



Título: Inositol monofosfatase 2 (IMPase 2) e sua inibição por lítio (I) e hesperitina.

Palavra-chave: inibidor; enzima; flavonas.

Área: Química biológica.

Órgão financiador: FAPESP.

Descrição do trabalho:

O transtorno bipolar (TB) é caracterizado pela mudança brusca de humor, que alterna entre euforia e depressão. No Brasil existem cerca de 6 milhões (3% da população) de pessoas diagnosticadas com o TB, dentro dessa população até 50% dos portadores tentam suicídio.

O tratamento com lítio(I) se iniciou em 1949 e é usado até hoje como fármaco para amenizar os sintomas de TB junto com outras terapias, porém a dose medicinal do lítio (I) é próxima da tóxica e os seus efeitos benéficos aos pacientes de TB estão abaixo de 60%. Mas, a partir desse tratamento, foi observada pelos pesquisadores a partir do fluído cérebro-espinal, uma queda de myo-inositol nos pacientes, comparados com os pacientes de TB que não usavam o lítio(I) como terapia. Assim, foi proposto uma conexão do transtorno bipolar com a atuação alterada de enzimas da família de inositol monofosfatases (IMPases), especialmente da IMPase 2 que foi se tornando alvo para desenhos de novos fármacos.

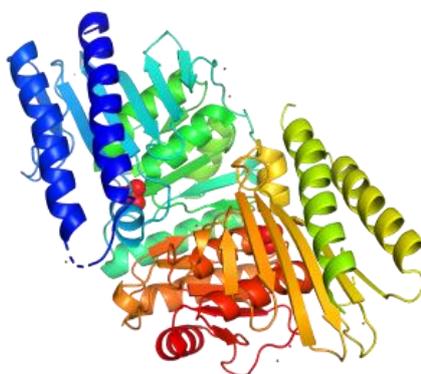


Imagem 1- Ilustração da estrutura 3D da enzima alvo  
IMPase 2

O projeto visa propor um flavonoide da subclasse flavona, a hesperidina em sua forma aglicona hesperitina (imagem 2), como possível fito-terapêutico para o TB e inibidor da



IMPase 2. A hesperitina é encontrada em frutas cítricas no endocarpo, mesocarpo e exocarpo. A forma aglicona é absorvida no intestino, após sofrer hidrólise pelas enzimas dos microrganismos no intestino.

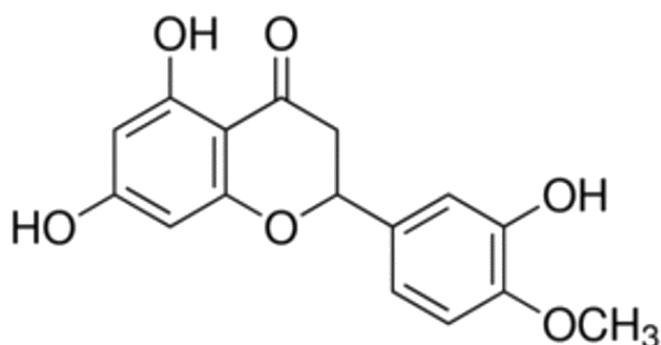


Imagem 2- Hesperitina.

A metodologia para desenvolver a IMPase 2 para a pesquisa é através do refolding e síntese utilizando a técnica do DNA recombinante. Para testarmos a interação da hesperitina com a IMPase 2, utilizaremos as técnicas biofísicas e bioquímicas, tais como ensaios de fluorescência e atividade enzimática. Espera-se verificar e posteriormente descrever a ação da hesperitina, como, também, comparar o efeito do lítio(I) com o efeito da hesperitina à IMPase 2. Os ensaios *in silico* e experimentos preliminares conduzidos *in vitro* comprovaram o potencial efeito inibitório da hesperitina perante a IMPase 2.

A partir de resultados analisados do ensaio de fluorescência (Gráfico 1), percebe-se uma interação da hesperitina junto com IMPase 2 melhor se compararmos com a interação da IMPase 2 com o lítio (I), uma vez que o lítio só consegue interagir com os fluoróforos externos, por ser duro e pequeno. Mas, quando se junta hesperitina junto com o lítio (I), percebe uma maior interação, já que a hesperitina acaba reorganizando as moléculas do solvente nas proximidades da proteína e assim expondo mais fluoróforos e o lítio (I) aumenta sua ação de supressor.

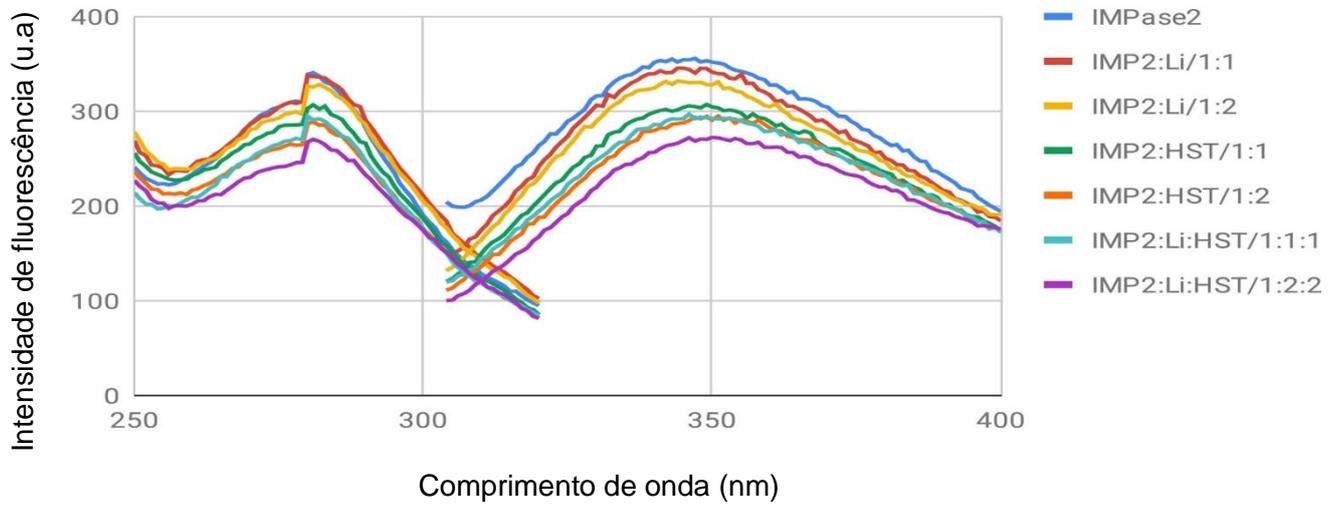


Gráfico 1- Resultados de experimentos de fluorescência conduzidos com IMPase 2, hesperitina e lítio.