

**Universidade de São Paulo
Instituto de Física de São Carlos**

**XI Semana Integrada do Instituto de
Física de São Carlos**

Livro de Resumos

**São Carlos
2021**

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

SIFSC 11

Coordenadores

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

Diretor do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Luiz Vitor de Souza Filho

Presidente da Comissão de Pós Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Luís Gustavo Marcassa

Presidente da Comissão de Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Comissão Organizadora

Arthur Deponte Zutião

Artur Barbedo

Beatriz Kimie de Souza Ito

Beatriz Souza Castro

Carolina Salgado do Nascimento

Edgard Macena Cabral

Fernando Camargo Soares

Gabriel dos Reis Trindade

Gabriel dos Santos Araujo Pinto

Gabriel Henrique Armando Jorge

Giovanna Costa Villefort

Inara Yasmin Donda Acosta

Humberto Ribeiro de Souza

João Hiroyuki de Melo Inagaki

Kelly Naomi Matsui

Leonardo da Cruz Rea

Letícia Cerqueira Vasconcelos

Natália Carvalho Santos

Nickolas Pietro Donato Cerioni

Vinícius Pereira Pinto

Normalização e revisão – SBI/IFSC

Ana Mara Marques da Cunha Prado

Maria Cristina Cavarette Dziabas

Maria Neusa de Aguiar Azevedo

Sabrina di Salvo Mastrandiono

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

(11: 06 set. - 10 set. : 2021: São Carlos, SP.)

Livro de resumos da XI Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos/ Organizado por João H. Melo Inagaki [et al.]. São Carlos: IFSC, 2021.

412 p.

Texto em português.

1. Física. I. Inagaki, João H. de Melo, org. II. Título

ISBN 978-65-993449-3-0

CDD 530

PG179

Modelos de docking e dinâmica molecular para a determinação do enantiômero ativo na inibição da polimerização de tubulinaSALCEDO, D. L. P.¹; ANDRICOPULO, A. D.¹

palomino@ifsc.usp.br

¹Instituto de Física de São Carlos - USP

Os microtúbulos, filamentos formados pela polimerização de $\alpha\beta$ -tubulina, são um componente básico do citoesqueleto das células eucarióticas e desempenham um papel crucial na formação do fuso mitótico durante a divisão celular.(1) Assim, eles são um alvo molecular atraente para o desenho de novos agentes anticâncer.(2) Compostos que se ligam aos microtúbulos podem desestabilizar sua dinâmica e induzir a apoptose. Anteriormente determinamos a atividade biológica, frente a polimerização de $\alpha\beta$ -tubulina, de uma série de compostos derivados de acrididona que possuem um centro quiral, o que gera dois possíveis enantiômeros.(3) Foi identificado que só um dos enantiômeros de cada molécula seria ativo na inibição da polimerização da tubulina. Neste trabalho, usando as técnicas de docking e dinâmica molecular, foram modeladas as possíveis interações dos dois enantiômeros do composto mais ativo da série, 1a (enantiômero S) e 1b (enantiômero R), com o dímero da $\alpha\beta$ III-tubulina. Primeiro, cálculos de ensamble docking foram realizados usando as estruturas com PDB ID 1SA1, 4O2B, 5EYP, 5ITZ, 5JCB e 5XLT. Os cálculos foram feitos tanto apagando as águas cristalográficas presentes no sítio de ligação avaliado, como usando elas. Depois, empregando dinâmica molecular, três trajetórias de 200 ns cada foram geradas para os dois complexos proteína-ligante obtidos das simulações de docking. Os resultados mostram um maior fitness score para o composto 1b, nos modelos com e sem águas no sítio de ligação. No modelo usando as águas os dois enantiômeros conseguiriam se ligar na orientação esperada para esse tipo de compostos. Já nas simulações de dinâmica molecular só o composto 1b consegue-se manter no sítio de ligação, de acordo com os cálculos do RMSD do ligante quando comparado com a sua posição inicial. Além disso, o composto 1b conseguiria manter a rede de águas do sítio de ligação o que explicaria sua estabilidade e atividade antipolimerização de tubulina. Os modelos mostram que efetivamente só um dos enantiômeros pode ser ativo e se manter estável no sítio de ligação avaliado.

Palavras-chave: Tubulina. Enantiômero.**Referências:**

- 1 MCLPUGHLIN, E. C.; O'BOYLE, N. M. Colchicine-binding site inhibitors from chemistry to clinic: a review. **Pharmaceuticals** , v.13,n.4,p.1–43, 2020.
- 2 PARKER, A. L.; TEO, W. S.; MCCARROLL, J. A STINMETZ, M. O.; PROTA, A. E. Microtubule-targeting agents: strategies to Hijack the cytoskeleton. **Trends Cell Biology** v..28 , n.10, p.776–792, 2018.
- 3 MAGALHAES, L. G.; MARQUES, F. B.; DA FONSECA, M. B.; ROGÉRIO, K. R.; GRAEBIN, C.S.; ANDRICOPULO, A. D. Discovery of a series of acridinones as mechanism-based tubulin assembly inhibitors with anticancer activity. **PLoS One**, v.. 11, n. 8, p. e0160842, 2016.