

IDENTIFICAÇÃO DOS RESÍDUOS-CHAVE DA PROTEÍNA HUMANA MLST8 INTERAGINDO COM A PROTEÍNA HUMANA MTOR.

XXXVII Encontro de Iniciação Científica

Francisco Lucas Santos de Oliveira, GEANCARLO ZANATTA, Geancarlo Zanatta

A via metabólica PI3K/AKT/mTOR participa de vários processos no organismo, coordenando o metabolismo, crescimento e a sobrevivência celular. Distúrbios nesta via estão associados a diversas patologias, entre elas o câncer. A mTOR (alvo mecanístico da rapamicina) é uma proteína central nesta via, que interage com proteínas parceiras formando dois complexos com distintas funções metabólicas: o complexo mTOR1 (mTORC1) e o complexo mTOR2 (mTORC2). Dentre as proteínas parceiras da mTOR está a mLST8 (mammalian lethal with SEC13 protein 8), a qual é fundamental para a atividade catalítica do complexo. Pesquisas recentes demonstraram a relevância da ligação entre a mTOR e a mLST8 na regulação de alguns tipos de câncer, como câncer de cólon e de próstata. Apesar da importância desta interação, pouco se sabe sobre o mecanismo de interação destas duas proteínas a nível molecular/atômico. Neste trabalho, os dados cristalográficos do complexo mTOR-mLST8 (PDB Id 4JSN) foram analisados através de cálculos quânticos, de forma a identificar os principais resíduos na interface da proteína mLST8 que são responsáveis pela sua interação com a mTOR. Foi aplicado o esquema de fragmentação molecular com caps conjugados (MFCC), seguido de cálculos quânticos da energia de interação, utilizando-se da Teoria do Funcional da Densidade. Todos os resíduos da mLST8 localizados até 8 Å de distância da mTOR foram analisados, totalizando 71 aminoácidos. A energia total de interação calculada foi de aproximadamente -191 kcal/mol, sendo os principais resíduos de interação Tyr20(-23,83 kcal/mol), Tyr222(-18,99 kcal/mol), Lys313(-12,72 Kcal/mol), Ser290(-11,84 Kcal/mol) e Trp272(-12,16 Kcal/mol). Os dados gerados até o momento simbolizam um avanço no entendimento da interação entre estas duas proteínas e servirão de suporte para estudos futuros focando no desenvolvimento racional de moduladores do complexo da mTOR com impacto no tratamento contra o câncer.

Palavras-chave: mLST8. mTOR. Câncer. Interação.