

ESTUDO COMPUTACIONAL DE ENZIMA GSK3 E DE INIBIDORES COM POTENCIAL AÇÃO ANTITUMORAL

João Lucas Anglada Fernandes, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Sabrina Bairros Witczak, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Antônio Mateus Fidelis Pereira, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Fávero Reisdorfer Paula, docente, Universidade Federal do Pampa

e-mail - joaoaglada.aluno@unipampa.edu.br

Introdução: A glicogênio sintase quinase (GSK3B) é uma proteína envolvida no metabolismo de glicose, na via de sinalização celular e interage em estimulações apoptóticas. Esta enzima está também relacionada ao crescimento de tumores e metástase, e devido a este fator, sua inibição através de novos fármacos antitumorais seria muito vantajosa para a saúde. A Pesquisa de novas moléculas e grupos farmacóforos obtidos através de triagem de banco de dados virtuais destas, além do teste de toxicidade, são ferramentas computacionais que auxiliam na busca e planejamento de possíveis novos fármacos. **Objetivo:** Este estudo tem como propósito a procura de substâncias com potencial de interagir com a proteína GSK3, assim inibindo-a e reduzindo a proliferação de tumores ou até mesmo impossibilitando-a. Além de se ter uma nova possibilidade de buscar fármacos inovadores com melhores propriedades farmacocinéticas, menor risco de causar efeitos adversos e de menor custo para a população em geral e proporcionar um tratamento menos radical e desditoso. **Materiais e métodos:** A estrutura da proteína GSK3B foi obtida através do website Potein Data Bank, com o código PDB: 7U36 (GSK3B) que conta com duas subunidades A e B, além de 351 resíduos de aminoácidos que se encontram presentes e complexados. Esta enzima foi empregada no website Cavity Plus para determinar as possíveis cavidades de interação promissoras para o estudo em questão e descobrir quais resíduos dos principais aminoácidos estão envolvidos nos sítios ativos. Utilizou-se o software Pharmit e a enzima para busca de farmacóforos e a realização de triagem virtual em bancos de dados. As moléculas que se enquadram nos farmacóforos tiveram a atividade biológica predita na GSK3B em website denominado Sea Search Server. Os

compostos promissores tiveram a toxicidade (mutagenicidade, carcinogenicidade, efeito irritante e sobre o sistema reprodutor) predita pelo software Osiris Property Explorer. Resultados e Discussão: No website Cavity Plus, observou-se três cavidades das sete obtidas com potencial “*Strong Drugable*”, o que significa que aqueles três sítios têm propriedades de interação farmacológicas promissoras para inserção de compostos. O farmacóforo obtido para a estrutura da GSK3B com os dois sítios de propriedades aceptores um doador de ligação de hidrogênio, e duas hidrofóbicos foi escolhido e utilizado no Pharmit. A partir deste modelo e filtros foi realizada a triagem virtual com o mesmo software, onde se obteve 63 compostos (com 250.205.463 confôrmeros de 50.181.678 moléculas, obteve-se 26 do banco de dados do ChEMBL, com 65.656.163 confôrmeros de 4.733.871 moléculas, foram obtidas 22 do ChemSpace e 26.375.177 confôrmeros de 1.988.181, apenas 15 moléculas do Molport) com encaixe potencial nos sítios do farmacóforo. Os compostos que tiveram atividade biológica predita pelo Sea Search Server onde foram apenas onze que possuíam atividade potencial na GSK3B. Estes tiveram toxicidade teórica avaliada pelo Osiris Property Explorer e apenas quatro substâncias não apresentaram risco de toxicidade grave, moderada ou leve. **Conclusão:** A partir dos estudos realizados, observa-se que quatro moléculas possuem atividade potencial na GSK3B sem risco teórico de causar toxicidade. Estas substâncias se apresentam como compostos promissores para serem inseridos em estudos futuros de docking molecular, busca de similaridade, síntese e avaliação de atividade biológica, uma vez que se mostram como candidatos a fármacos antitumorais inibidores de GSK3B.

Agradecimentos: FAPERGS, PDA-UNIPAMPA, PPGCF-UNIPAMPA.

Palavras-chave: GSK3B, Farmacóforo, Antitumoral.