



**DESENHO E OTIMIZAÇÃO ESTRUTURAL DE INIBIDORES DA ISOMERASE PIN1, APARTIR
DE 3- (6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -N- (naftalen-2-ilcarbonil) -D-alanina**

Deivid Almeida De Jesus, João Marcos Galúcio, Elton Figueira Monteiro, Kauê Santana Costa e Kauê Santa
Costa

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo e espera-se que sua incidência aumente nos próximos anos. Atualmente, o desenvolvimento de fármacos baseado em alvos moleculares transformou a terapia do câncer em humanos. No presente estudo, obtivemos novos compostos potenciais inibidores da Pin1, com características farmacológicas e farmacocinéticas interessantes. Aplicamos uma abordagem de Triagem Virtual Baseada em Estrutura utilizando predição de farmacóforo, filtragem físico-química, docagem molecular, aliada à simulações de dinâmica molecular e cálculos de energia livre de ligação, a fim de investigar a potencialidade de produtos naturais do *Universal Natural Products Database* (UNPD) inibidores da isomerase de Pin1. Obtivemos a estrutura tridimensional usando o método de modelagem comparativa no programa Modeller, utilizando como molde a estrutura cristalográfica da proteína Pin1 (PDB ID: 1NMV). O pacote Amber 16 foi utilizado para minimização da energia das proteínas utilizando os algoritmos *steepest descent* e gradiente conjugado. O gráfico de Ramachandran para a proteína foi obtido no programa PROCHECK e o perfil de energia atômica não-local pelo gráfico ANOLEA. Utilizamos como referência o inibidor recentemente elucidado, 3- (6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -N- (naftalen-2-ilcarbonil) -D-alanina - também denominado 39X - um análogo ao benzimidazol. A proteína modelada obteve Ramachandran > 84% e gráfico de energia satisfatório. Nossas análises computacionais identificaram quatro compostos naturais do banco de dados do UNPD com alta afinidade e seletividade para o Pin1, exibindo interessantes propriedades semelhantes à fármacos. Estes produtos naturais replicam o modo de ligação de 39X sítio catalítico da PPIase e induzem alterações alostéricas na estrutura da Pin1. Nossas análises computacionais também mostraram que esses compostos naturais são permeáveis ??à membrana celular, mostrando características interessantes para o desenho *in silico* de fármacos que visam bloquear a atividade de Pin1.