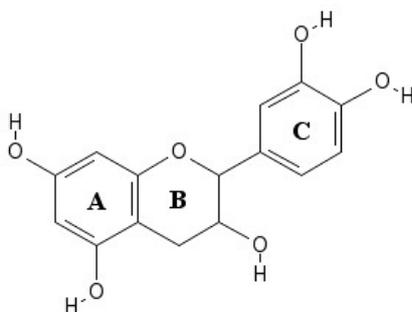


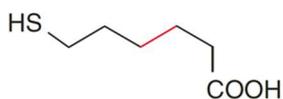
## Pesquisa em bases de dados de moléculas pequenas

1. Abre a homepage de PubChem Compound (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/>):
  - a) Usando a tab “Limits”, encontre todos os compostos com carbonos chirais com actividade farmacológica contendo carbono, azoto, oxigénio e enxofre com um peso molecular entre 100 e 500 g/mol e vendidos pela empresa Parchem.
  - b) Na barra do lado direito, clicar em “Protein 3D structures”.
  - c) Na janela de busca no topo do écran, adicione o seguinte texto “AND 100-200[mw]” - deve encontrar uma única molécula.
  - d) Analise a molécula encontrada. Quais as suas propriedades farmacológicas, uso e mecanismo de acção? Faça download da molécula em formato SDF (confórmeros 2D e 3D).
  - e) Abra os ficheiros 2D e 3D no programa PyMOL. Examine as estruturas.
  - f) Volte à página do PubChem do composto (CID 12035) e procure a secção relativa a estruturas 3D de proteínas. Clique na primeira estrutura. Vá para a página do Protein Databank referente à estrutura. Faça download do ficheiro PDB e examine a estrutura no programa PyMOL. Qual a relevância deste complexo para o mecanismo de acção deste fármaco ? ...
2. Quanto compostos do PubChem têm actividade farmacológica?
3. A partir da página principal do Pubchem Compound seleccione “Chemical Structure Search”. Vamos pesquisar e encontrar a seguinte molécula

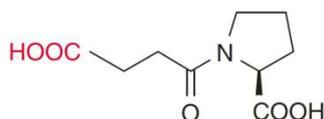


- a) Escolha “Identity/Similarity” e depois “Draw a structure”
- b) Desenhe primeiro os anéis A, B e C da estrutura. Para tal, comece por clicar no símbolo do anel de benzeno e depois clique na zona brana – o anel deve aparecer. Para colocar o segundo anel, clique no ícon correspondente ao ciclohexano, e depois na ligação química mais à direita do anel que já desenhou. Para desenhar o terceiro anel volte a escolher o benzeno e clique no carbono do canto superior direito da molécula que está a desenhar.
- c) Vamos colocar agora os substituintes. Seleccione o botão do elemento carbono (C) e depois clique nas posições da molécula onde pretendemos colocar os substituintes. Em seguida seleccione o elemento oxigénio (O) e depois clique em todos os carbonos que deverão ser oxigénios (incluindo o do anel de ciclohexano).

- d) Vamos adicionar os hidrogénios. Para tal, seleccionar o no “pull-down” ao lado do botão que diz “Hydrogen” a opção “Add especial” (este botão encontra-se no canto inferior esquerdo da ferramenta de desenho). Carregar em “Hydrogen”, e em seguida no botão “Cln” (no topo da ferramenta). Deverá aparecer a representação SMILES na janela correspondente, copie esta para um ficheiro de texto. Em seguida carregue no botão “Done” da ferramenta de construção da estrutura e depois em “Search”. Deverá encontrar um único composto.
- e) a que família pertence este composto? Qual a sua origem? Qual o seu potencial farmacológico? (Sugestão: analise com atenção a entrada PubChem compound deste composto)
4. Encontre no PubChem todos os inibidores de protease depositados de 2013 até ao presente. Filtre os resultados usando a regra de Lipinski. A Cilastatin é um dos compostos encontrados. Avalie a sua “drug-likeness” usando o site Mprop (<http://molsoft.com/mprop/>). Qual a função deste fármaco?
5. Usando Pubchem Compound (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/>) e responda às seguintes questões sobre o Captopril (CID 44093):
- Qual o tempo de meia vida no organismo ?
  - Porque é que este fármaco não deve ser tomado em conjunto com a aspirina ?
  - Quais são os alvos proteicos relativamente aos quais apresenta actividade ?
  - Quantos ensaios biológicos são listados?
  - Qual é o Ki mínimo listado para o captopril, e em que ensaio ?
  - Quantos inibidores da ACE consegue encontrar no PubChem ?
6. Usando o PubChem, determine qual o IC50 para inibição da ACE do seguinte composto (converta o composto na sua representação SMILES para fazer a pesquisa):



7. Usando a base de dados ChEMBL, identifique os targets da ACE (“angiotensin I converting enzyme”) aprovados para uso terapêutico.
8. Tente encontrar substâncias semelhantes à succinil-L-prolina,



que tenham actividade farmacológica (use o builder do PubChem ) para construir esta molécula).

