



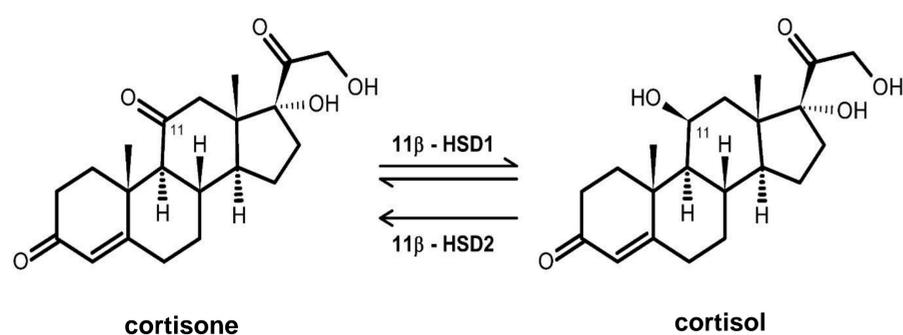
## Prospecção in silico de inibidores seletivos da 11-beta hidroxisteroidesdesidrogenase tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1)

Joveline RL, Reis L, Albrecht DD, Amorim HLN  
Hermes L. N. Amorim

Laboratório de Bioinformática Estrutural – LaBiE (ULBRA)

### Introdução

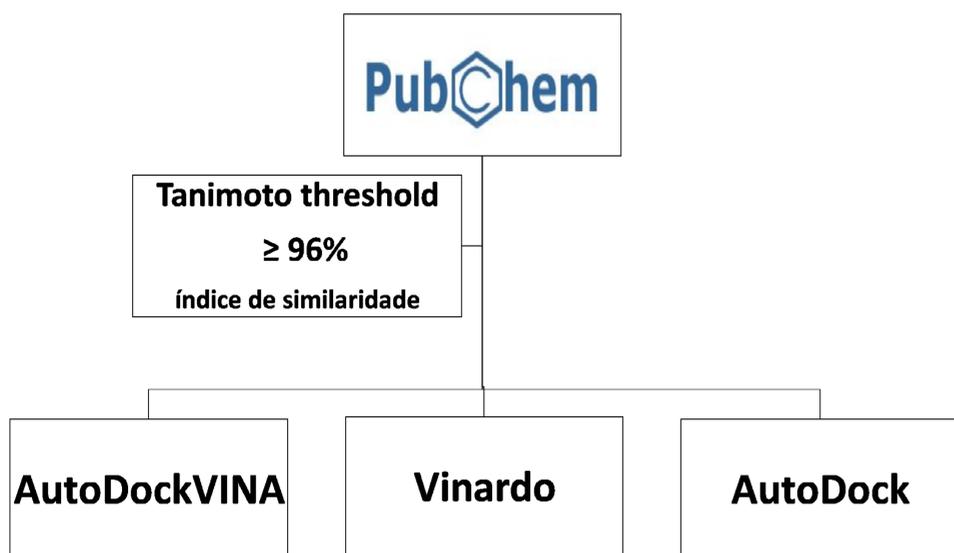
A pele possui diversas funções fundamentais em nosso organismo. Assim, sua integridade é essencial à manutenção da saúde e bem-estar. Na pele, o excesso do cortisol pode limitar o reparo tecidual, regulando de forma negativa a cicatrização de feridas e a integridade cutânea, bem como sua produção está associada ao processo de envelhecimento cutâneo. O cortisol é sistematicamente liberado em resposta a vários fatores de estresse, físico e psicológico, sendo que nos tecidos sua concentração é modulada pelas isoenzimas da família 11-beta hidroxisteroidesdesidrogenase (11 $\beta$ -HSD), responsáveis pela ativação e inativação dos glicorticoides. Neste contexto, o planejamento de inibidores seletivos da 11-beta hidroxisteroidesdesidrogenase tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) para uso tópico tem sido apontado como uma possível nova forma de prevenir e reduzir os efeitos indesejados derivados da alta concentração de cortisol na pele. Neste contexto, o desenvolvimento de inibidores específicos das desidrogenases/reduases de cadeia curta precisa considerar a semelhança estrutural das diferentes enzimas pertencentes a esta família, a fim de excluir a inibição de membros que poderiam causar efeitos indesejados.



### Objetivos

Avaliação *in silico* de dois análogos de compostos líderes, eplerenona e ácido hamanásico, selecionados em estudo prévio de prospecção de inibidores seletivos da 11 $\beta$ -HSD1.

### Metodologia



### Referências bibliográficas

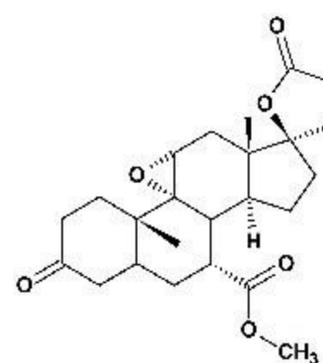
FAVIA, A. D.; MASETTI, M.; RECANATINI, M.; CAVALLI, A. Substrate binding process and mechanistic functioning of type 1 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase from enhanced sampling methods. PLoS ONE, v. 6, n. 9, p. 1–14, 2011. TIGANESCU, A.; TAHRANI, A. A.; MORGAN, S. A.; et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase blockade prevents age-induced skin structure and function defects. Journal of Clinical Investigation, v. 123, n. 7, p. 3051–3060, 2013.

### Resultados

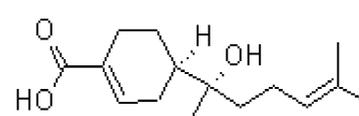
**Tabela 1.** Escores de ligação para os compostos em avaliação usando três diferentes programas de docagem molecular. Energias em kcal/mol.

Ligante	AutoDockVina		Vinardo		AutoDock	
	11 $\beta$ -HSD1	11 $\beta$ -HSD2	11 $\beta$ -HSD1	11 $\beta$ -HSD2	11 $\beta$ -HSD1	11 $\beta$ -HSD2
Eplerenona	-9,2	-9,6	-7,8	-8,2	9,1	-8,6
CID59653292	-8,3	-6,5	-7	-5,8	-6,6	-5,5
Ácido hamanásico	-9,6	-6,2	-7,6	-5,8	-9,8	-9,4
CID45380213	-7,6	-6,8	-7,4	-7,8	-6,0	-2,8

#### Compostos líderes

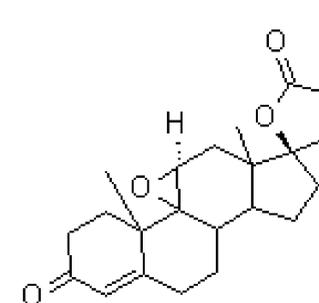


Eplerenona

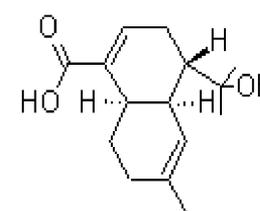


Ácido Hamanásico

#### Análogos



CID59653292



CID45380213

**Figura 1.** Estrutura dos compostos líderes e seus respectivos análogos.

### Conclusões parciais

Os resultados parciais indicaram que o compostos líderes apresentaram uma tendência em apresentar energias de ligação melhores que os respectivos análogos.

Por outro lado, o análogo CID59653292, embora tenha apresentado pior escore de ligação que a eplerenona, indicou perfil de seletividade para a 11 $\beta$ -HSD1 nos três programas de docagem, sugerindo uma avaliação deste ligante com o uso de técnicas computacionais mais refinadas.

Já os resultados para o análogo CID45380213 mostraram escores de ligação menos favoráveis em comparação com o ácido hamanásico, além de falta de seletividade.