

VALIDAÇÃO DAS PROTEÍNAS NQO1 E EG5 COMO ALVOS DE NOVAS DROGAS ANTICÂNCER: BIOLOGIA ESTRUTURAL APLICADA À FARMACOLOGIA

I Encontro de Produção de Pesquisa Científica de Servidores Docentes e Técnicos-Administrativos da UFC

Carlos Roberto Koscky Paier, Pedro Mikael Costa, José de Brito Vieira Neto, Manoel Odorico de Moraes Filho, Claudia do O Pessoa

As quinonas podem ser reduzidas cataliticamente pela enzima citosólica NADP(H) quinona desidrogenase 1 (NQO1), produzindo compostos reduzidos instáveis, geradores de espécies reativas de oxigênio, ou produtos estáveis alquilantes de DNA e inibidores específicos de outras proteínas. Já os antimitóticos são inibidores da mitose e, como as quinonas, também são importantes para o desenvolvimento de novos quimioterápicos. O antimitótico trimetoxi-pterocarpano (PTC) provoca segregação anômala de cromossomos durante a mitose, resultando em fuso mitótico monopolar e parada do ciclo celular em G2/M. Em pesquisas realizadas no Laboratório de Oncologia Experimental do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, as o-nafotquinonas ENSJ 563 e 564 apresentaram seletividade significativa por linhagens tumorais humanas (CI 50 inferior a 9,5 $\mu\text{mol/L}$). Apesar desses bons resultados, é preciso confirmar se ENSJ 563 e 564 são substratos de NQO1 e descrever seus prováveis mecanismos de ação. Também foi demonstrado que o análogo de PTC LQB 507 foi citotóxico contra a linhagem PC3 (carcinoma de próstata humano) e provocou fenótipo celular de desorganização do fuso mitótico, semelhante ao causado pelo PTC e pelo monastrol, um inibidor da proteína motora cinesina Eg5. Análises *in silico* mostraram que o PTC e LQB 507 são prováveis ligantes de Eg5, o que não foi confirmado experimentalmente. Para permitir o estudo biofísico da interação entre NQO1 e Eg5 e seus prováveis ligantes, construções recombinantes desses alvos proteicos foram produzidos em *E. coli* BL21 (DE3) pRARE, induzida com IPTG a 18°C em meio TB líquido seletivo. Posteriormente, as proteínas foram purificadas por cromatografia e serão usadas em ressonância plasmônica de superfície, termoforese e cristalografia, para estudo cinético e estrutural da interação alvo-ligante. A implantação da tecnologia do DNA recombinante permitirá que o estudo da farmacologia seja aprofundado ao nível molecular na UFC.

Palavras-chave: quinona. antimitótico. proteína recombinante. interação alvo-ligante.