

STEPHANI SILVA FERREIRA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE DERIVADOS
DITIOCARBAMATOS VIA MODELAGEM MOLECULAR

Monografia apresentada ao Departamento de
Química da Universidade Federal de Viçosa,
como parte das exigências para a conclusão do
Curso de Bacharelado em Química.

Orientador: Daniele Cristiane Menezes

VIÇOSA – MINAS GERAIS
2022

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu irmão

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, por ter me dado saúde, força e determinação para ultrapassar todos os obstáculos.

Aos meus pais, Rosemeire e Gelson, que sempre me apoiaram em todas as decisões e estiveram ao meu lado em todos os momentos. Obrigada por todo amor, carinho e palavras de incentivo.

Ao meu irmão Gelson Júnior, que sempre esteve ao meu lado nos momentos difíceis. Obrigado pelo incentivo e por me fazer acreditar que era possível.

Aos meus avós por todo o amor e apoio incondicional.

À toda a minha família, especialmente à minha tia Neide, pelo suporte.

Aos meus amigos pelo carinho e palavras de incentivo.

À professora e orientadora Daniele Menezes, pelos ensinamentos, paciência e valiosas contribuições durante toda a realização deste trabalho.

Aos professores da UFV que contribuíram para minha formação acadêmica e profissional.

À todas as pessoas que participaram e contribuíram para a minha trajetória.

RESUMO

FERREIRA, Stephani, monografia de conclusão do Curso de Bacharelado em Química. Universidade Federal de Viçosa, dezembro, 2022. **Avaliação da atividade anti-inflamatória de derivados ditiocarbamatos via modelagem molecular**. Orientadora: Daniele Cristiane Menezes.

A inflamação ou processo inflamatório possui um complexo mecanismo de reação do organismo frente à alguma agressão sendo responsável por manter sua integridade. Trata-se, portanto, de um mecanismo de defesa do organismo o qual atua no sentido de neutralizar o agente agressor que pode ser, por exemplo, um microorganismo ou mesmo uma doença autoimune, acionando-o para os eventos de cicatrização e regeneração. Processos inflamatórios estão frequentemente associados a várias doenças autoimunes, como lúpus ou artrite reumatóide, ou a outras patologias, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e no surgimento de tumores. Além disso, recentemente tem-se relatado na literatura o papel da inflamação em condições neurológicas, neuropsiquiátricas e metabólicas, como, epilepsia, transtornos de ansiedade e obesidade. Desta forma, a importância de processos inflamatórios é demonstrada através do interesse pela busca e utilização de novos compostos ativos que assumam propriedades anti-inflamatórias, ou seja, inibam proteínas e enzimas diretamente relacionadas aos mesmos, como as ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), prostaglandinas, tromboxanos, NO sintase, entre outras. Entre esses compostos ativos, destacam-se na literatura fármacos como o ácido acetilsalicílico, também conhecido por aspirina, o ácido mefenâmico, ibuprofeno, paracetamol e corticóides. Neste contexto, sabe-se que compostos intitulados ditiocarbamatos também possuem propriedades que os tornam aptos a inibir importantes processos enzimáticos. Assim, o objetivo principal deste trabalho é estudar as possíveis atividades anti-inflamatórias de onze derivados ditiocarbamatos com estruturas distintas. Para tal fim, foi utilizada a técnica computacional de *docking* molecular, com o emprego do software *Arguslab*, para a análise desses onze derivados diante de sete diferentes enzimas de resposta inflamatória, sendo elas, a sintase de prostaglandina, cinco ciclooxigenases do tipo COX-2 com diferentes sítios ativos co-cristalizados (ácido araquidônico, ácido mefenâmico, fármacos diclofenaco e ibuprofeno, além de salicilato) e NO sintase. Assim, com o auxílio do software pôde-se obter as energias de interação dos sistemas ditiocarbamato-enzima em kcal/mol, e posteriormente por meio desses dados, calcular a constante de inibição (K_i) e o RMSD (*root-mean-square deviation*) de cada interação. As estruturas cristalográficas dos ditiocarbamatos, foram obtidas através do banco de dados *PubChem*, já as estruturas cristalográficas das enzimas foram extraídas da biblioteca virtual *Protein Data Base (PDB)*. Os compostos foram também

avaliados com o emprego da plataforma virtual *SwissADME* com obtenção de dados farmacocinéticos e toxicológicos. Dessa forma, pôde-se observar que os compostos benzilditiocarbamato e dipropilditiocarbamato apresentaram os melhores resultados frente as avaliações realizadas destacando-se para todas as enzimas de resposta inflamatória e apresentando parâmetros toxicológicos satisfatórios com energias de afinidade aproximadamente de -7,00 a -10,0 kcal/ml, respectivamente.

Palavras-chaves: atividade anti-inflamatória, ditiocarbamatos e docking molecular.