

# PROSPECÇÃO DE COMPOSTOS DE ORIGEM VEGETAL COM POTENCIAL ATIVIDADE SELETIVA INIBITÓRIA NA PI3K $\alpha$

## XIII Encontro de Pesquisa e Pós-Graduação

Francisca Joseli Freitas de Sousa, Francisca Fernanda Nunes Azevedo, Francisco Lucas Santos de Oliveira, Jaqueline Vieira Carletti, Geancarlo Zanatta

A enzima fosfatidilinositol 3-quinase alfa (PI3K $\alpha$ ) é responsável por fosforilar o lipídio de membrana PIP2 e gerar o segundo mensageiro, PIP3. A regulação da via sinalizatória da PI3K tem papel central no metabolismo celular, principalmente em processos relacionados à sobrevivência, diferenciação e crescimento celular. A PI3K $\alpha$  é composta por duas subunidades, p110 $\alpha$  e p85 $\alpha$ , sendo a primeira catalítica e a segunda, a subunidade regulatória. Em decorrência da sua relevância metabólica e da alta frequência de mutações associadas a tipos de câncer, a PI3K $\alpha$  é considerada um importante alvo terapêutico. Até o presente momento, somente um inibidor seletivo (Alpelisib) para a isoforma alfa foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). O estudo busca a identificação de compostos candidatos com capacidade de inibição seletiva da PI3K, isoforma alfa. Neste contexto, foi utilizada a técnica de biologia computacional conhecida como triagem virtual em um conjunto de conformações alvo ("ensemble docking"). O conjunto conformacional foi composto pelos dados experimentais cristalográficos 5DXT, 4JPS, 4A55, 3HHM, 5XGH, 4L2Y, 4YKN, obtidos por meio do Protein Data Bank e devidamente protonadas a pH 7,4. A primeira etapa do estudo consistiu na ajuste do protocolo de ancoramento molecular (docking) através da técnica de re-docking, de forma a obter a reprodução do complexo experimental proteína-ligante. Na segunda etapa, o conjunto de conformações selecionado foi usado na triagem virtual juntamente com 1749 compostos de origem vegetal selecionados na base de dados NuBBE. Análises iniciais, indicam a existência de 72 compostos com potencial de interação significativo. Na sequência deste estudo, técnicas de dinâmica molecular serão empregadas para promover o acoplamento induzido nos complexos identificados e avaliar a estabilidade da interação. Os compostos selecionados terão sua atividade citotóxica avaliada em cultivos celulares.

Palavras-chave: PIK3CA. PIK3R1. Câncer. Inibidores.