



# Estudo *in silico* do efeito da mutação R76H na enzima citocromo P450 2E1 (CYP2E1) sobre a interação com os ligantes tranilcipromina, 4-pentilpirazol e quinolina

Jardim, F.<sup>1</sup>; Oliveira, R. F.<sup>1,2</sup>; de Amorim, H. L. N.<sup>1,2</sup>

fernandojardim12@gmail.com

<sup>1</sup> Laboratório de Bioinformática Estrutural (LaBiE) - ULBRA

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBioSaúde) - ULBRA

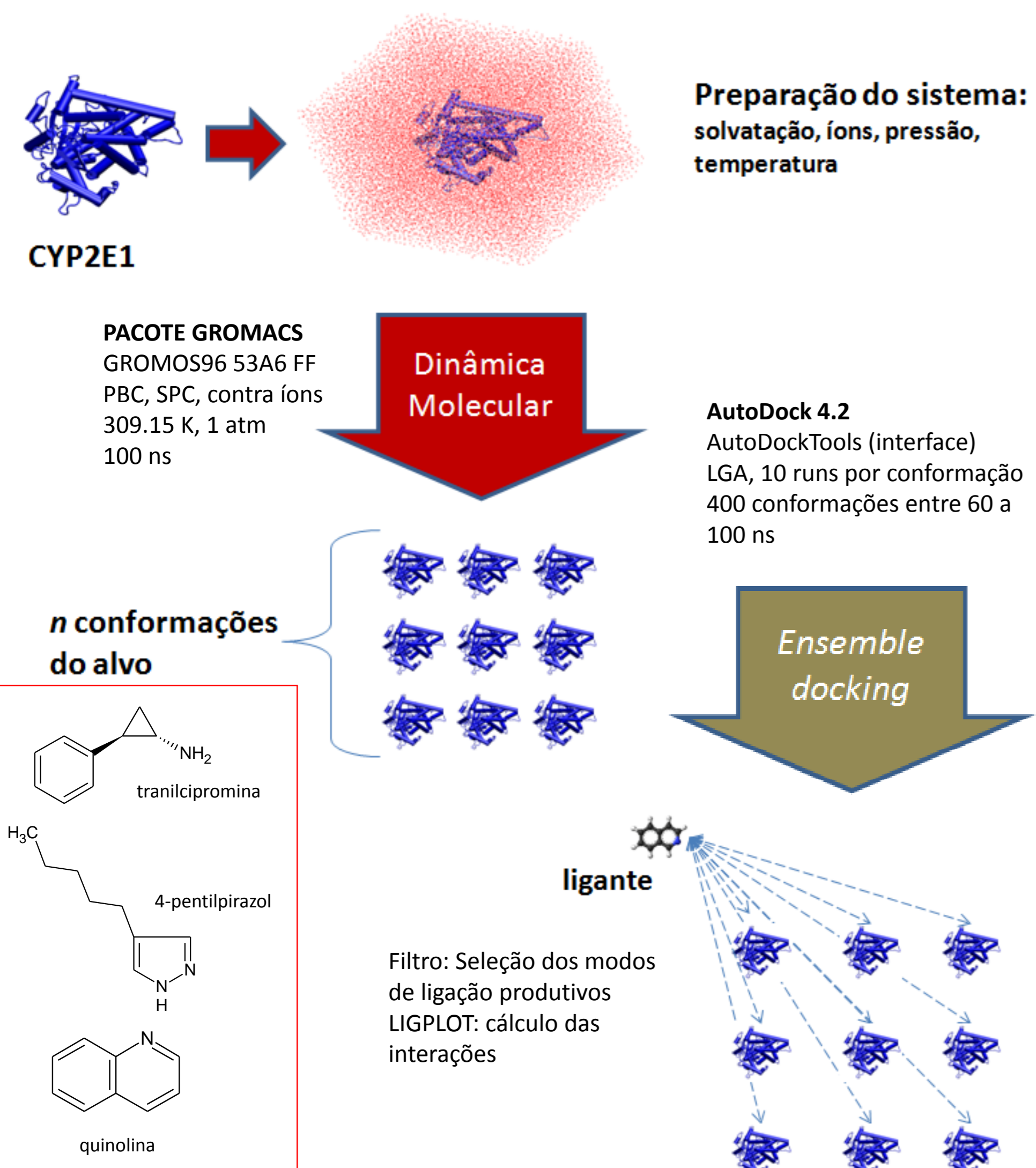
## Introdução

A enzima citocromo P450 2E1 (CYP2E1) é fundamental do ponto de vista farmacológico e toxicológico, uma vez que está envolvida nos processos de metabolização de compostos e fármacos como o etanol, acetaminofeno, benzeno e clorzoxasona. No fim da década de 90, foi descoberto um polimorfismo atribuído a CYP2E1, caracterizada uma mutação funcional com substituição R76H. Esta mutação é responsável por uma atividade enzimática reduzida para determinados substratos. Logo, a compreensão das interações e mecanismos moleculares envolvendo as isoformas selvagem e mutante da CYP2E1 torna-se imprescindível para o planejamento e desenvolvimento de fármacos, visando otimizar a especificidade, seletividade e etapas que compreendem os processos ADMET.

## Objetivos

Avaliar as características moleculares da interação das isoformas selvagem (wtCYP2E1) e mutante (CYP2E1-R76H) frente dois substratos e um inibidor da CYP2E1.

## Metodologia



## Resultados parciais

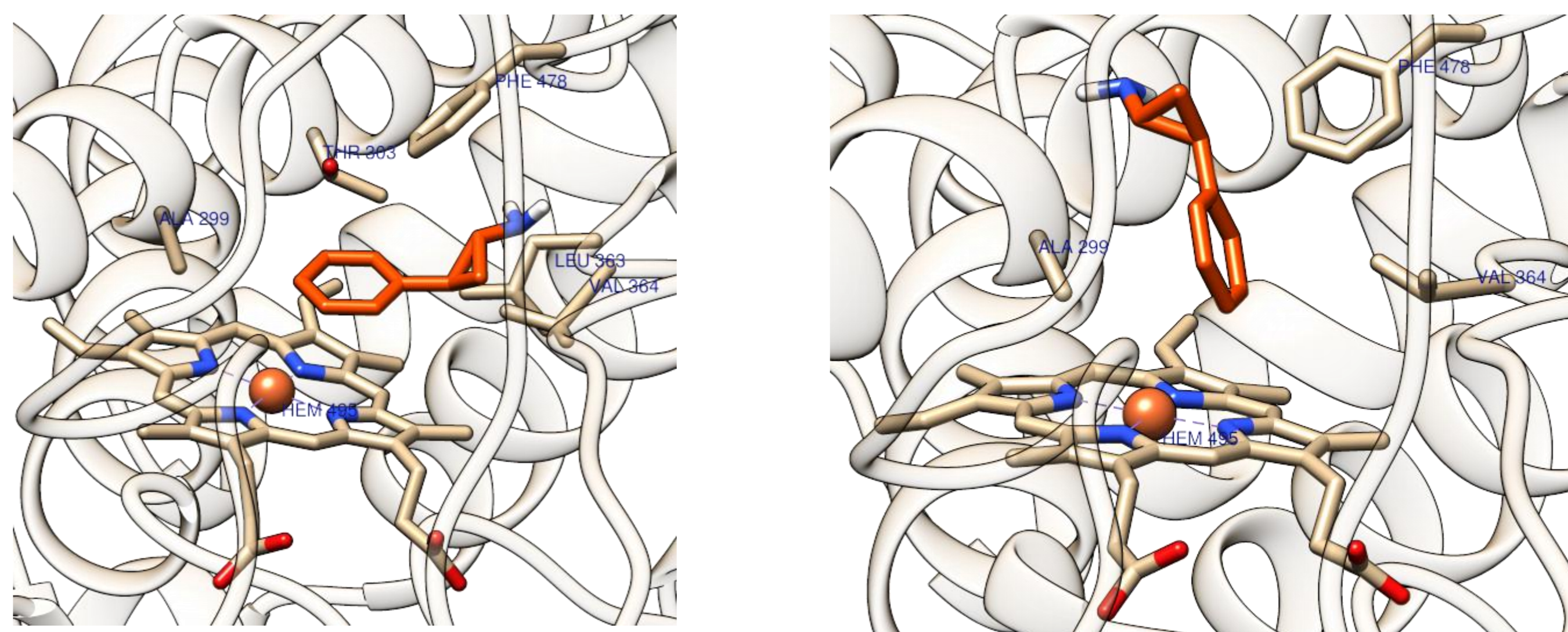
**Tabela 1.** Parâmetros de interação entre os ligantes e a wtCYP 2E1

Ligante	( $\Delta G_{bind}$ ) kcal/mol	Poses selecionadas	Ligações de hidrogênio	Contatos hidrofóbicos
Tranilcpr	-5,29 ± 0,25	3,9 ± 3,9	Phe478, Leu363, Thr303	Hem495, Val364, Ala299, Thr303
4pentprz	-5,45 ± 0,23	2,8 ± 3,6	Ala299, Hem495, Thr303	Hem495, Val364, Phe207, Thr303
Quinol	-5,46 ± 0,22	4,9 ± 4,4	Hem495, Ala299, Thr303	Ala299, Hem495, Leu368, Thr303, Ile115, Val364

**Tabela 2.** Parâmetros de interação entre os ligantes e a isoforma CYP2E1-R76H

Ligante	( $\Delta G_{bind}$ ) kcal/mol	Poses selecionadas	Ligações de hidrogênio	Contatos hidrofóbicos
Tranilcpr	-5,29 ± 0,31	1,8 ± 3,1	Phe478	Ala299, Hem495, Val364, Phe478
4pentprz	-5,6 ± 0,25	3,0 ± 3,7	Hem495	Ala299, Thr303, Glu302
Quinol	-5,51 ± 0,18	4,1 ± 4,3	Hem495	Hem495, Ala299, Thr303, Ile115; Val364, Phe478, Leu368

**Figura 1.** Interação das formas selvagem (esquerda) e R76H (direita) da CYP2E1 com a tranilcipromina



## Conclusões parciais

Comparando os resultados para as duas variantes, observou-se uma relativa diminuição no número das conformações produtivas selecionadas para o inibidor tranilcipromina, o que está de acordo com o esperado em termos da atividade reduzida da variante R76H para este tipo de substrato. Neste caso, pode-se sugerir que o modelo de interação utilizado pela CYP2E1 é do tipo seleção conformacional, sendo que um menor número de conformações produtivas leva a um menor taxa de formação de produto.

**Referências:** JONES, Jeffrey P. et al. The effects of nitrogen-heme-iron coordination on substrate affinities for cytochrome P450 2E1. *Chemico-biological interactions*, v. 193, n. 1, p. 50-56, 2011. PORUBSKY, Patrick R.; MENEELY, Kathleen M.; SCOTT, Emily E. Structures of human cytochrome P-450 2E1 insights into the binding of inhibitors and both small molecular weight and fatty acid substrates. *Journal of Biological Chemistry*, v. 283, n. 48, p. 33698-33707, 2008.