

APLICAÇÃO DE CÁLCULO QUÂNTICO PARA IDENTIFICAÇÃO DE RESÍDUOS-CHAVE NA INIBIÇÃO SELETIVA DA PI3K-ALFA

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

A proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) compõe a via metabólica PI3K/AKT/mTOR, a qual é responsável por diversas atividades no organismo, como o crescimento, sinalização e manutenção celular. A PI3K está associada a diversas patologias, que incluem o subtipo de linfoma não-Hodgkin (NHL), o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), considerado o subtipo agressivo mais comum. Dessa forma, percebe-se a importância da compreensão das isoformas PI3K α e PI3K δ para a elucidação do papel dessas, quando relacionadas a anomalias malignas. Sobre tal perspectiva, neste trabalho, estudou-se o mecanismo de inibição seletivo da PI3K α e identificou-se resíduos relevantes em tal interação. Foram utilizadas estruturas cristalográficas depositadas no site Protein Data Bank, contendo coordenadas da PI3K α (5DXT) e PI3K δ (5DXU), ambas ligadas ao inibidor seletivo da isoforma alfa (GDC-0326). As estruturas foram submetidas ao método de Fracionamento Molecular com Caps Conjugadas (MFCC) combinado com Cálculos quânticos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Os resultados mostraram os resíduos com maior relevância no complexo PI3K α -GDC-0326, os quais são Ile932 (-9.8 kcal/mol), Ile848 (-4.9 kcal/mol), Met922 (-4.4 kcal/mol), Trp780 (-4.2 kcal/mol), Val850 (-4 kcal/mol), Val851 (-3.6 kcal/mol), Thr856 (0.1 kcal/mol) e Arg770 (0.5 kcal/mol). Para o complexo PI3K δ -GDC-0326, os resíduos foram Ile910 (-8.8 kcal/mol), Val828 (-4.1 kcal/mol), Tyr813 (-4 kcal/mol), Ile825 (-3.8 kcal/mol), Met900 (-3.7 kcal/mol), Met752 (-3.7 kcal/mol), Thr933 (0.2 kcal/mol) e Asn836 (0.2 kcal/mol). Desta forma, os resultados auxiliarão a melhor compreensão dos mecanismos de seletividade de inibidores da proteína PI3K α e contribuirão para estudos futuros com foco na prospecção e desenvolvimento racional de novos inibidores.

Palavras-chave: Fosfatidilinositol 3-quinase. Inibição seletiva. Energia de interação. Cálculo quântico.