



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	Planejamento de Derivados do Monastrol através de Ferramentas de Quimioinformática
Autor	GUSTAVO MACHADO DAS NEVES
Orientador	VERA LUCIA EIFLER LIMA

A divisão celular mitótica caracteriza-se por um processo complexo e de crucial importância para proliferação celular, crescimento tecidual e conseqüente desenvolvimento do organismo. A alteração dos processos de proliferação celular, no entanto, pode acarretar o desenvolvimento de neoplasias, através da ativação de protooncogenes e da inibição de genes supressores tumorais. Uma das formas de conter a proliferação neoplástica consiste no emprego de diferentes classes de antitumorais. A classe dos antitumorais inibidores de microtúbulos (paclitaxel, vincristina, vimblastina e colchicina) mostra-se muito empregada no tratamento de diversos tipos de tumores. Sabe-se, no entanto, que seu uso pode desencadear efeitos colaterais, tais como neuropatia periférica. As cinesinas, por sua vez, são proteínas motoras expressas somente na fase mitótica da divisão celular, e surgem como novo alvo terapêutico para o tratamento de neoplasias já que não desencadeiam os mesmos efeitos colaterais que os inibidores mitóticos. A utilização de ferramentas de quimioinformática resultou no primeiro inibidor da cinesina Eg5, Monastrol, e desde então inúmeros outros já foram descritos. O presente trabalho visa estabelecer um padrão farmacofórico de 16 estruturas cristalográficas da enzima eg5 dispostas na base de dados PDB, bem como a análise do sítio ativo de cada enzima e de suas ligações com os seus respectivos ligantes, de modo a orientar a síntese de novas diidropirimidinonas através da reação de Biginelli. **Metodologia:** Empregaram-se ferramentas de quimioinformática gratuitas, tais como: ArgusLab, para visualização das estruturas cristalográficas; Discovery Studio Visualizer para sobreposição das estruturas; o servidor PharmaGist, para obtenção do farmacóforo e o servidor SAlign para alinhamento múltiplo das estruturas cristalográficas. **Conclusão:** Os perfis farmacofóricos obtidos não apresentaram um consenso definido. A avaliação do sítio de ligação revelou a necessidade da existência de grupamentos hidrofóbicos no ligante que possam ocupar as cavidades do sítio. Além disso, mostra-se importante a manutenção de grupamentos que façam ligação de hidrogênio com as cadeias laterais de alguns aminoácidos (por exemplo, glutamato 116), os quais podem auxiliar no encaixe do ligante em seu sítio ativo. O estudo das sobreposições resultou na elaboração de 5 derivados do monastrol contendo um substituinte aromático ligado ao nitrogênio adjacente à metila. Novos estudos de docking, no entanto, devem ser realizados para avaliar as conformações e as energias de ligação dos derivados no sítio ativo da enzima. (CNPq, INCTif)