


## DOCKING MOLECULAR: UMA FERRAMENTA VALIOSA PARA DETERMINAR A TOXICIDADE DO METIL MERCÚRIO EM SERES HUMANOS

MOLECULAR DOCKING: A VALUABLE TOOL FOR DETERMINING THE TOXICITY OF METHYL MERCURY TO HUMANS

ACOPLAMIENTO MOLECULAR: UNA HERRAMIENTA VALIOSA PARA DETERMINAR LA TOXICIDAD DEL METILMERCURIO EN LOS HUMANOS

Estela Fernandes e Silva<sup>1</sup> ; Eduarda Medran Rangel<sup>2\*</sup> ; Daiana Kaster Garcez<sup>3</sup> ;  
Karine Laste Macagnan<sup>4</sup> ; Adrize Medran Rangel<sup>5</sup> ; Louise Vargas Ribeiro<sup>6</sup> ;  
Paula Fernandes e Silva<sup>7</sup> ; Tainã Figueiredo Cardoso<sup>8</sup> ; Timóteo Matthies Rico<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Doutora Ciências Fisiológicas – Universidade Federal de Rio Grande (FURG). Professora na Prefeitura Municipal de Rio Grande, RS, Brasil; <sup>2</sup> Doutora em Ciência e Engenharia de Materiais – Universidade Federal de Pelotas (UFPeL). Professora na Prefeitura Municipal de Rio Grande, RS, Brasil; <sup>3</sup>Doutora em Biologia de Ambientes Aquáticos Continentais – Universidade Federal de Rio Grande (FURG). Professora na Prefeitura Municipal de Rio Grande, RS, Brasil; <sup>4</sup>Doutora em Ciências – Universidade Federal de Pelotas (UFPeL). Professora na Prefeitura Municipal de Rio Grande, RS, Brasil; <sup>5</sup>Licenciada em Ciências Biológicas – Universidade de Franca (UNIFRAN). Líder da Planta de Fertilizantes - JOSAPAR, Pelotas, RS, Brasil; <sup>6</sup>Doutora em Agronomia – Universidade Federal de Pelotas (UFPeL). Professora na Prefeitura Municipal de Arroio do Padre, RS, Brasil; <sup>7</sup>Cirurgiã-dentista – Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) Mestranda na área de Dentística e Cariologia (UFPeL), RS, Brasil. Especialista em Saúde Coletiva; <sup>8</sup>Doutora em Producción Animal pela Universitat Autònoma de Barcelona. Pós-doutoranda pela Embrapa Pecuária Sudeste - São Carlos, SP, Brasil. <sup>9</sup> Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande (FURG). Professor EBITT do Instituto Federal Sul-riograndense - campus Avançado Jaguarão, RS, Brasil.

\*Autor correspondente: [eduardamrangel@gmail.com](mailto:eduardamrangel@gmail.com).

Recebido: 08/02/2023 | Aprovado: 19/05/2023 | Publicado: 09/06/2023

**Resumo:** O mercúrio, principalmente em sua forma de metil mercúrio (MeHg), é um metal pesado de alta relevância ambiental e toxicológica, pois pode comprometer a fisiologia dos organismos e gerar diversas patologias nos animais. Mesmo com vários efeitos tóxicos conhecidos em animais, os estudos de toxicidade em humanos continuam sendo os mais restritos entre os mamíferos, possivelmente devido a barreiras éticas. Apesar das semelhanças anatômicas e fisiológicas entre modelos experimentais e humanos, divergências podem ocorrer, em nível molecular, sobre os padrões de interação entre agentes tóxicos e proteínas-alvo. Assim, simulações em ambiente computacional, por meio de *docking molecular* utilizando proteínas exclusivamente humanas, apresenta-se como uma vantagem experimental, trazendo: precisão de resultados, economia de tempo e recursos financeiros, além de contribuir para a redução do uso de animais em pesquisas. O objetivo deste estudo foi rastrear a toxicidade do mercúrio através de proteínas relacionadas aos sistemas fisiológicos humanos usando a metodologia de *docking molecular* com o AutoDock Vina. As energias de ligação, resíduos de aminoácidos e número de resíduos foram semelhantes em todas as proteínas analisadas, demonstrando a possível toxicidade sistêmica do Mercúrio, devido à possibilidade de comprometer a função de proteínas relacionadas aos sistemas nervoso, digestivo, excretor, respiratório e reprodutor.

**Palavras-chave:** Metais. Toxicidade. Organismo. Ambiental.

**Abstract:** Mercury, mainly in its form of methyl mercury (MeHg), is a heavy metal of high environmental and toxicological relevance, as it can compromise the physiology of organisms and generate various pathologies in animals. Even with several toxic effects known in animals, studies of toxicity in humans remain the most restricted among mammals, possibly due to ethical barriers. Despite the anatomical and physiological similarities between experimental and human models, divergences may occur, at the molecular level, about the patterns of interaction between toxic agents and target proteins. Thus, simulations in the computational environment, through molecular docking using exclusively human proteins, presents itself as an experimental advantage, bringing: precision of results, saving time and financial resources, in addition to contributing to the reduction of the use of animals in research. The aim of this study was to screen mercury toxicity through proteins related to human physiological systems using molecular docking methodology with AutoDock Vina. The binding energies, amino acid residues and number of residues were similar in all analyzed proteins, demonstrating the

possible systemic toxicity of Mercury, due to the possibility of compromising the function of proteins related to the nervous, digestive, excretory, respiratory, and reproductive systems.

**Keywords:** Metals. Toxicity. Organism. Environmental.

**Resumen:** El mercurio, principalmente en su forma de metilmercurio (MeHg), es un metal pesado de alta relevancia ambiental y toxicológica, ya que puede comprometer la fisiología de los organismos y generar diversas patologías en los animales. Incluso con varios efectos tóxicos conocidos en animales, los estudios de toxicidad en humanos siguen siendo los más restringidos entre los mamíferos, posiblemente debido a barreras éticas. A pesar de las similitudes anatómicas y fisiológicas entre los modelos experimentales y humanos, pueden ocurrir divergencias, a nivel molecular, sobre los patrones de interacción entre los agentes tóxicos y las proteínas diana. Así, las simulaciones en ambiente computacional, a través del acoplamiento molecular utilizando exclusivamente proteínas humanas, se presenta como una ventaja experimental, trayendo: precisión de resultados, ahorro de tiempo y recursos financieros, además de contribuir a la reducción del uso de animales en investigación. El objetivo de este estudio fue evaluar la toxicidad del mercurio a través de proteínas relacionadas con los sistemas fisiológicos humanos utilizando la metodología de acoplamiento molecular con AutoDock Vina. Las energías de unión, los residuos de aminoácidos y el número de residuos fueron similares en todas las proteínas analizadas, lo que demuestra la posible toxicidad sistémica del Mercurio, debido a la posibilidad de comprometer la función de las proteínas relacionadas con los sistemas nervioso, digestivo, excretor, respiratorio y reproductivo.

**Palabras-clave:** Rieles. Toxicidad. Organismo. Ambiental.

## 1 INTRODUÇÃO

Os metais pesados podem ser facilmente encontrados no meio ambiente, introduzindo-se nas cadeias alimentares e causando danos irreversíveis aos organismos (Chen *et al.*, 2016). Dentre os metais pesados, o mercúrio (Hg) é um poluente tóxico, que vem aumentando sua concentração nos compartimentos ambientais, *i.e.*, água, ar, solo e sedimento, devido à urbanização e industrialização decorrentes da ação antrópica (Veiga *et al.*, 1999).

A água, os sedimentos e os solos são vulneráveis à contaminação por mercúrio, que pode afetar negativamente a saúde humana e os seres dos reinos vegetal e animal (Kogularasu *et al.*, 2018; Jeromiyas *et al.*, 2019; Govindasamy *et al.*, 2020). A exposição de animais e humanos ao mercúrio ocorre principalmente por meio do metilmercurio (MeHg), que possui alta relevância toxicológica devido a sua capacidade de bioacumulação e biomagnificação ao longo da cadeia alimentar (Chan, 2019). Neste contexto, a biomagnificação se refere a capacidade dos organismos vivos de acumular certos produtos químicos em uma concentração maior do que a que a natural, ou seja, no caso dos animais, se este se alimentar com algo contaminado, ele irá acumular no seu organismo o contaminante que estava no alimento (Freedman, 2021).

Cada 60 - 120 mg de mercúrio descartados inadequadamente podem poluir pelo menos três m<sup>3</sup> de água, o que causará danos significativos ao solo, à atmosfera e ao corpo humano (Guo *et al.*, 2013; Pant & Singh 2014).

Segundo o IBAMA (2021), o mercúrio presente nas lâmpadas fluorescentes apresenta-se em duas formas químicas: mercúrio elementar na forma de vapor e mercúrio bivalente adsorvido no pó de fósforo presente no tubo nas extremidades da lâmpada ou nos demais componentes presentes. A quantidade mínima de vapor de mercúrio para energizar a lâmpada é de 50 microgramas, aproximadamente 0,5 a 2,5% do total de mercúrio colocado no tubo. Após a quebra de uma lâmpada fluorescente, o vapor de mercúrio pode continuar a ser liberado por semanas (EPA, 2010). A liberação de 1 mg de Hg em um local de 500 m<sup>3</sup> e sem ventilação pode ser excedida em até 10 vezes o limite de exposição recomendado (Johnson *et al.*, 2008).

Em formas naturais, o mercúrio inorgânico pode induzir nos seres vivos estresse oxidativo (Jahan *et al.*, 2019), resposta imune (Sun *et al.*, 2018) e alterações na produção de energia (Lavoie & Summers, 2018), levando à neurotoxicidade (Tan *et al.*, 2018), nefrotoxicidade (Li *et al.*, 2020) e hepatotoxicidade (Brandão *et al.*, 2015).

Na literatura são relatados vários procedimentos e técnicas analíticas para a sua determinação do MeHg, *e.g.*, processos baseados na lixiviação ácida, cromatografia gasosa, técnicas voltamétricas (Suvarapu *et al.*, 2013), contudo, o desenvolvimento destes métodos para quantificação de MeHg em amostras biológicas não é tão simples, envolvendo várias etapas analítica (Farias *et al.*, 2009). O *docking molecular* é uma técnica computacional emergente na toxicologia preditiva (Trisciuzzi *et al.*, 2018). Entre as inúmeras vantagens da abordagem de *docking molecular*, esta técnica pode ajudar a reduzir o uso de animais em testes toxicológicos, o tempo experimental e a utilização de recursos financeiros em pesquisas.

Estudos recentes demonstram a capacidade do *docking molecular* em contribuir para estudos em toxicologia, entre eles Liu *et al.*, (2018) afirma que o *docking molecular* tem sido empregado com sucesso para estudar o mecanismo de biodegradação na remediação ambiental nos últimos anos e Jeong *et al.* (2019) demonstra que este método tem potencial para ser aplicado para descobrir eventos de iniciação molecular (MIEs) na estrutura Adverse Outcome Pathway. Portanto, esta pesquisa visa verificar a toxicidade do mercúrio usando proteínas relacionadas a sistemas fisiológicos em humanos através do *docking molecular*.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Seleção da proteína

Utilizou-se como alvos para o MeHg algumas das principais proteínas que fazem parte de alguns sistemas do organismo humano. Primeiramente, realizou-se uma pesquisa bibliográfica para verificar algumas das proteínas do sistema fisiológico citadas em estudos relacionados à toxicologia do Mercúrio para humanos. Em seguida, a seleção dos alvos ocorreu através do Banco de Dados de Proteínas utilizando o filtro para a espécie *Homo sapiens*.

**Tabela 1:** Proteínas nos sistemas humano.

PDB ID	Sistema	Nome	Importância	Referência
1FYC	Digestivo	Domínio lipoil interno do complexo de piruvato desidrogenase (PDH) humana	O componente E2 (E2p) do complexo multienzimático PDH é o principal autoantígeno, reconhecido por anticorpos em pacientes com cirrose biliar primária. Sítios imunodominantes em E2p foram localizados no interior dos dois domínios lipoil, onde o cofator essencial ácido lipóico está ligado covalentemente.	Howard et al., 1998.
2F73		Proteína 1 de ligação a ácidos graxos (FABP1)	Participa do metabolismo de ácidos graxos no citoplasma, facilita o transporte, armazenamento e utilização de ácidos graxos e seus derivados	Kursula et al., a ser publicado.

acil-CoA e pode exercer um efeito protetor contra a lipotoxicidade, facilitando sua oxidação ou incorporação em TGs e ligando-se a ácidos graxos livres de citotóxicos.

	Excretor, Reprodutivo e Respiratorio		A família da glutathione peroxidase constitui um mecanismo importante na proteção contra o estresse oxidativo, eliminando e inativando peróxidos de hidrogênio e lipídios em água ou hidroxilas lipídicas em uma reação redutora dependente de glutathione. Até o momento, o GPX7 não foi amplamente caracterizado, mas é relatado como citoplasmático e amplamente expresso.	Kavanagh; Oppermann, a ser publicado.
<b>2P31</b>		Glutathione peroxidase 7 (GPX7)		
<b>3GRS</b>		Glutathione reductase	A glutathione reductase catalisa a redução do dissulfeto de glutathione à forma sulfidril GSH, que é um importante antioxidante celular.	Karplus; Schulz, 1987.
<b>4B3E</b>		Cobre-zinco superóxido dismutase complexado	Sua função primária é catalisar a dismutação do superóxido em $O_2$ e $H_2O_2$ , também reage com $H_2O_2$ , levando à formação de uma forte espécie oxidante ligada ao cobre que pode inativa a enzima ou oxida outros substratos.	Strange et al., 2012.
	Nervoso		O MYRF é um fator de transcrição ligado à membrana, responsável pela diferenciação de oligodendrócitos e mielinização do sistema nervoso central. Seguido por uma autoclivagem pelo domínio de autoprocessamento de chaperona intramolecular, o domínio de ligação ao DNA de MYRF é liberado do retículo endoplasmático e foi então translocado para o núcleo para regular a expressão gênica.	Chen et al., 2018.
<b>5YHU</b>		Domínio de ligação ao DNA do fator regulador do gene da mielina humana (MYRF)		
<b>6A9P</b>		Domínio 1B da proteína ácida fibrilar glial humana	A proteína ácida fibrilar glial é um filamento intermediário (FI) que desempenha papéis essenciais na migração celular, mitose, desenvolvimento e sinalização em astrócitos e um tipo específico de células gliais. Sua superexpressão e mutações genéticas levam a redes IF anormais e acúmulo de fibras de Rosenthal, o que resulta no distúrbio neurodegenerativo fatal, doença de Alexander.	Kim et al., 2018.

Abreviaturas: PDH: piruvato desidrogenase humana; E2p: componente E2; (ACE2): carboxipeptidase relacionada à enzima conversora de angiotensina humana nativa; GPX7: Glutathione peroxidase 7; MYRF: fator regulador do gene da mielina; IF: filamento intermediário. Fonte: Autores

## 2.2 Ancoragem Molecular

As estruturas de proteínas (receptores) foram obtidas do Protein Data Bank PDB (PDB ID na Tabela 1) (Berman *et al.*, 2000), e a estrutura MeHg (ligante) foi obtida do PubChem (PubChem ID: 6860) (Bolton *et al.*, 2008). Como as estruturas disponíveis para o fichário eram de formato 2D, o software OpenBabel (O'Boyle *et al.*, 2011) foi usado para gerar as coordenadas 3D. Através do software Avogadro (Hanwell *et al.*, 2012), foi

realizada a minimização energética da estrutura em 3D. Finalmente, preparou-se os receptores (ou seja, removemos heteroátomos, ligantes e moléculas de água cristalográficas, adicionamos átomos de hidrogênio polares, cargas de Kollman) e adicionou-se ligantes (cargas de Gasteiger e estabeleceu-se TORSDOF – TORSDOF, o número de graus de liberdade de torção no ligante e é independente do número de ligações rotativas) usando o *software* AutoDockTools 4 para AutoDockVina (Trott & Olson 2010). Os arquivos foram salvos no formato PDBQT (que armazena as coordenadas atômicas, cargas parciais e tipos de átomos AutoDock) (Morris *et al.*, 2009).

Foi realizada uma estratégia de “*docking cego*”, que é quando o algoritmo de *docking* não é capaz de “ver” o local de ligação, mas ainda pode encontrá-lo (Hetényi & Spoel 2002). Para realizar as simulações de *docking*, as caixas de grade (suficientes para cobrir toda a proteína) e a exaustividade foram configuradas de acordo com a Tabela 2. As simulações de *docking molecular* foram realizadas com o Autodock Vina (Trott & Olson 2010). Em seguida, a Energia Livre de Ligação (ELL) do ligante-receptor *docked* foi estimada em Kcal/mol. O ELL mais negativo indica maior estabilidade do complexo ligante-receptor. A análise visual dos resultados do encaixe foi realizada com PyMol (disponível para download <https://pymol.org/2/>). A análise das interações entre proteína-ligante foi realizada por LigPlot+ (Laskowski & Swindells 2011).

**Tabela 2** - Resumo dos parâmetros do Auto Dock Vina:

PDB ID	Tamanho do <i>Grid box</i>	Coordenadas centrais <i>Grid box</i>	Exaustão
<b>1FYC</b>	x: 52; y: 40; z: 50	x: 7.343; y: 0.140; z: -2.815	500
<b>2F73</b>	x: 110; y: 40; z: 126	x: 18.247; y: -1.610; z: -48.419	500
<b>2P31</b>	x: 40; y: 40; z: 76	x: -8.239; y: -0.651; z: -23.636	500
<b>3GRS</b>	x: 68; y: 52; z: 60	x: 70.396; y: 54.006; z: 18.736	500
<b>4B3E</b>	x: 108; y: 126; z: 40	x: 157.867; y: 94.569; z: 52.191	500
<b>5YHU</b>	x: 40; y: 70; z: 74	x: 7.979; y: 34.210; z: 73.860	500
<b>69AP</b>	x: 58; y: 126; z: 114	x: -4.539; y: -270.977; z: 795.941	500

Fonte: Autores

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O docking molecular é um método *in silico* amplamente aplicado em programas de descoberta de fármacos para prever o modo de ligação de uma determinada molécula interagindo com um alvo biológico específico (Trisciuzzi *et al.*, 2018).

Além disso, essa técnica computacional está surgindo em estudos de toxicologia preditiva, sendo aplicada com sucesso para desenvolver modelos de predição para avaliar o potencial do produto químico como desreguladores endócrinos (Trisciuzzi *et al.*, 2018). Um dos objetivos dos testes em animais e ensaios clínicos é avaliar a toxicidade e os efeitos colaterais de um medicamento. Esses ensaios clínicos consomem uma grande

porcentagem do tempo e dinheiro gastos no desenvolvimento de medicamentos. Este cenário leva a esforços no sentido de desenvolver técnicas experimentais para análise molecular e triagem de alto rendimento de efeitos toxicológicos como uma ferramenta de avaliação precoce.

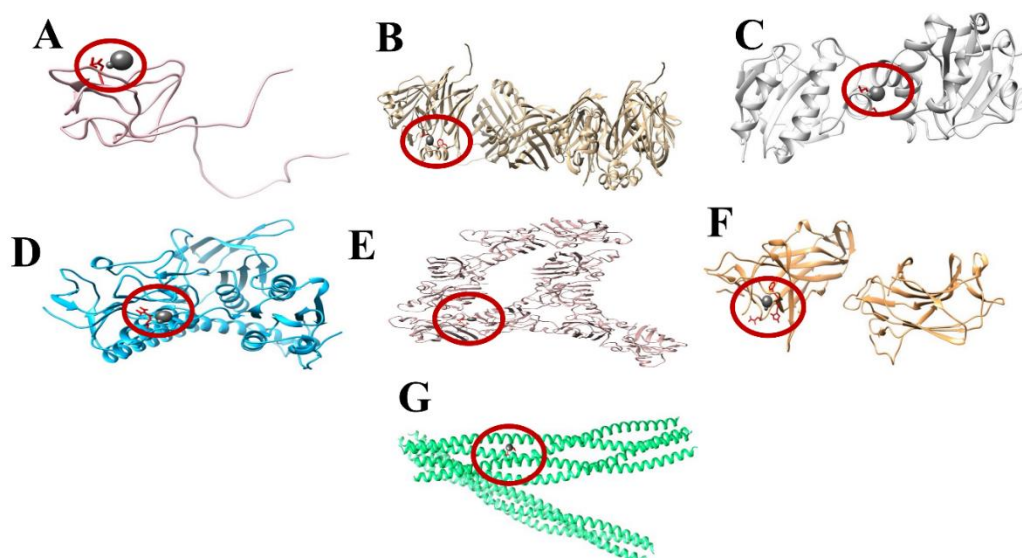
Diferentes softwares foram desenvolvidos para prever toxicidade e metabolismo usando relações estrutura-toxicidade/metabolismo derivadas estatisticamente (Chen & Ung, 2001). Os organismos são expostos ao Hg principalmente através da sua dieta na forma de metilmercúrio (MeHg) porque o MeHg bioacumula e biomagnifica, se acumulando ao longo da cadeia alimentar (Chan, 2019).

Evidências mostram que a neurotoxicidade induzida por MeHg está envolvida em vários processos e funções celulares críticas, por exemplo, estresse oxidativo, repressão da tradução de proteínas, interrupção da homeostase do cálcio e energia mitocondrial e modificação pós-traducional de proteínas (Martins *et al.*, 2021).

Uma vez que o MeHg é absorvido, ele entra na corrente sanguínea e é distribuído rapidamente, pois se liga à cisteína em fluidos que mimetizam a metionina, o que o torna prontamente transportado através das membranas celulares por transportadores de aminoácidos (Clarkson, 1993). Primeiro, o MeHg é distribuído para o fígado, rim e baço e depois para o músculo e o cérebro (Ribeiro *et al.*, 1999). O MeHg é lentamente metabolizado em Hg inorgânico, acumulando-se em vários tecidos e órgãos (Bridges & Zalups, 2010).

Neste trabalho foram selecionadas proteínas presentes em diferentes sistemas fisiológicos humanos, o que ajuda a compreender a toxicidade do mercúrio nesta espécie (Fig. 1). No entanto, a maioria das pesquisas publicadas até agora determinou a toxicidade do mercúrio em outros mamíferos, como ratos, e apesar das semelhanças anatômicas e fisiológicas entre humanos e modelos experimentais específicos, algumas divergências podem ocorrer (Datta *et al.*, 2020).

**Figura 1:** Proteínas relacionadas a vários sistemas fisiológicos humanos interagindo com o metilmercúrio (MeHg): Dentro de um círculo vermelho as duas bolas em cinza escuro representam o MeHg e os bastões vermelhos representam alguns dos aminoácidos em cada proteína diretamente envolvida na ligação do MeHg. A: Domínio lipoil interno do complexo de piruvato desidrogenase humana (PDH) na cor rosa; B: Proteína 1 de ligação a ácidos graxos (FABP1) na cor bege; C: Glutathione peroxidase 7 (GPX7) na cor cinza; D: Glutathione redutase na cor azul; E: Cobre-zinco superóxido dismutase complexado na cor marrom-rosada; F: domínio de ligação ao DNA do fator regulador do gene da mielina humana (MYRF) na cor laranja; G: Domínio 1B da proteína ácida fibrilar glial humana em cor verde.



A simulação de docking demonstrou que as energias de ligação do complexo MeHg-proteínas eram muito semelhantes, portanto o efeito tóxico deve ser significativo para todos os sistemas fisiológicos humanos (Tabela 3). Lohren *et al.* (2015) afirmam que as espécies orgânicas de mercúrio exercem sua toxicidade principalmente no sistema nervoso central.

**Tabela 3:** Energia de ligação livre (ELL/Kcal/mol) do complexo (proteína-MeHg) e aminoácidos (AA) de proteínas envolvidas na ligação de proteínas de sistemas humanos:

Proteína	ELL	AA
Domínio lipoil interno do complexo de piruvato desidrogenase (PDH) humana	-1.7	4: Gly 54; Ile 53; Glu 45; Thr 52
Proteína 1 de ligação a ácidos graxos (FABP1)	-1.9	5: Leu 28; Ser 56; Ile 29; Phe 15; Gly 32
Glutationa peroxidase 7 (GPX7)	-1.6	5: Phe 103 (A and B chains); Thr 107; Ser 102; Arg 106
Glutationa redutase	-1.8	7: Lys 348; Ser 360; Leu 349; Arg 352; Lys 361; Phe 318; Gln 319
Cobre-zinco superóxido dismutase complexado	-1.8	7: Val 7; Val 148 (A and F chains); Cys 6; Asn 53; Asp 52; Gly 51
Domínio de ligação ao DNA do fator regulador do gene da mielina humana (MYRF)	-1.9	8: Gln 388; Phe 393; Phe 472; His 471; Asn 391; Cys 387; Lys 390; Lys 389
Domínio 1B da proteína ácida fibrilar glial humana	-1.8	6: Arg 173; Ala 176 (G and H chains); Tyr 172 (G and H chais); Glu 175

Abreviaturas: Gly: Glicina; Ile: Isoleucina; Glu: ácido glutâmico; Thr: Treonina; Leu: Leucina; Ser: Serina; Phe: Fenilalanina; His: Histidina; Cys: Cisteína; Gln: Glutamina; Arg: Arginina; Lys: Lisina; Val: Valina; Asn: Asparagina; Asp: ácido aspártico; Ala: Alanina; Tyr: Tirosina. Fonte: Autores

Estudos recentes sugerem que a exposição crônica, mesmo a níveis baixos de concentração de mercúrio, pode causar toxicidade cardiovascular, reprodutiva e de desenvolvimento, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, imunotoxicidade e carcinogenicidade (Zahir *et al.*, 2005; Genchi *et al.*, 2017).

Proteínas que apresentaram ELL mais negativa podem ter sua função mais comprometida. A FABP1 e MYRF apresentaram um ELL mais negativo entre as proteínas estudadas. O FABP1 é fundamental para a fisiologia do sistema digestivo pois participa do metabolismo dos ácidos graxos no citoplasma, facilita o transporte, armazenamento e utilização dos ácidos graxos e o MYRF é essencial para a fisiologia do sistema nervoso, pois é um fatores de transcrição, que é responsável pela diferenciação de oligodendrócitos e mielinização do sistema nervoso central. Assim, é provável que os sistemas mais afetados por Mercúrio sejam os sistemas digestivo e nervoso, sendo os candidatos mais urgentes para uma investigação mais aprofundada. Portanto, o docking molecular foi uma ferramenta útil para direcionar os estudos de toxicologia do Mercúrio, pois induz uma seleção mais específica de proteínas-alvo.

#### 4 CONCLUSÃO

Nesse artigo, foram avaliadas proteínas relacionadas a diversos sistemas do corpo humano e sua possível interação com o Mercúrio. A simulação de *docking* demonstrou que as energias de ligação do complexo MeHg-proteínas eram muito semelhantes, então o efeito tóxico pode afetar todos os sistemas fisiológicos humanos. Logo, o *docking molecular* provou ser uma ferramenta útil para auxiliar em estudos toxicológicos em humanos.

#### Conflitos de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse. Todos os autores estão cientes da submissão do artigo.

#### Contribuições dos autores

Estela Fernandes e Silva: Conceituação; Metodologia; Visualização; Redação–rascunho original; Eduarda Medran Rangel (autora correspondente): Conceituação; Metodologia; Redação–rascunho original; Daiana Kaster Garcez: Conceituação; Metodologia; Redação–revisão e edição; Karine Laste Macagnan: Conceituação; Metodologia; Redação–revisão e edição; Adrize Medran Rangel: Conceituação; Metodologia; Redação–revisão e edição; Louise Vargas Ribeiro: Conceituação; Metodologia; Redação–revisão e edição; Paula Fernandes e Silva: Conceituação; Metodologia; Redação–revisão e edição; Tainã Figueiredo Cardoso: Conceituação; Metodologia; Redação–rascunho original; Redação–revisão e edição; Timóteo Matthies Rico: Conceituação; Metodologia; Redação–rascunho original; Redação–revisão e edição

#### REFERÊNCIAS

- Berman, H. M, Westbrook, J, Feng, Z, Gilliland, G, Bhat, T.N, Weissig, H, Shindyalov, I.N, Bourne, P.E (2000) The protein data bank. *Nucleic Acids Research*28:235-242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- Bolton, E, Wang, Y, Thiessen, P.A, Bryant, S.H. (2008) PubChem: integrated platform of small molecules and biological activities. In: Wheeler RA, Spellmeyer DC (eds) Annual reports in computational chemistry. Oxford, UK, Elsevier, pp 217-241. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1)



- Brandão, F, Cappello, T, Raimundo, J, Santos, M.A, Maisano, M, Mauceri, A, Pacheco, M, Pereira, P (2015) Unravelling the mechanisms of mercury hepatotoxicity in wild fish (*Liza aurata*) through a triad approach: bioaccumulation, metabolomic profiles and oxidative stress. *Metalomics* 7(9):1352-1363. <https://doi.org/10.1039/c5mt00090d>
- Bridges, C. C, Zalups, R.K (2010). Transport of inorganic mercury and methylmercury in target tissues and organs. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*3(5):385-410. <https://doi.org/10.1080/10937401003673750>
- Chan, H. M (2019) Advances in methylmercury toxicology and risk assessment. *Toxics* 7(2):20. <https://doi.org/10.3390/toxics7020020>
- Chen X, Ji H, Yang W, Zhu B, Ding H (2016) Speciation and distribution of mercury in soils around gold mines located upstream of Miyun Reservoir, Beijing, China. *Journal of Geochemical Exploration* 163:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.gexplo.2016.01.015>
- Chen, B, Zhu, Y, Ye, S, Zhang, R (2018) Structure of the DNA-binding domain of human myelin-gene regulatory factor reveals its potential protein-DNA recognition mode. *Journal of Structural Biology*203(2):170-178. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2018.04.007>
- Chen, Y. Z, Ung, C. Y (2001) Prediction of potential toxicity and side effect protein targets of a small molecule by a ligand–protein inverse docking approach. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*20(3):199–218. [https://doi.org/10.1016/s1093-3263\(01\)00109-7](https://doi.org/10.1016/s1093-3263(01)00109-7)
- Clarkson TW (1993) Molecular and Ionic mimicry of toxic metals. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 32:545-571. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.33.040193.002553>
- Datta U, Schoenrock SE, Bubier JA, Bogue MA, Jentsch JD, Logan RW, Tarantino LM, Chesler EJ (2020) Prospects for finding the mechanisms of sex differences in addiction with human and model organism genetic analysis. *Genes, Brain and Behavior*19(3):e12645. <https://doi.org/10.1111/gbb.12645>.
- EPA Environmental Protection Agency (2010) Mercury. <http://www.epa.gov/mercury/about.htm>&gt;. Accessed 17 March 2021.
- Farias LA, Fávaro DIT, Vasconcellos MBA. Determinação de mercúrio e metilmercúrio em amostras de cabelo e peixes. *Revista Instituto Adolfo Lutz*, São Paulo, 68(3):451-60,2009.
- Freedman Bill (2021) *Biomagnification*. The Gale Encyclopedia of Science, edited by Katherine H. Nemej and Jacqueline L. Longe, 6th ed., vol. 1, Gale, 2021, pp. 594-597.
- Genchi G, Sinicropi M, Carocci A, Lauria G, Catalano A (2017) Mercury exposure and heart diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14(1):74. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14010074>.
- Govindasamy M, Sriram B, Wang S-F, Chang Y-J, Rajabathar JR (2020) Highly sensitive determination of cancer toxic mercury ions in biological and human sustenance samples based on green and robust synthesized stannic oxide nanoparticles decorated reduced graphene oxide sheets. *Analytica Chimica Acta* 1137:181-190. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.09.014>
- Guo X, Yoshitomi H, Gao M, Qin L, Duan Y, Sun W, Xu T, Xie P, Zhou J, Huang L (2013) Guava leaf extracts promote glucose metabolism in SHRSP.Z-Lep<sup>rfa</sup>/Izm rats by improving insulin resistance in skeletal muscle. *Bmc Complementary and Alternative Medicine* 13(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-52>

Hanwell MD, Curtis DE, Lonie DC, Vandermeersch T, Zurek E, Hutchison GR (2012) Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics* 4:17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>

Haq QMR, Jan AT, Ali A (2011) Glutathione as an antioxidant in inorganic mercury induced nephrotoxicity *Journal of Postgraduate Medicine* 57(1):72-82. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.74298>

Hetényi C, Spoel DVD (2002) Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Protein Science* 11(7):1729-1737. <https://doi.org/10.1110/ps.0202302>

Howard MJ, Fuller C, Broadhurst RW, Perham RN, Tang JG, Quinn J, Diamond AG, Yeaman SJ (1998) Three-dimensional structure of the major autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 115(1):139-46. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70375-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70375-0).

IBAMA Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (2021) Mercúrio Metálico. <http://www.ibama.gov.br/areas-tematicas-qa/mercurio-metalico-v2&gt>. Accessed 20 March 2021.

Ibrahim ATA, Banaee M, Sureda A (2019) Selenium protection against mercury toxicity on the male reproductive system of *Clarias gariepinus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 225:108583-108593. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.108583>

Jahan S, Azad T, Ayub A, Ullah A, Afsar T, Almajwal A, Razak S (2019) Ameliorating potency of *Chenopodium album* Linn. and vitamin C against mercuric chloride-induced oxidative stress in testes of Sprague Dawley rats. *Environmental Health and Preventive Medicine* 24(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0820-x>

Jeong J, Kim H, Choi J (2019) In Silico Molecular Docking and In Vivo Validation with *Caenorhabditis elegans* to Discover Molecular Initiating Events in Adverse Outcome Pathway Framework: Case Study on Endocrine-Disrupting Chemicals with Estrogen and Androgen Receptors. *International Journal of Molecular Sciences* 10;20(5):1209. doi: 10.3390/ijms20051209. PMID: 30857347; PMCID: PMC6429066.

Jeromiyas N, Elaiyappillai E, Kumar AS, Huang S-T, Mani V (2019) Bismuth nanoparticles decorated graphenated carbon nanotubes modified screen-printed electrode for mercury detection. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* 95:466-474. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2018.08.030>

Johnson NC, Manchester S, Sarin L, Gao Y, Kulaots I, Hurt RH (2008) Mercury vapor release from broken compact fluorescent lamps and in situ capture by new nanomaterial sorbents. *Environmental Science & Technology* 42(15):5772-5778. <https://doi.org/10.1021/es8004392>

Karplus PA, Schulz GE (1987) Refined structure of glutathione reductase at 1.54 Å resolution. *Journal Molecular Biology* 195(3):701-729. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(87\)90191-4](https://doi.org/10.1016/0022-2836(87)90191-4)

Kavanagh KL, Oppermann U. Crystal structure of human glutathione peroxidase 7. <https://doi.org/10.2210/pdb2P31/pdb>. <https://www.rcsb.org/structure/2P31>. Accessed 19 April 2021.

Kim B, Kim S, Jin MS (2018) Crystal structure of the human glial fibrillary acidic protein 1B domain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 503(4):2899-2905. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.066>.

Kogularasu S, Akilarasan M, Chen S-M, Elaiyappillai E, Johnson PM, Chen T-W, Al-Hemaid FMA, Ali MA, Elshikh MS (2018) A comparative study on conventionally prepared MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanospheres and template-synthesized novel MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nano-agglomerates as the electrodes for biosensing of mercury contaminations and supercapacitor applications. *Electrochimica Acta* 290:533-543. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2018.09.028>

Kursula P, Thorsell AG, Arrowsmith C, Berglund H, Edwards A, Ehn M, Flodin S, Graslund S, Hammarstrom M, Holmberg Schiavone L, Kotenyova T, Nilsson-Ehle P, Nordlund P, Nyman T, Ogg D, Persson C, Sagemark

- J, Stenmark P, Sundstrom M, van den Berg S, Weigelt J, Hallberg BM (2021) Crystal structure of human FABP1. <https://doi.org/10.2210/pdb2F73/pdb>. <https://www.rcsb.org/structure/2F73>. Accessed 19 april 2021.
- Laskowski RA, Swindells MB (2011) LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling* 51:2778-2786. <https://doi.org/10.1021/ci200227u>
- Lavoie SP, Summers AO (2018) Transcriptional responses of *Escherichia coli* during recovery from inorganic or organic mercury exposure. *Bmc Genomics* 19(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4413-z>
- Li S, Shi M, Wan Y, Wang Y, Zhu M, Wang B, Zhan Y, Ran B, Wu C (2020) Inflammasome/NF- $\kappa$ B translocation inhibition via PPAR $\gamma$  agonist mitigates inorganic mercury induced nephrotoxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 201:110801-110811. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110801>
- Liu Z, Liu Y, Zeng G, Shao B, Chen M, Li Z, Jiang Y, Liu Y, Zhang Y, Zhong H (2018) Application of molecular docking for the degradation of organic pollutants in the environmental remediation: A review. *Chemosphere*. Jul;203:139-150. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.03.179.
- Lohren H, Blagojevic L, Fitkau R, Ebert F, Schildknecht S, Leist M, Schwerdtle T (2015) Toxicity of organic and inorganic mercury species in differentiated human neurons and human astrocytes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 32:200-208. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.06.008>
- Martins AC, Ke T, Bowman AB, Aschner M (2021) New insights on mechanisms underlying methylmercury-induced and manganese-induced neurotoxicity. *Current Opinion in Toxicology* 25:30-35. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2021.03.002>
- Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ (2009) Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry* 16:2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison GR (2011) Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal Cheminformatics* 3:33. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
- Pant D, Singh P (2014) Pollution due to hazardous glass waste. *Environmental Science and Pollution Research* 21(4):2414-2436. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-2337-y>
- Ribeiro CAO, Rouleau C, Pelletier E, Audet C, Tjalve H (1999) Distribution kinetics of dietary methylmercury in the arctic charr (*Salvelinus alpinus*). *Environmental Science & Technology* 33:902-907. <https://doi.org/10.1021/es980242n>
- Strange RW, Hough MA, Antonyuk SV, Hasnain SS (2012) Structural evidence for a copper-bound carbonate intermediate in the peroxidase and dismutase activities of superoxide dismutase. *PLoS One* 7(9):e44811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044811>.
- Sun Y, Li Y, Rao J, Liu Z, Chen Q (2018) Effects of inorganic mercury exposure on histological structure, antioxidant status and immune response of immune organs in yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*). *Journal Applied Toxicology* 38(6):843-854. <https://doi.org/10.1002/jat.3592>
- Suvarapu, Lakshmi Narayana, Seo, Young-Kyo and Baek, Sung-Ok (2013) Speciation and determination of mercury by various analytical techniques. *Journal Analytical Chemistry*, 32(3): 225-245. <https://doi.org/10.1515/revac-2013-0003>
- Tan Q, Liu Z, Li H, Liu Y, Xia Z, Xiao Y, Usman M, Du Y, Bi H, Wei L (2018) Hormesis of mercuric chloride-human serum albumin adduct on N9 microglial cells via the ERK/MAPKs and JAK/STAT3 signaling pathways. *Toxicology* 408:62-69. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.07.001>

---

Trisciuzzi, D, Alberga D, Leonetti F, Novellino E, Nicolotti, O, Mangiatordi GF (2018) Molecular Docking for Predictive Toxicology. *Computational Toxicology* 1800:181–197. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7899-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7899-1_8)

Trott, O, Olson AJ (2010) AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry* 31(2):455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>

Veiga MM, Hinton J, Lilly C. (1999). *Mercury in Amazon: A Comprehensive Review with Special Emphasis on Bioaccumulation and Bioindicators*. Proceeding of National Institute for Minamata Disease Japan. 19–39.

Zahir, F, Rizwi, S.J, Haq, S.K, Khan, R.H (2005) Low dose mercury toxicity and human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 20(2):351-360. <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2005.03.007>.