

# BIOINFORMÁTICA ESTRUTURAL APLICADA AO DESENVOLVIMENTO RACIONAL DE MODULADORES DA ATIVIDADE DA PROTEÍNA MTOR

XXXVIII Encontro de Iniciação Científica

Francisco Lucas Santos de Oliveira, Jaqueline Vieira Carletti, Ewerton Ws Caetano, Valder Nogueira Freire, Geancarlo Zanatta

A proteína mTOR (alvo mecanístico da rapamicina) atua em uma importante via metabólica, a via PI3K/AKT/mTOR, esta via desempenha várias atividades no organismo, referente a regulação do ciclo celular, sobrevivência e crescimento celular, proliferação e metabolismo. A desregulação desta via está associada a várias patologias, entre elas a diabetes e o câncer. A mTOR possui papel central nesta via e se apresenta em dois complexos, mTOR1 e mTOR2, os quais desempenham diferentes funções no organismo. Dentre as proteínas que interagem com a mTOR para formar os complexos, encontra-se a proteína mLST8 (do inglês, mammalian lethal with SEC13 protein 8), a qual tem grande importância para a atividade catalítica dos complexos. Dados bibliográficos apontam importância da interação entre essas duas proteínas na sobrevivência de células tumorais presentes no câncer de cólon e de próstata. Neste trabalho, valendo-se da estrutura cristalográfica do complexo mTOR-mLST8 (PDB Id 4JSN), foi estudada a interação entre a mTOR e a mLST8 através da análise do complexo na forma cristalina e após 100 ns de dinâmica molecular. Foi aplicado o método de fragmentação molecular com caps conjugados (MFCC) juntamente com cálculos quânticos no âmbito da Teoria do funcional da Densidade (DFT) para identificar os principais resíduos presentes na interface de ambas as proteínas e envolvidos na estabilidade do complexo. Os resultados obtidos estão sendo utilizados no desenvolvimento racional de novos peptídeos de interferência, os quais serão inicialmente avaliados *in silico* para a identificação de candidatos a serem utilizados nos testes *in vitro*.

Palavras-chave: mTOR. Desenho racional de fármacos. mLST8. Câncer.