



BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

ROBERT KAYC DE ARAUJO OLIVEIRA

**IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS INIBIDORES DA CASEÍNA QUINASE PARA O
TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA**

Conceição do Coité – BA

2021

ROBERT KAYC DE ARAUJO OLIVEIRA

**IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS INIBIDORES DA CASEÍNA QUINASE PARA O
TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA**

Artigo científico apresentado à Faculdade da Região Sisaleira – FARESI, solicitado pelo professor Rafael Antón, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Janay Stefany C. Araújo

Conceição do Coité – BA

2021

Ficha Catalográfica elaborada por:
Joselia Grácia de Cerqueira Souza – CRB-Ba.

1837

O48i Oliveira, Robert Kayc de Araújo
Identificação de potenciais inibidores da Caseína quinase para tratamento da fibromialgia..- Conceição do Coité (Ba.), FARESI, 2021.

19 f., il.

Referências: f. 15 – 19

Artigo científico apresentado à Faculdade da Região Sisaleira – FARESI, solicitado pelo Profo. Rafael Antón, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Jany Stefany C. Araújo

1. Caseína quinase II. 2. Fibromialgia. 3. Produtos naturais. 4. Tratamento. I. Título.

CDD : 616.74

IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS INIBIDORES DA CASEÍNA QUINASE PARA O TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA

Robert Kayc de Araújo Oliveira¹

Janay Stefany Carneiro Araújo²

RESUMO

Fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa e crônica podendo variar desde sintomas leves até casos de disfunção cognitiva, distúrbio do sono e depressão, progredindo a quadros de incapacitação profissional e social. De etiologia desconhecida, a fibromialgia atualmente é tratada com uma abordagem psicofarmacoterapêutica com antidepressivos e relaxantes musculares, o que torna o paciente vulnerável a diversos efeitos adversos como sonolência exagerada e ganho de peso. Dessa forma, é necessário encontrar novas alternativas terapêuticas para aprimorar o tratamento desta síndrome. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi identificar potenciais inibidores da caseína quinase II (CQII) presentes no banco de produtos naturais do Zinc e descrever o modo de interação entre a CQII e as melhores moléculas com encaixe ao modelo farmacofórico identificadas através da triagem virtual (TV) baseada no modelo farmacofórico e acoplamento molecular. O modelo farmacofórico construído apresentou como características 3 regiões hidrofóbicas, 4 centros aceptores de ligação de H e 2 centros doadores de ligação de H. A partir desse modelo, 38 moléculas apresentaram valor de QFIT igual ou superior a 80 e foram acopladas a CQII. Os dois melhores resultados foram avaliados quanto ao modo de interação, identificando as interações hidrofóbicas e de hidrogênio como importantes no padrão de reconhecimento intermolecular do ligante com a CQII. Com isso, esses resultados podem ser aplicados em estudos de dinâmica molecular e ensaios experimentais para confirmar a capacidade desses ligantes oriundos de produtos naturais em atuar como estratégia no controle da FM.

PALAVRAS-CHAVE: Caseína quinase II; fibromialgia; produtos naturais; tratamento.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a painful syndrome and can range from mild symptoms to cases of cognitive dysfunction, sleep disturbance, and depression, progressing to professional and social incapacitation. Of unknown etiology, fibromyalgia is currently treated with a psychopharmacotherapeutic approach with antidepressants and muscle relaxants, which makes the patient vulnerable to several adverse effects such as excessive sleepiness and weight gain. Thus, it is necessary to find new therapeutic alternatives to improve the treatment of this syndrome. Given the above, the objective of this work was to identify potential inhibitors of casein kinase II (CQII) present in the Zinc natural products bank and describe the mode of interaction between CQII and the best molecules fitting the pharmacophoric model through virtual screening (TV) based on the pharmacophoric model and molecular coupling. The pharmacophoric model constructed presented 3 hydrophobic characteristics, 4 H-binding acceptors, and 2 H-binding donors. From this model, 38 molecules presented QFIT value equal to or higher than 80 and were coupled to CQII. The two best results were rated regarding the interaction mode, identifying hydrophobic and hydrogen interactions as important in the pattern of intermolecular recognition of the ligand with CQII. Thus, these

¹ Discente do curso de Nutrição.

² Orientadora.

results can be applied in molecular dynamics studies and experimental assays to confirm the capacity of these binders from natural products to act as a strategy to control FM.

KEYWORDS: Casein kinase II; fibromyalgia; natural products; treatment.

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa e crônica, cuja principal manifestação clínica é a dor musculoesquelética e acomete cerca de 0,2 a 6,6% da população mundial (MARQUES *et al.*, 2017; OLIVEIRA JÚNIOR, 2019). Já no Brasil, um estudo observou uma prevalência de 2,5% na população, sendo a maioria do sexo feminino, das quais 40,8% apresentam entre 35 e 44 anos de idade (HEYMANN, 2017).

A FM pode variar desde sintomas leves até casos de disfunção cognitiva, distúrbio do sono e depressão, progredindo a quadros de incapacitação profissional e social (CHINN, 2016; BEBER, 2005). Ainda há controvérsia a respeito da etiopatogenia da síndrome, sendo as principais hipóteses relacionadas a predisposição genética, gatilhos ambientais e neuromodulação (TALOTTA, 2017). O seu diagnóstico é feito através de uma avaliação clínica bem detalhada de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, que são 19 pontos específicos de dor pelo corpo e sintomas como fadiga, cansaço ao acordar e problemas de memória (MARQUES *et al.*, 2017; ACR, 2019).

Atualmente, o tratamento da FM é feito com uma abordagem psicofarmacoterapêutica com antidepressivos e relaxantes musculares, o que torna o paciente vulnerável a efeitos adversos como sonolência exagerada e ganho de peso (OLIVEIRA JÚNIOR, 2018). Por se tratar de um tratamento pouco eficaz e com muitos efeitos colaterais, a maioria dos pacientes não aderem ou procuram tratamentos alternativos, como fisioterapia, hidroterapia, acupuntura, técnicas psicológicas, exercício físico e alimentação rica em antioxidantes, que visam amenizar as dores, aliviar o estresse e melhorar a disposição desses pacientes (OLIVEIRA JÚNIOR, 2019). Dessa forma, é necessário encontrar novas alternativas terapêuticas para aprimorar o tratamento desta síndrome.

Uma forma de alcançar esse objetivo é através da identificação de moléculas que atuem em alvos importantes e que possam ser moduladas para gerar uma resposta positiva na fisiopatologia da doença. Dentre esses alvos, a caseína quinase II (CKII) (EC: 2.7.11.1) se destaca por exercer um papel importante na regulação de *N*- metil- D

aspartato (NMDAR) que é responsável pelas vias de sinalização e está criticamente envolvido na plasticidade sináptica e na sensibilização central associada à dor neuropática e disfuncional (CHEN, 2014 et al., OLIVEIRA JÚNIOR, 2014).

O estudo realizado por CHEN e colaboradores (2014) observou a interação da caseína quinase II na regulação e atividade de NMDAR, e concluiu com evidências que existe a participação da CQII no aumento da atividade NMDAR espinhal e hipersensibilidade à dor. Essa regulação pode contribuir para a transição da dor aguda para a crônica ao potencializar e manter a atividade elevada do NMDAR. Essa nova descoberta abre caminhos para a elaboração de novas estratégias de tratamentos de dores neuropáticas (CHEN, 2014). Assim, a inibição da CQII pode reduzir a dor na FM, o que torna este alvo potencial para o desenvolvimento de novos fármacos.

Neste processo de desenvolvimento de novos fármacos, a triagem virtual (TV) ocupa papel relevante, visto que se trata de uma ferramenta eficaz que otimiza tempo e custo, sendo importante nas fases iniciais da descoberta de fármacos através da aplicação de uma variedade de métodos computacionais para priorização de moléculas candidatas a ensaios biológicos (RODRIGUES *et al.*, 2012). A TV pode ser dividida em estratégias baseadas em ligantes (ex.: modelo farmacofórico) e estratégias baseadas no alvo (ex.: acoplamento molecular), onde diversos estudos mostram que a associação entre ambas aumenta a taxa de sucesso na descoberta de moléculas bioativas (ARAUJO *et al.*, 2018; MANHAS *et al.*, 2018; MANHAS *et al.*, 2018; COSTA JUNIOR *et al.*, 2020;).

Apesar dos avanços das técnicas no desenvolvimento de novos fármacos, os produtos naturais apresentam um papel essencial no processo de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Newman e Cragg (2012) realizaram

um estudo detalhado de medicamentos aprovados pela agência reguladora norte-americana de medicamentos e alimentos (do inglês, *US Food and Drug Administration*) no período entre 1981 e 2010 que apontou que 34% desses medicamentos foram desenvolvidos a partir de produtos naturais. Além disso, 80% desses compostos naturais apresentaram concordância com a Regra dos 5 de Lipinski, que avalia a biodisponibilidade por via oral (QUINN et al., 2008), o que demonstra a importância dos produtos naturais como fonte na identificação de novos agentes terapêuticos.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi identificar potenciais inibidores da CQII presentes no banco de produtos naturais do Zinc e descrever o modo de

interação entre o alvo e as moléculas priorizadas por triagem virtual hierárquica por modelo farmacofórico e acoplamento molecular.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ORGANIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS DE INIBIDORES DA CQII

Com auxílio do ChEMBL foi organizado um banco de inibidores da CQII disponíveis na literatura com atividade biológica descrita (IC₅₀ ou KI < 1 nM) (data de acesso: 24 mar. 2021). O desenho estrutural foi feito no programa Marvin Sketch 6.0 (CHEMAXON, 2013) e as coordenadas 2D foram convertidas ao formato 3D com o auxílio do programa SYBYL-X

2.0 (TRIPOS, 2012). As estruturas foram minimizadas por Gradiente Conjugado e as cargas foram calculadas através do método Gasteiger-Hückel, implementado no SYBYL-X 2.0.

2.2 GERAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS MODELOS FARMACOFÓRICOS DE INIBIDORES DA CQII

Os modelos farmacofóricos foram gerados através do módulo Galahad utilizando os 12 inibidores mais ativos identificados no ChEMBL (IC₅₀ entre 3 e 1000 nM, disponível na plataforma SYBYL-X 2.0) (TRIPOS, 2012), com os parâmetros nos seus valores padrão. Após isso, foram avaliados com base nos parâmetros estatísticos do GALAHAD (TRIPOS, 2012), como ENERGY < 100 Kcal/mol, e PARETO igual a 0. Os modelos remanescentes serão avaliados a partir do valor de MOLQRY e N_HITS, sendo selecionado aquele com maior valor.

2.3 ORGANIZAÇÃO DO BANCO DE MOLÉCULAS E TRIAGEM VIRTUAL POR MODELO FARMACOFÓRICO

Foi utilizado o catálogo ZINC NP do ZINC¹⁵ (IRWIN et al., 2012, <http://zinc15.docking.org/substances/subsets/fda/>). Esse conjunto de moléculas foi alinhado de forma flexível ao melhor modelo farmacofórico selecionado na etapa anterior e avaliado pelo valor de QFIT. Esse valor pode variar de 0 a 100, onde 100 representa o encaixe perfeito da estrutura ao modelo (TRIPOS, 2012). As moléculas com QFIT igual ou maior que 80 foram selecionadas para o acoplamento molecular.

2.5 ACOPLAMENTO MOLECULAR

As moléculas priorizadas por modelo farmacofórico foram submetidas a estudo de acoplamento molecular utilizando à CQII e todas as moléculas que apresentaram valor de QFIT ≥ 80 manuseando o programa AutoDockVina 1.1.2 (TROTT; OLSON, 2010). Foi selecionado o alvo (PDB ID: 3BQC) pelo *Protein Data Bank* (PDB) com resolução 1,50 Å e preparado com o auxílio do módulo Biopolymer (SYBYL-X 2.0, 2012), através da remoção das moléculas de água, adição de átomos de hidrogênio e de cargas parciais. O estado de protonação foi definido utilizando o pH ótimo de catálise (pH = 7.5) (HERHAUS, 2015). A delimitação do espaço de busca foi definida com o auxílio do programa AutoDock Tools 1.5.6 (FRISHMAN; ARGOS, 1995), contendo 6, 14 e 10 Å nas 3 dimensões (x, y e z, respectivamente) para englobar todos os resíduos que compõem o sítio ativo.

2.6 ANÁLISE DAS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES

A análise de interações intermoleculares para as duas moléculas com melhor pontuação no acoplamento molecular foi realizada com o auxílio do servidor PLIP (<https://projects.biotec.tu-dresden.de/plip-33web/plip/index>; SALENTIN et al., 2015) e PyMOL v 1.3 (SCHRÖDINGER, 2009).

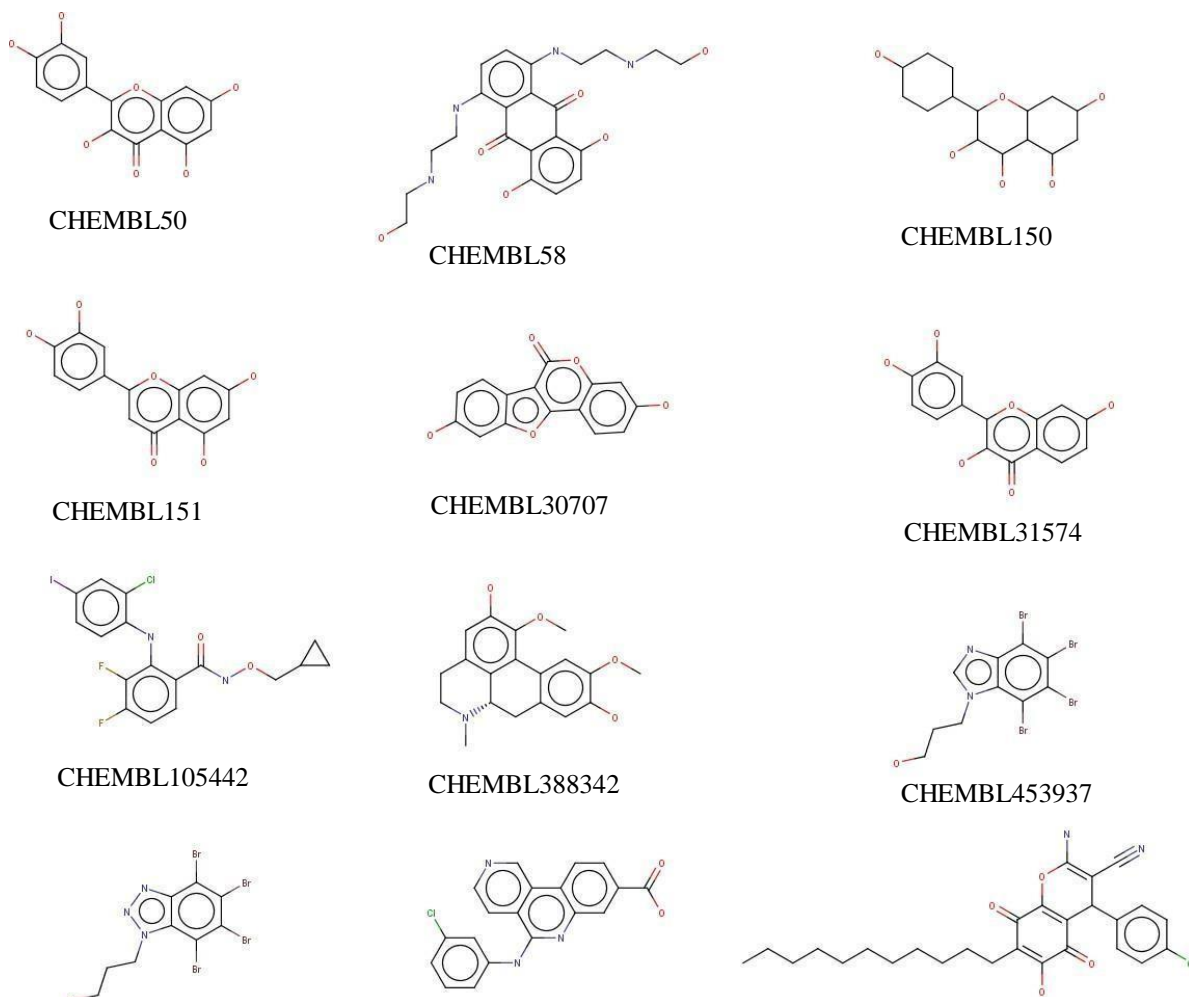
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um estudo recente foi possível detectar a relação dos receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) do glutamato com a fibromialgia, onde verificou-se níveis elevados de glutamato nas principais áreas de processamento de dor do cérebro (OLIVEIRA JÚNIOR, 2018). Evidências científicas mostraram que dietas com exclusão de glutamato monossódico por apenas 4 semanas foram suficientes para reduzir cerca de 30% dos sintomas em pacientes portadores da fibromialgia. Quando o glutamato ativo foi adicionado de volta à dieta, houve um retorno dos sintomas em uma proporção significativa de pacientes em comparação com um placebo inativo (LITTLEJOHN, 2017). Em outro estudo randomizado, duplamente cego e controlado, foi utilizado a memantina (fármaco comumente utilizado para o tratamento de Alzheimer), que provocou uma redução significativa na dor. Entretanto, a utilização dos antagonistas diretos de NMDA é limitado devido aos efeitos adversos (OLIVEIRA JÚNIOR, 2018).

Desta forma, fica evidente a necessidade de uma nova terapêutica para o tratamento da síndrome. Uma forma promissora é inibir CQII já que a sua inibição bloqueia o aumento da atividade do N-metil D-Aspartato (CHEN, 2014). Estudos demonstram níveis elevados de glutamato em regiões no cérebro relacionadas à dor, além disso, outros estudos mostraram que a depleção dos níveis de glutamato pela pregabalina previu uma resposta analgésica (LITTLEJOHN, 2017).

A busca por inibidores da CQII gerou a identificação de 12 moléculas com IC50 inferior ou igual a 1000 nM (Figura 1). Essas moléculas foram utilizadas para a construção do modelo farmacofórico. A utilização de um modelo farmacofórico representa uma abordagem extremamente eficiente, pois, reúne os grupos funcionais de um conjunto de ligantes ativos e conhecidos que são analisados por meio do alinhamento no espaço tridimensional (RODRIGUES, 2012). Além disso, as técnicas que utilizam modelos farmacofóricos evoluíram e representam as ferramentas de maior sucesso na descoberta de medicamentos (BRAGA, 2013).

Figura 1- Estruturas dos inibidores utilizados na construção do modelo farmacofórico para CQII.



Foram gerados 10 modelos farmacofóricos por meio do Galahad e, no intuito de encontrar o melhor modelo farmacofórico que represente as características físico-químicas importantes para inibição da CQII e que possa ser usado em estudos futuros para desenvolvimento de fármacos mais seguros e eficazes no tratamento da fibromialgia, uma série de critérios foram adotados, conforme descrito no capítulo 2.2.

Inicialmente, os modelos farmacofóricos (representados na Tabela 1) foram avaliados quanto ao parâmetro ENERGY. Este parâmetro descreve a capacidade das moléculas em se alinhar aos pontos farmacofóricos (TRIPOS, 2011). Modelos farmacofóricos com valor ENERGY > 100 Kcal/mol refletem dificuldade dos moldes se alinharem ao modelo (CABALLERO, 2010; LIU; SUN; HU, 2012). Com base nisto, os modelos farmacofóricos 4, 7, 9 e 10 foram excluídos (TRIPOS, 2011).

Tabela 1- Parâmetros estatísticos do Galahad dos modelos farmacofóricos de inibidores da CQII. Verde: modelo farmacofórico selecionado; Vermelho: modelos farmacofóricos excluídos por apresentarem valor de ENERGY > 100 Kcal/mol.

	SPECIFICITY	N_HIT	FEATS	PARETO	ENERGY	STERICS	HBOND	MOL_QRY
MODELO 1	2,3	11	9	0	19,0	745,8	208,9	55,4
MODELO 2	2,6	5	9	0	12,5	744,3	208,4	51,9
MODELO 3	1,6	4	9	0	17,3	717,2	214,2	47,9
MODELO 4	2,6	4	9	0	844,6	771,3	220,6	39,9
MODELO 5	0,3	6	12	0	16,7	712,8	211,5	50,4
MODELO 6	2,5	6	9	0	34,7	759,8	208,7	47,7
MODELO 7	3,5	5	9	0	227,5	770,9	204,4	61,3
MODELO 8	1,5	3	10	0	9,6	700,4	203,9	87,4
MODELO 9	2,6	4	9	0	121,4	701,7	214,6	108,1
MODELO 10	0,3	5	12	0	223,7	715,4	215,7	56,1

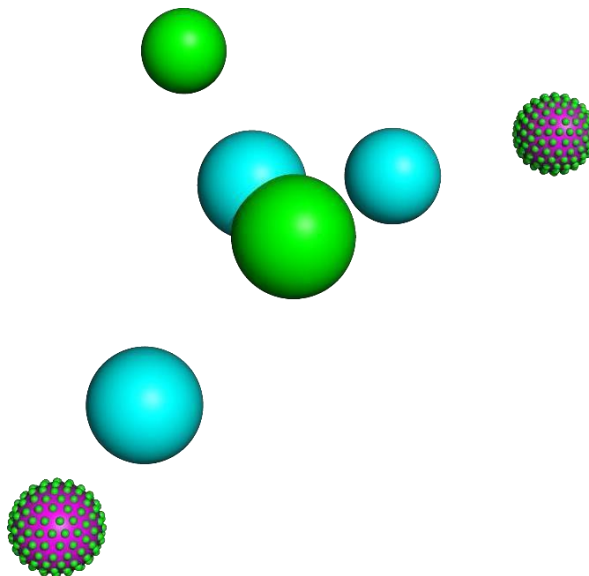
O segundo parâmetro avaliado foi o valor de PARETO, que indica o quão similares são os modelos quando as funções de pontuação do algoritmo genético são avaliadas (HBOND, MOL-QRY e STERICs) (TRIPOS, 2011). Como todos os modelos apresentaram o valor de PARETO igual a zero, nenhum foi excluído e podem ser considerados como estatisticamente semelhantes.

Por fim, o parâmetro MOL_QRY foi analisado para seleção do melhor modelo farmacofórico. Estudos apontam que esse parâmetro interno do GALAHAD apresenta alta correlação com a atividade biológica (CHEN; MYINT; XIE, 2012; LIU; SUN; HU,

2012). Desta forma, o modelo farmacofórico 1, em verde, apresentou o melhor valor de MOL_QRY, sendo, portanto, o modelo farmacofórico selecionado para as etapas posteriores. Além disso, este modelo apresentou maior valor de N_HITS, que corresponde ao número de moléculas que se alinham aos centros farmacofóricos do modelo (TRIPOS, 2011).

Neste sentido, o melhor modelo farmacofórico selecionado (Figura 2) foi usado para o processo de triagem virtual por modelo farmacofórico. O farmacofóro representa o conjunto de todas as principais características envolvidas na interação do ligante com o sítio receptor (RODRIGUES, 2012). Dessa forma, o modelo farmacofórico é uma abordagem largamente utilizada com o objetivo de se chegar a um conjunto de ligantes ativos e conhecidos cujo os grupos tenham interações funcionais (RODRIGUES, 2012).

Figura 2 - Representação do melhor modelo farmacofórico para inibidores da CQII. Ciano: centros hidrofóbicos; Magenta: centros de doadores de hidrogênio; Verde: centro de aceptores de hidrogênio.



O modelo selecionado apresenta 9 características: 3 centros hidrofóbicos (em ciano), 4 centros de aceptores de ligação de hidrogênio (em verde) e 2 centros de doadores de ligação de hidrogênio (em magenta). A natureza dessas regiões corresponde às interações não covalentes entre ligante-receptor mais comumente observadas na

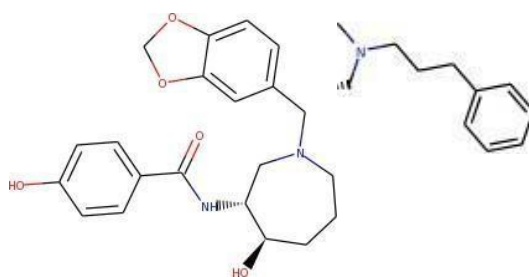
Química Medicinal (PICCIRILLO, 2018). De acordo com Yuan, Pei e Lai (2013), as características de hidrofobicidade e pontos de interações polares são essenciais para modulação de um sítio, corroborando com os dados encontrados no modelo selecionado.

O modelo 1 foi então aplicado como molde na busca e seleção de novos compostos que atendam os principais requisitos moleculares necessários para inibição da CQII. Desse modo, a esse modelo, foi alinhado o conjunto de moléculas naturais do banco ZINC, resultando em 22831 estruturas alinhadas ao modelo com QFIT entre 1,03 e 93,22. Quanto maior o valor de QFIT, maior a capacidade de encaixe das moléculas ao modelo (TRIPOS, 2012). Dessa forma, este estudo selecionou o valor de QFIT igual ou superior a80 como ponto de corte para as moléculas, com o objetivo de selecionar estruturas com ótimo alinhamento ao modelo. Portanto, 38 estruturas foram selecionadas para os estudos de acoplamento molecular. Essas estruturas são promissoras por apresentarem um bom perfil de encaixe nas principais características envolvidas na interação com o alvo. Porém, os dados obtidos não permitem identificar o modo de ligação, o que levou à realização do acoplamento molecular.

Para os cálculos de acoplamento molecular, foi utilizada a CQII de PDB ID: 3BQC. As 38 moléculas acopladas apresentaram um valor de energia de afinidade (EA) entre -8,8 e 39,7 Kcal/mol. As duas moléculas com menor valor de energia foram selecionadas para análise das interações intermoleculares: ZINC4236240 e ZINC15672247 (Tabela 2) (Figuras 3 e 4), visto que moléculas com baixo valor de energia refletem em melhor afinidade com o alvo.

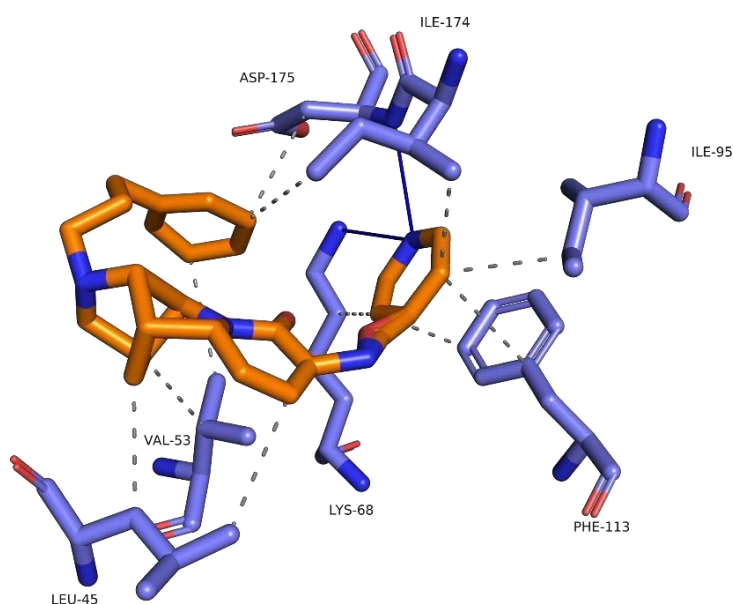
Tabela 2 - Moléculas priorizadas por triagem virtual hierárquica por modelofarmacofórico e acoplamento molecular.

MOLÉCULA	ESTRUTURA	QFIT	ENERGIA
ZINC4236240		81,34	-8.8



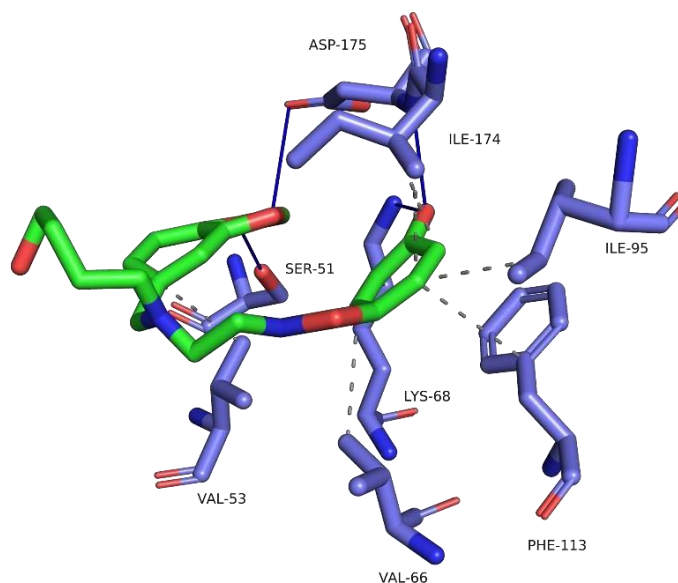
O mapa de interação para a molécula ZINC4236240 (EA= -8.8) (Figura 3) aponta duas ligações de hidrogênio dos resíduos ASP175 e LYS68 com o nitrogênio do anel piridina do ligante. Interações hidrofóbicas foram notadas nos resíduos VAL53, LEU45, LYS68, LYS68, PHE113, ILE95 e ILE174.

Figura 3 - Mapa de interação da molécula ZINC4236240 com sítio de ligação.



O mapa de interação para a molécula ZINC15672247 (EA= -8.2) (Figura 4) aponta três ligações de hidrogênio com os resíduos SER51, LYS68 e ASP175. Interações hidrofóbicas nos resíduos VAL53, VAL66, LYS68, ILE95, PHE113, ILE174, ILE95 também são observadas.

Figura 4 - Mapa de interação da molécula ZINC15672247 com sítio de ligação.



É possível observar que os resíduos VAL53, LYS68, ILE95, ILE174, PHE113, LYS68 e ASP175, estiveram presentes em ambos os mapas de interação, o que pode indicar um papel importante desses resíduos para o estabelecimento de interações com a CQII e seu padrão de reconhecimento molecular. Além disso, nota-se que ambas as moléculas estabeleceram ligação de hidrogênio com o sítio. Esse tipo de interação é muito importante no processo de reconhecimento biológico (BISSANTZ; KUHN; STAHL, 2010), sendo crucial para modulação da função de uma biomolécula. Em estudos realizados por FERREIRA (2015), onde foi avaliado a simulação molecular do sistema proteína quinase-inibidores, também identificou os resíduos ASP 175 e ILE 174 nas interações entre os ligantes (4,5,6,7-tetrabromo-1H-benzotriazol e (2-dimetilamino-4,5,6,7-tetrabromo-1H-benzimidazol) junto a caseína quinase 2, indicando que estes resíduos que se repetiram em ambos os estudos demonstram uma importância no padrão de reconhecimento e inibição da CQII. Ademais, apresentaram pontos de reconhecimento por interações hidrofóbicas. Através desses dados, pode-se afirmar que as características do modelo farmacofórico estão em consonância com os dados encontrados no acoplamento molecular, onde nota-se nessas moléculas a presença forte da característica hidrofóbica e de pontos polares para interação de hidrogênio.

As estratégias adotadas no presente trabalho foram úteis na busca de novas

substâncias com potencial inibitório da caseína quinase II, uma vez que, através do modelo farmacofórico 1 foi possível identificar ligantes com potencial no processo de desenvolvimento de fármacos frente a enzima em estudo. Associada a essa técnica, o acoplamento molecular foi favorável para demonstrar o potencial modo de interação das moléculas com o sítio de ligação.

Na área de descoberta de medicamentos, os produtos naturais representam uma grandeza e a natureza, de forma geral, tem produzido a maioria das substâncias orgânicas conhecidas (MONTANARI, 2001). A utilização dessas substâncias naturais para fins terapêuticos é uma técnica milenar e, por muitos anos, os produtos naturais foram essenciais para a área da saúde (GADELHA, 2013). Ainda nos dias atuais, as substâncias oriundas de produtos naturais, como plantas medicinais, alimentícias e organismos marinhos, representam um papel chave para manutenção da vida e restabelecimento da saúde, sendo promissoras nas áreas da Medicina, Farmácia, Nutrição e demais áreas da saúde.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de fármacos é um processo que demanda tempo e altos investimentos, dessa forma, o uso de ferramentas computacionais é uma estratégia que contribui na sua otimização. O presente trabalho apresentou o potencial inibitório de substâncias oriundas de produtos naturais sobre a caseína quinase II, um promissor alvo terapêutico para o tratamento da fibromialgia.

É essencial a busca por novas substâncias com potencial terapêutico a partir de produtos naturais, visto que, na terapêutica atual os principais fármacos utilizados para o tratamento da fibromialgia causam uma série de efeitos colaterais e que os produtos naturais (oriundos de plantas medicinais, alimentícias, de organismo marinhos, entre outros) apresentam resultados promissores nessa abordagem. O processo de expansão para opções de tratamento da FM traz uma nova perspectiva e esperança aos portadores. Os dados encontrados podem ser aplicados em novas abordagens experimentais como dinâmica molecular, experimentos *in vitro* e *in vivo*, para confirmar o potencial efeito das moléculas identificadas no quadro da FM.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. **Fibromialgia**.

Disponível em: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condicioness/Fibromialgia>. Acesso em: 16 nov. 2020.

ANTIDEPRESSIVOS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM ADULTOS.

Biblioteca Virtual em Saúde: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_18.pdf. Acesso em: 01 out. 2020.

BERBER, J. D. S. S.; KUPEK, E.; BERBER, S. C. Prevalência de Depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Santa Catarina, v. 45, n. 2, p. 47-54, 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042005000200002. Acesso em: 13 out. 2020.

BISSANTZ, C.; KUHN, B.; STAHL, M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. **Journal Medicinal Chemistry Perspective**, [S.l.], v. 53, p. 5061-5084, 2010

BRAGA, R. C.; ANDRADE, C. H. Assessing the Performance of 3D Pharmacophore Models in Virtual Screening: How Good are They? **Current Topics in Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 13, p. 1-11, 2013.

CABALLERO, J. 3D-QSAR (CoMFA and CoMSIA) and pharmacophore (GALAHAD) studies on the differential inhibition of aldose reductase by flavonoid compounds. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, [S.l.], v. 29, p. 363-371, 2010.

CHEMAXON. MarvinSketch version 5.12.1. [S.l.]: ChemAxon, 2013. Acesso em: 04 dez. 2020. Acesso em: 04 dez. 2020.

CHEMBL. Protein Family: Casein Kinase 2: Activity Types for Target CHEMBL3832943. Disponível em: https://www.ebi.ac.uk/chembl/target_report_card/CHEMBL3832943/. Acesso em: 26 fev. 2020

CHEN, S.; ZHOU, H.; BYUN, H.; CHEN, H.; PAN, H. Casein Kinase II Regulates N-Methyl-D-Aspartate Receptor Activity in Spinal Cords and Pain Hypersensitivity Induced by Nerve Injury. In: **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Houston, Texas, v. 350, n. 2, p. 302-312, junho, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109487/>. Acesso em: 29 out. 2020

CHEN, J.-Z.; MYINT, K.-Z.; XIE, X.-Q. New QSAR prediction models derived from

70 GPCR CB2-antagonistic triaryl bis-sulfone analogues by a combined molecular morphological and pharmacophoric approach. SAR and QSAR in environmental research, v.22, n. January, p. 525–544, 2012.

CHINN, S.; CALDWELL, W.; GRITSENKO, K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. In: **Curr Pain Headache**, v. 20, n. 25, abril, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922414/>. Acesso em: 29 out. 2020.

FERREIRA, I. M. L. Estudo por simulação molecular do sistema proteína quinase-inibidores. RN/UFRN/BSE- **Instituto de Química**, IV, título, ano 2015. Acesso em: 19. jul. 2020. Disponível em: <https://monografias.ufrn.br/jspui/handle/123456789/1777>.

ERREIRA, R. S.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Integração das técnicas de triagem virtual e triagem biológica automatizada em alta escala: oportunidades e desafios em P&D defármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 10, p. 1770-1778, 2011. Acesso em: 04 dez. 2020.

FRISHMAN, D.; ARGOS, P. Knowledge-based secondary structure assignment. *Proteins: structure, function and genetics*, [S.l.], v. 23, p. 566-579, 1995.

GADELHA, C. S.; JUNIOR, V. M. P.; BEZERRA, K. K. S.; PEREIRA, B. B. M.; MARACAJÁ, P. B. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista Verde**, Mossoró –RN, v. 8, n. 5, p. 208-212, (Edição Especial), 2013. Acesso em: 05 jun. 2021. Disponível em: <https://editoraverde.org/gvaa.com.br/revista/index.php/RVADS/article/view/3577/3199>

HERHAUS, L.; PEREZ-OLIVA, A. B.; COZZA, G.; GOURLAY, R.; WEIDLICH, S.; CAMPBELL, D. G.; PINNA, L. A.; SAPKOTA, G. P. A caseína quinase 2 (CK2) fosforila a desubiquitilase OTUB1 em Ser 16 para desencadear sua localização nuclear. **Science Signaling**, vol. 8, Issue 372, pp. Ra35, 14 de abril de 2015. Acesso em: 05 jun. 2021. Disponível em: <https://stke.sciencemag.org/content/8/372/ra35.full?ijkey=QG3r8D.9YecLQ&keytype=ref&siteid=sigtrans>.

HEYMANN, R. E.; PAIVA, E.S.; JUNIOR, M. H.; POLLAK, D. F.; MARTINEZ, J. E.; PROVENZA, J.R.; PAULA, A.P.; ALTHOFF, A. C.; SOUZA, E. J. R.; NEUBARTH, F.; LAGE, L. V.; REZENDE, M.C.; ASSIS, M. R.; LOPES, M.L. L.; JENNINGS, F.; ARAÚJO, R. L. C. C.; CRISTO, V. V.; COSTA, E. D. G.; KAZIYAMA, H. H. S.; YENG, L. T.; IAMAMURA, M.; SARON, Thais R. P.; NASCIMENTO, O. J. M.; KIMURA, L. K.; LEITE, V. M.; OLIVEIRA, J.; ARAÚJO, G. T. B.; FONSECA, M. C. M. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. In: **Revista Brasileira Reumatologia**, São Paulo - SP, v. 50, n. 1, p. 56-66. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a06>.

Acesso em: 27 ago. 2020.

HEYMANNA, R. E.; PAIVAA, E. S.; MARTINEZA, J. E.; JR, M. H.; REZENDEA, M. C.; PROVENZA, J. R.; RANZOLINA, A.; ASSISA, M. R.; FELDMANA, D. P.; RIBEIRO, L.

S.; SOUZA, E.J.R. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. In: **Revista Brasileira de Reumatologia**, Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil, v.57, n. 2, p. 467-476, novembro, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbr/v57s2/pt_0482-5004-rbr-57-s2-s467.pdf. Acesso em: 24 set. 2020.

LITTLEJOHN, G; GUYMER, E. Modulation of NMDA Receptor Activity in Fibromyalgia. **Biomedicines**, ano 2017. Acesso em: 05 jun. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489801/>

LIU, M.; SUN, Z.; HU, W. Three-dimensional pharmacophore screening for fentanyl derivatives. *Neural Regeneration Research*, v. 7, n. 18, p. 1398–1405, 2012.

MALGOZARTA, N. D.; GRIFFITH, R. Combination of ligand-based and structure-based methods in virtual screening. **Drug Discovery Today: Technologies**, [S.l.], v. 10, n.3, p. 395-401, 2013. Acesso em: 04 dez. 2020.

MARQUES, A.P.; SANTO, A. S. E.; BERSSANETI, A. A.; MATSUTANI L. A.; YUAN, S

L K. A prevalência de fibromialgia: Atualização da revisão de literatura. In: **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 356-363. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbr/v57n4/pt_0482-5004-rbr-57-04-0356.pdf. Acesso em: 27 ago.2020.

MELO, G.; MADRUGA, M.; TORRO, N. Análise das Comorbidades Associadas à Fibromialgia: Uma revisão Bibliométrica. In: **PSICOLOGIA, Saúde e Doenças**, Lisboa, v.21, n. 2, p. 395-403, 2020. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1645-00862020000200014. Acesso em: 30 out. 2020.

MONTANARI, C. A; BOLZANI, V. S. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Quím. Nova**, ano 2001. Acesso em: 05 jun. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/GVBr34mVT7kbMTGYDxBryJn/?lang=pt>

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products. As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products*, v. 75, n 3, p. 311-335, 2012.

NIEFIND, K.; BISCHOFF, N.; GOLUB, G. A.; BDZHOLA, G. V.; BALANDA, O. A.; PRYKHOD'KO, O. A.; YARMOLUK, M. S. Hipervariabilidade estrutural dos dois parálogos da subunidade catalítica da proteína quinase CK2 humana revelados por estruturas complexas com um inibidor à base de flavonol e tieno [2,3-d] pirimidina. In

Pharmaceuticals. Março de 2017, v. 10, n. 9, doi:10.3390/ph10010009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374413/>. Acessado em: 04 dez. 2020.

OLIVEIRA JÚNIOR, J. O; ALMEIDA, M. B. D. O tratamento atual da fibromialgia: In: **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor**, São Paulo, v. 1, n. 3, p. 1-8, julho, 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/brjp/v1n3/pt_1806-0013-brjp-01-03-0255.pdf. Acesso em: 06 set. 2020.

OLIVEIRA JÚNIOR, J. O; RAMOS, J. V. C. Adesão ao tratamento da fibromialgia: Desafios e impactos na qualidade de vida. In: **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor**, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 81-87, março, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2595-31922019000100081&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 06 set. 2020.

PATEL S.; JOSHI D.; SONI R.; SHARMA D.; BHATT TK. Modelagem molecular, triagem em silício e dinâmica molecular de PfPRL-PTP de *P. falciparum* para identificação de potenciais antimaláricos. In: **Journal of Biomolecular Structure & Dynamics**. Junho de 2016; 34 (6): 1330-1344. DOI: 10.1080 / 07391102.2015.1078746. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/26313238>. Acesso em: 04 dez. 2020.

QUINN, R. J. et al. Developing a drug-like natural product library. *Journal of Natural Products*, v. 71, p. 464–468, 2008.

RIBEIRO, L.; MARINHO, F. K.; SOUZA, I. Fibromialgia e Exercício. In: **Fitness e Performance Journal**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 5, p. 280-287, 2005. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/751/75117015003.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2020.

RODRIGUES, R. P. et al. Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos. In: **Revista Virtual de Química**, [S.l.], v. 4, n. 6, p. 739-776, 2012. Acesso em: 04 dez. 2020.

SALENTIN, S.; SCHREIBER, S.; HAUPT, V. J.; ADASME, M. F.; SCHROEDER, M. PLIP: fully automated protein-ligand interaction profiler. *Nucleic Acids Res.*, v. 43, p. 443-447, 2015. Acesso em: 04 dez. 2020.

SCHRÖDINGER. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.3, 2009. Acesso em: 04 dez. 2020.

SIENA, L.R.; MARRONE, L. A influência da alimentação na redução ou no agravamento dos sintomas apresentados em pacientes portadores de fibromialgia. In: **Revista Saúde e Pesquisa**, Filadélfia, v. 3, n. 3, p. 339-343, dezembro, 2010. Disponível em:

<https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1547>. Acesso em: 31 ago. 2020.

SILVA, B. V; HORTA, B. A. C; ALENCASTRO, R. B; PINTO, A. C. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. In **Quim. Nova**, v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000200032. Acesso em: 23 nov. 2020.

SLIWOSKI, G. et al. Computational Methods in Drug Discovery. **Pharmacological Reviews**, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 334-395, 2014. Acesso em: 04 dez. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Fibromialgia – Definição, Sintomase Porque Acontece**. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/fibromialgia-definicao-sintomas-e-porque-acontece/>. Acesso em: 06 dez. 2020.

SOLOMONOV, B. N.; SEDOV, I. A. The hydrophobic effect Gibbs energy. **Journal ofMolecular Liquids**, v. 139, p. 89–97, 2008.

TALOTTA, R.; BAZZICHI, L.; FRANCO, D. R.; CASALE, R.; BATTICCIOTTO, A.; GERARDI, M.C.; SARZI-PUTTINI, P. One year in review: fibromyalgia. **Clinical andExperimental Rheumatology**, v.35, n.105, junho, p. 06-012, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681712/>. Acesso em: 29 out. 2020.

TRIPOS. GALAHAD Manual. SYBYL 2.0, p. 1-90, St Louis, MO, USA, 2011a.

TRIPOS INC. SYBYL-X: Discovery Software for Computational Chemistry and MolecularModelling, 2012. Acesso em: 04 dez. 2020.

TROTT, O.; OLSON, A. J. Software news and update AutoDockVina: Improving the speedand accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of computational chemistry**, [S.l.], v.31, n.2, p.455-461, 2010

VERLI, H. **Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Molecular**. São Paulo: Sbbq, 2014.292 p. Disponível em: <www.gradadm.ifsc.usp.br>. Acesso em: 04 dez. 2020.

YUAN, Y; PEI, J; LAI, L. Binding Site Detection and Druggability Prediction of Protein Targets for Structure-Based Drug Design. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 12, n.19, p. 2326-2333, 2013.