

PROSPECÇÃO DE INIBIDORES UTILIZANDO A TÉCNICA DE TRIAGEM VIRTUAL COM CONJUNTO CONFORMACIONAL DA PROTEÍNA MTOR

XIII Encontro de Pesquisa e Pós-Graduação

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

A proteína alvo de mecanismo de rapamicina (mTOR) é uma cinase serina/treonina, que desempenha um papel central no catabolismo e anabolismo que determina o destino celular. A desregulação na atividade enzimática da mTOR tem papéis no câncer, obesidade e outras doenças. Apesar da rapamicina e seus derivados serem amplamente utilizados na inibição da hiperatividade da mTOR, sua administração está associada a vários efeitos indesejados. Neste trabalho utilizamos a técnica de triagem virtual com conjunto conformacional (ensemble docking) da proteína alvo para identificar agentes com potencial terapêutico inibitório da mTOR em bases de dados de compostos de origem vegetal. Para realização do ensemble docking as estruturas cristalográficas 5WBU, 5WBY, 4JT6, 4JT5, 4JSX, 4JSN, 4JSP, 4JSV e 3JBZ foram obtidas no Protein Data Bank, protonadas em pH 7.4 e alinhadas em relação ao sítio catalítico. Os parâmetros de simulação foram ajustados através das técnicas de self-docking e cross-docking. Ao total, foram testados 1170 compostos selecionados na plataforma Nubbe. Os melhores resultados foram selecionados com base na energia de interação calculada durante o ancoramento e na rede de interações de cada composto com os aminoácidos do sítio alvo, destacando-se o papel do Trp2239, Met2345 Ile2356, Ile2237 e Leu2185, entre outros. Posteriormente, serão realizadas simulações para avaliar a estabilidade dos compostos selecionados, bem como, cálculos de energia livre através do método de integração termodinâmica. Os resultados encontrados serão utilizados em estudos futuros para guiar o desenho racional de novos agentes terapêuticos. Agradecimentos a Universidade Federal do Ceara e a instituição de fomento CAPES.

Palavras-chave: Câncer. mTOR. Ancoramento molecular. Inibidores.