

Atracamento molecular de compostos híbridos de uracil-triazolil-cumarinas

Davi Piovesan Echevarria¹, Lilian Elisabete Paim¹, Maiara Correa de Moraes¹, Thiago Barcellos da Silva¹, Alessandra Nejar Bruno^{1*}
*Orientador(a)

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul (IFRS) - *Campus*
Porto Alegre. Porto Alegre, RS

Câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pela resistência à morte celular e intensa proliferação. Apesar de ser uma das principais causas de morte no Brasil e no mundo, os tratamentos atuais são inespecíficos, levando a diversos efeitos adversos e por esta razão, o desenvolvimento de novas moléculas baseadas em alvos diferencialmente expressos têm recebido atenção. Neste estudo, novos compostos híbridos uracil-triazolil-cumarinas foram sintetizado por meio da formação de um núcleo triazólico entre as estruturas, já que ambas, cumarinas e uracilas, apresentam diversas propriedades biológicas descritas e, devido ao baixo peso molecular, são passíveis de interagir com alvos moleculares em compartimentos subcelulares. Em estudos anteriores *in silico* estes compostos foram avaliados quanto a seu potencial farmacológico e potenciais alvos moleculares, apresentando probabilidade de interagir com proteínas relacionadas ao câncer, como a BCL2 - antiapoptótica, HSP90 - tolerância ao estresse e DNA topoisomerase II - replicação do DNA. Assim, neste estudo, os nove compostos (nomeados com prefixo UC seguido de numeração) foram estudados quanto aos seus potenciais de interação com os alvos biológicos preditos através de ferramentas computacionais. A qualidade das estruturas dos alvos (BCL2, DNA topoisomerase II e HSP90) foram analisadas usando o recurso de dados digitais Protein data bank e extraídas. As moléculas inéditas tiveram sua conformação tridimensional predita e otimizada com algoritmo de campo de força. O protocolo de atracamento molecular foi validado por meio de redocking no software GOLD e, após, empregado com as moléculas híbridas, considerando a mesma cavidade proteica e raio. Os dados foram ordenados em função da maior pontuação de escore, indicando a conformação de menor energia no sítio ativo e portanto, com possível atividade. Os resultados obtidos com a proteína BCL2, demonstraram um escore mais elevado para o composto UC13, com diferentes interações intermoleculares com diversos resíduos de aminoácidos na cavidade proteica. Esta é uma característica relevante para a atividade de inibidores descritos na literatura, pois o bloqueio dessa cavidade pode impedir a interação com outros alvos relacionados à sobrevivência celular. Para a DNA topoisomerase II, UC9 e UC18 apresentaram os maiores escores, porém, apenas o composto UC9 apresentou interações com aminoácidos relacionados à atividade enzimática e com ácidos nucleicos via ligações de hidrogênio, favorecendo a estabilidade do confôrmero no sítio ativo. Ademais, UC18 obteve alto escore no atracamento da proteína HSP90 para dois confôrmeros e ambos apresentaram interações no sítio de ligação ao ATP, assim como interações na superfície proteica, contribuindo para a estabilização do complexo formado. Estes resultados evidenciam uma potencial atividade antineoplásica das moléculas obtidas, visto que elas potencialmente bloqueiam proteínas relevantes para a sobrevivência de células tumorais, exibindo interações semelhantes à inibidores descritos na literatura. Adicionalmente, estudos *in vitro* são necessários e serão realizados para a confirmação dos dados aqui obtidos. Palavras-chaves: uracila; cumarina; docking molecular.