006. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/06-82-S206/port.pdf>>. Acesso em: 28 mai. 2017.

KURUMBAIL, R. G. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. **Nature**, v. 384, n. 6610, p. 644-8, Dec. 1996. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v384/n6610/abs/384644a0.html?foxtrotcallback=true>>. Acesso em: 28 ago. 2017.

## 3.1 Ligação do Ibuprofeno com a Ciclo-oxigenase-2

Código PDB: 4PH9

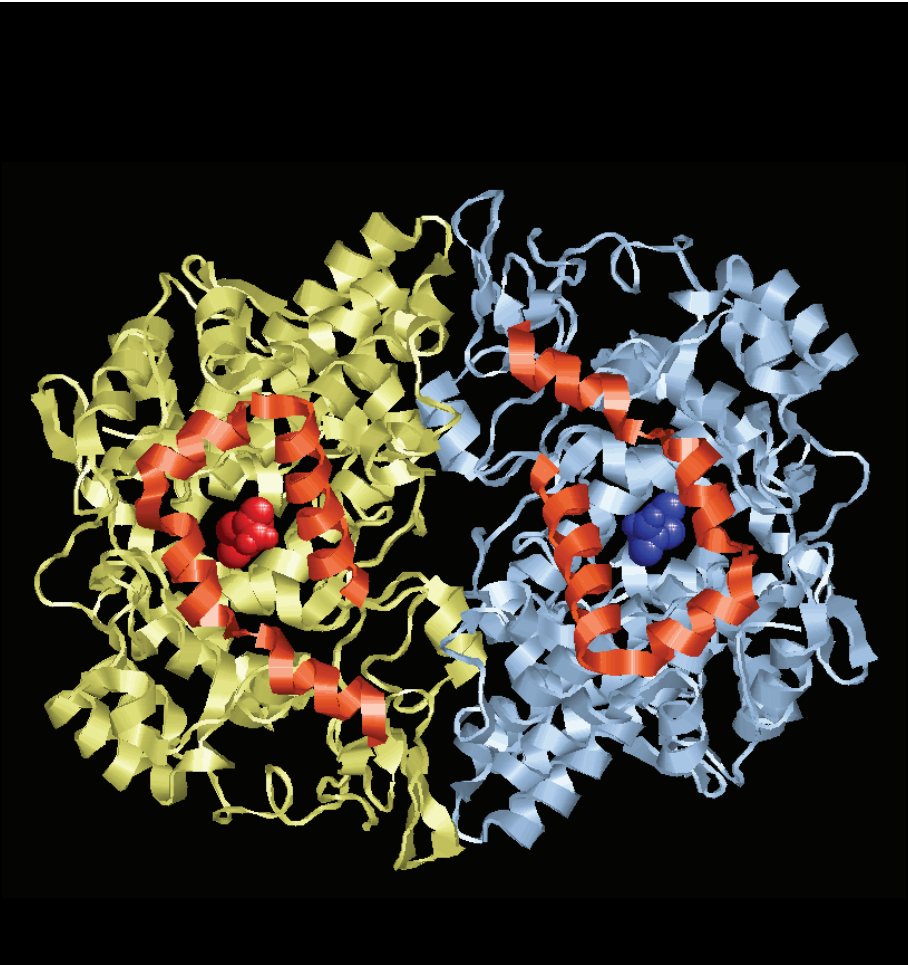
O fármaco IBP é um inibidor não-seletivo da COX, uma vez que é capaz de inibir tanto a COX-1 quanto a COX-2. O IBP se liga rapidamente e reversivelmente às ciclo-oxigenases, agindo como inibidor competitivo da oxigenação de ácido araquidônico, evitando assim a formação de mediadores pró-inflamatórios (ORLANDO; LUCIDO; MALKOWSKI, 2015). Devido à sua inibição na síntese de prostaglandinas, o IBP apresenta grande eficácia como analgésico e antitérmico (IBUPROFENO, 2014; ORLANDO; LUCIDO; MALKOWSKI, 2015).

A imagem 11 apresenta duas moléculas de IBP ligadas às cadeias A e B da COX-2. Neste ângulo em que os IBPs são observados, pode-se notar que os fármacos estão posicionados no fundo do canal hidrofóbico e as alfa-hélices circundam a abertura deste canal.

A COX-2 está representada no Modo *Cartoons*, sendo suas cadeias representadas em amarelo matiz (*yellowtint*) e azul matiz (*bluetint*). As moléculas de IBP estão representados no Modo *Spacefill*, sendo o IBP ligado à cadeia A representado em vermelho (*red*) e o ligado à cadeia B em azul (*blue*). As alfa-hélices que interagem com as unidades de membrana estão representadas em vermelho alaranjado (*redorange*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 4PH9.pdb e está apresentado no quadro 11.

Imagem 11 – Ligação do ibuprofeno com a ciclo-oxigenase-2



| Legenda de cores                                    |                                          |                |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------|
| Estrutura                                           | Cor                                      | Amostra de cor |
| Cadeia A                                            | Amarelo matiz( <i>yellowtint</i> )       |                |
| Cadeia B                                            | Azul matiz ( <i>bluetint</i> )           |                |
| Alfa-hélices que interagem com unidades de membrana | Vermelho alaranjado ( <i>redorange</i> ) |                |
| IBP ligado à cadeia A                               | Vermelho ( <i>red</i> )                  |                |
| IBP ligado à cadeia B                               | Azul ( <i>blue</i> )                     |                |

## Quadro 11 - Script da ligação do ibuprofeno com a ciclo-oxigenase-2

```
load 4ph9.pdb
wireframe off
cartoons
rotate z -130
rotate y 250
rotate x -90
rotate z 5
zoom 150
select *a
colour yellowtint
select *b
colour bluetint
select 73-123
colour redorange
select ibpa
spacefill
colour red
select ibpb
spacefill
colour blue
```

## Referências

IBUPROFENO. Responsável Técnico: Ronoel Caza de Dio. Hortolândia: EMS S/A., 2014. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2814022015&pIdAnexo=2545777](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2814022015&pIdAnexo=2545777)>. Acesso em: 21 jul. 2017.

ORLANDO, B. J.; LUCIDO, M. J.; MALKOWSKI, M. G. The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. **J. Struct. Biol.**, v. 189, n. 1, p. 62-6, Jan. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047847714002433?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

## 3.2 Interação da Região i do Ibuprofeno com a Ciclo-oxigenase-2

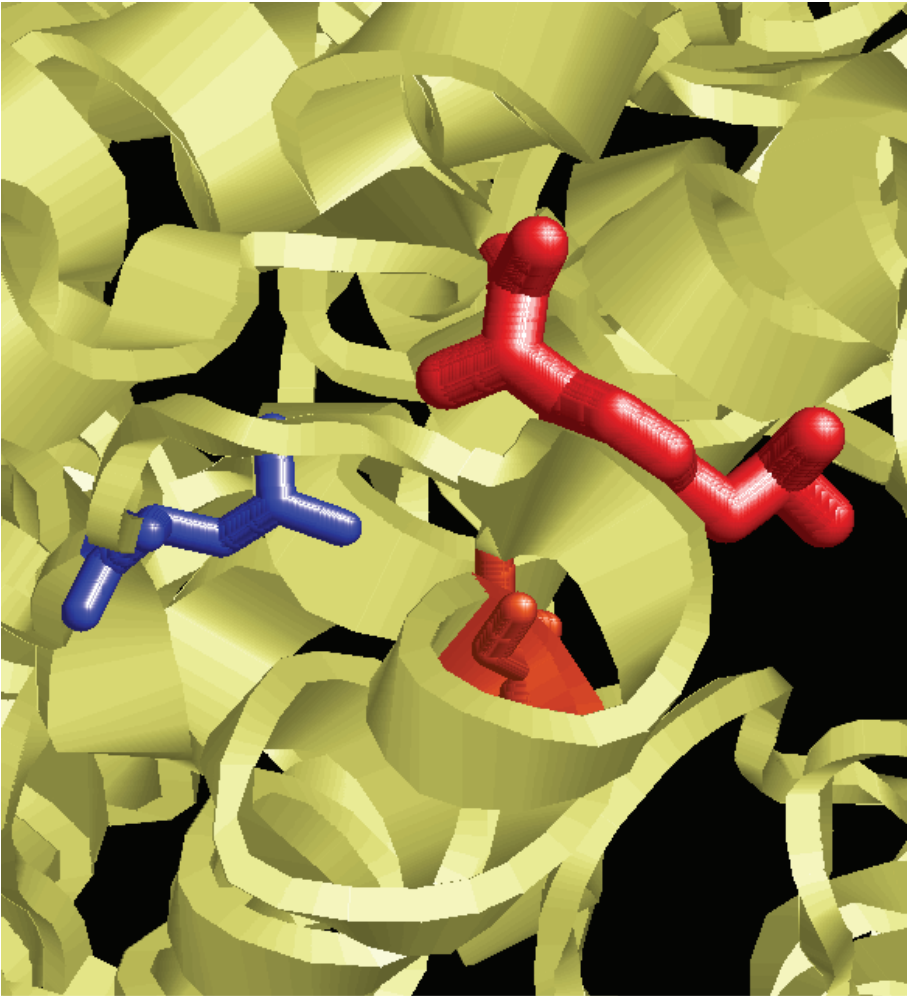
Código PDB: 4PH9

Conforme descrito no Capítulo 1, o IBP é dividido em três regiões. A região i corresponde à cadeia lateral ácida (onde está o grupamento carboxil). Essa região do IBP é capaz de se ligar ao sítio de ligação da COX-2, por meio de interações hidrofóbicas com a valina 350 (VAL350) e a leucina 360 (LEU360) (ORLANDO, LUCIDO, MALKOWSKI, 2015).

A imagem 12 apresenta a ligação da região i do IBP com a COX-2. A cadeia A da COX-2 está exibida em amarelo matiz (*yellowtint*) no Modo *Cartoons*. O IBP está representado em vermelho (*red*) no Modo *Wireframe* 150. Os resíduos que participam desta interação estão representados no modo *Wireframe* 100, sendo a VAL350 representada em vermelho alaranjado (*redorange*) e a LEU360 em azul (*blue*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 4PH9.pdb e está apresentado no quadro 12.

Imagem 12 – Interação da região i do ibuprofeno com a ciclo-oxigenase-2



| Legenda de cores  |                                          |                |
|-------------------|------------------------------------------|----------------|
| Estrutura         | Cor                                      | Amostra de cor |
| Cadeia A da COX-2 | Amarelo matiz ( <i>yellowtint</i> )      |                |
| IBP               | Vermelho ( <i>red</i> )                  |                |
| LEU360            | Azul ( <i>blue</i> )                     |                |
| VAL350            | Vermelho alaranjado ( <i>redorange</i> ) |                |

Quadro 12 - Script da interação da região i do ibuprofeno com a ciclo-oxigenase-2

```
load 4ph9.pdb
wireframe off
cartoons
colour yellowtint
zoom 700
rotate y 31
rotate x 4
translate x 1
select ibpa
wireframe 150
colour red
select val350a
wireframe 100
colour redorange
select leu360a
wireframe 100
colour blue
```

## Referências

ORLANDO, B. J.; LUCIDO, M. J.; MALKOWSKI, M. G. The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. **J. Struct. Biol.**, v. 189, n. 1, p. 62-6, Jan. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047847714002433?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

## 3.3 Interação da Região ii do Ibuprofeno com a Ciclo-oxigenase-2

Código PDB: 4PH9

Conforme descrito no Capítulo 1, a região ii do IBP corresponde à cadeia central, representada pelo anel benzênico. Essa região do IBP é capaz de se ligar por meio de interações hidrofóbicas com os resíduos alanina 528 (ALA528) e valina 50 (VAL50) do sítio ativo da COX-2 (ORLANDO, LUCIDO, MALKOWSKI, 2015).

A imagem 13 apresenta a ligação da região ii do IBP com a COX-2. A cadeia A da COX-2 está exibida em amarelo matiz (*yellowtint*) no Modo *Cartoons*. O IBP está representado em vermelho (*red*) no Modo *Wireframe* 150. Os resíduos que participam desta interação estão representados no modo *Wireframe* 100, sendo a ALA528 representada em verde (*green*) e a VAL350 em ciano (*cyan*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 4PH9.pdb e está apresentado no quadro 13.

Imagem 13 – Interação da região ii do ibuprofeno com a ciclo-oxigenase-2



| Legenda de cores  |                                     |                |
|-------------------|-------------------------------------|----------------|
| Estrutura         | Cor                                 | Amostra de cor |
| Cadeia A da COX-2 | Amarelo matiz ( <i>yellowtint</i> ) |                |
| IBP               | Vermelho ( <i>red</i> )             |                |
| ALA528            | Verde ( <i>green</i> )              |                |
| VAL350            | Ciano ( <i>cyan</i> )               |                |

Quadro 13 - Script da interação da região ii do ibuprofeno com a ciclo-oxigenase-2

```
load 4ph9.pdb
wireframe off
cartoons
colour yellowtint
zoom 750
rotate y 20
translate y 3
translate x 2
select ibpa
colour red
wireframe 200
select ala528a
colour green
wireframe 150
select val350a
colour cyan
wireframe 150
```

## Referências

ORLANDO, B. J.; LUCIDO, M. J.; MALKOWSKI, M. G. The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. **J. Struct. Biol.**, v. 189, n. 1, p. 62-6, Jan. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047847714002433?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

## 3.4 Interação da Região iii do Ibuprofeno com a Ciclo-oxigenase-2

Código PDB: 4PH9

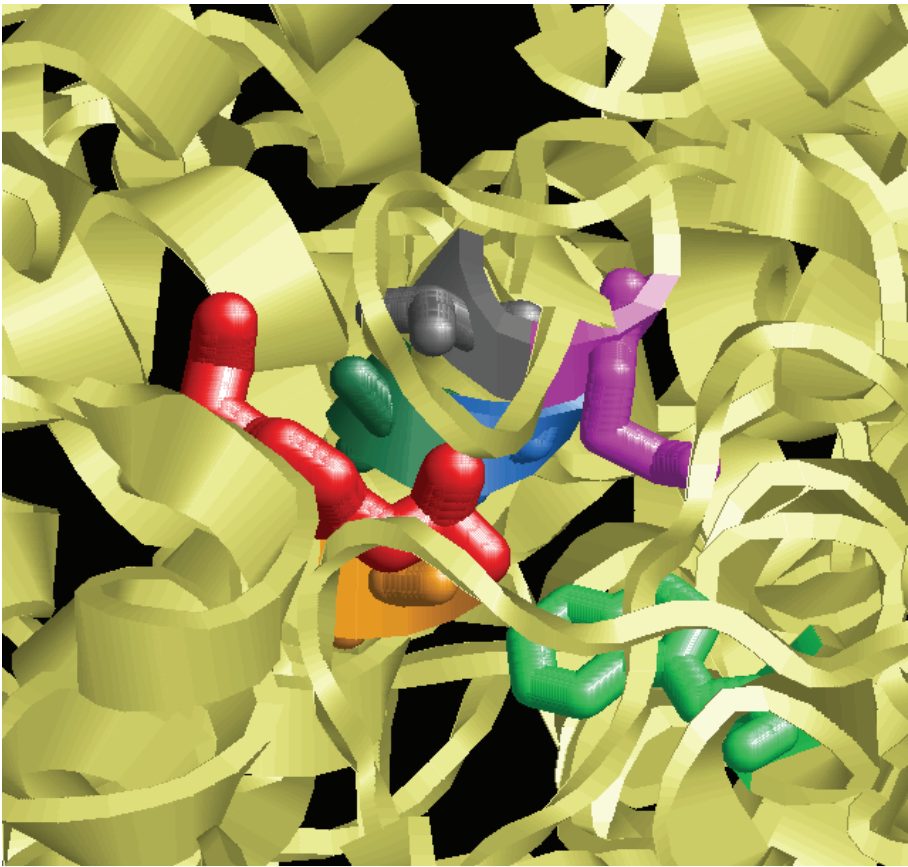
Conforme descrito no Capítulo 1, a região iii do IBP corresponde à sua cadeia lateral hidrofóbica. Essa região do IBP, assim como as demais regiões, também é capaz de se ligar à COX-2.

Nesta região, é observado um total de 13 interações hidrofóbicas do IBP com os resíduos de aminoácidos triptofano 388 (TRP388), metionina 523 (MET523), valina 524 (VAL524), glicina 527 (GLY527), alanina 528 (ALA528) e serina 531 (SER531) da COX-2 (ORLANDO, LUCIDO, MALKOWSKI, 2015).

A imagem 14 apresenta a ligação da região iii do IBP com a COX-2. A cadeia A da COX-2 está exibida em amarelo matiz (*yellowtint*) no Modo *Cartoons*. O IBP está representado em vermelho (*red*) no Modo *Wireframe* 150. Os resíduos que participam desta interação estão representados no modo *Wireframe* 100, sendo o TRP388 visualizado em verde-mar (*seagreen*), MET523 em magenta (*magenta*), VAL524 em cinza (*grey*), GLY527 em azul celeste (*skyblue*), ALA528 em verde azulado (*greenblue*) e SER531 em ouro (*gold*).

O script foi desenvolvido para o software RasMol a partir do arquivo 4PH9.pdb e está apresentado no quadro 14.

Imagem 14 – Interação da região iii do ibuprofeno com a ciclo-oxigenase-2



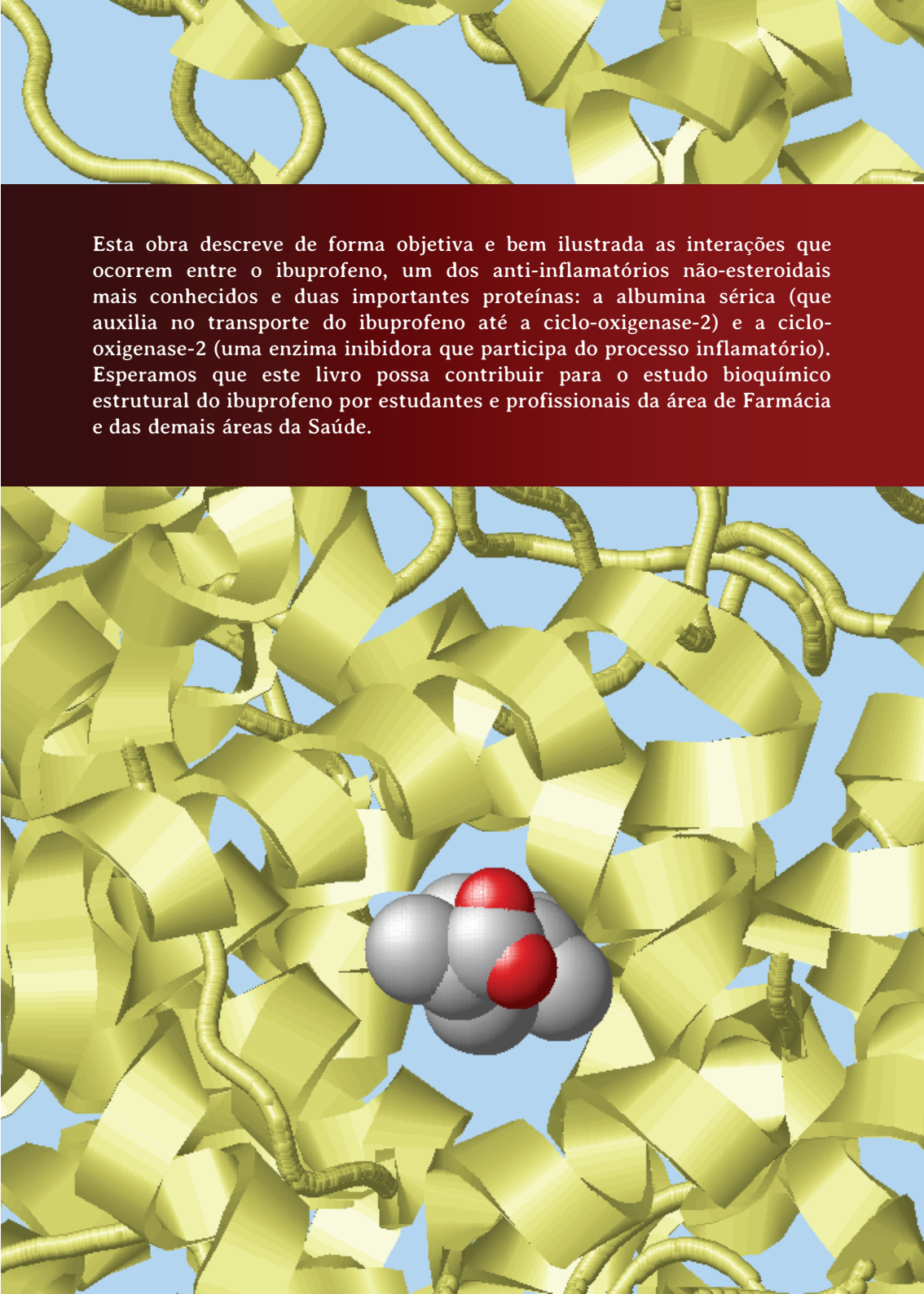
| Legenda de cores  |                                     |                |
|-------------------|-------------------------------------|----------------|
| Estrutura         | Cor                                 | Amostra de cor |
| Cadeia A da COX-2 | Amarelo matiz ( <i>yellowtint</i> ) |                |
| IBP               | Vermelho ( <i>red</i> )             |                |
| TRP388            | Verde mar ( <i>seagreen</i> )       |                |
| MET523            | Magenta ( <i>magenta</i> )          |                |
| VAL524            | Cinza ( <i>grey</i> )               |                |
| GLY527            | Azul celeste ( <i>skyblue</i> )     |                |
| ALA528            | Verde azulado ( <i>greenblue</i> )  |                |
| SER531            | Ouro ( <i>gold</i> )                |                |

Quadro 14 - Script da interação da região iii do ibuprofeno com a ciclo-oxigenase-2

```
load 4ph9.pdb
wireframe off
cartoons
colour yellowtint
zoom 600
rotate y 15
rotate x -15
translate y 9
translate x 1
select ibpa
wireframe 200
colour red
select trp388a
wireframe 150
colour seagreen
select met523a
wireframe 150
colour magenta
select val524a
wireframe 150
colour grey
select gly527a
wireframe 150
colour skyblue
select ala528a
wireframe 150
colour greenblue
select ser531a
wireframe 150
colour gold
```

## Referências

ORLANDO, B. J.; LUCIDO, M. J.; MALKOWSKI, M. G. The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. **J. Struct. Biol.**, v. 189, n. 1, p. 62-6, Jan. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047847714002433?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 fev. 2016.



Esta obra descreve de forma objetiva e bem ilustrada as interações que ocorrem entre o ibuprofeno, um dos anti-inflamatórios não-esteroidais mais conhecidos e duas importantes proteínas: a albumina sérica (que auxilia no transporte do ibuprofeno até a ciclo-oxigenase-2) e a ciclo-oxigenase-2 (uma enzima inibidora que participa do processo inflamatório). Esperamos que este livro possa contribuir para o estudo bioquímico estrutural do ibuprofeno por estudantes e profissionais da área de Farmácia e das demais áreas da Saúde.

