

TRATAMENTO DO CÂNCER: DESVENDANDO O MECANISMO DE INTERAÇÃO ENTRE O AGENTE EVEROLIMUS E A MTORC1

II Encontro de Iniciação Acadêmica

Andrezza Nunes Barbosa, Geancarlo Zanatta

Everolimus é um agente terapêutico utilizado no tratamento do câncer que interage com a proteína mTOR, no complexo da mTOR 1 (mTORC1), inibindo a sua atividade e assim modulando várias rotas bioquímicas envolvidas na patogênese. Apesar de este agente ter sido desenvolvido com base na relação estrutura atividade da rapamicina e interagir no mesmo sítio ativo, pouco se sabe a nível atômico sobre a sua interação com os aminoácidos do sítio de ligação e o efeito de mutações. Esse trabalho visa a descrição detalhada da energia de interação entre o agente terapêutico Everolimus e a mTOR através de cálculos clássicos e quânticos. O complexo mTOR-Everolimus foi produzido, *in silico*, através da técnica de ancoramento molecular (docking, no inglês), utilizando-se dados cristalográficos da mTOR (PDB ID 3FAP) e da estrutura química do Everolimus obtida no servidor ZINC (Zinc15.docking). Ao total 90 conformações foram obtidas, e dentre estas, oito foram escolhidas com base nos critérios de melhor energia de interação e inspeção visual. As geometrias dos complexos obtidos serão submetidas a um processo de ajuste conformacional através de dinâmica molecular clássica seguido da análise quântica da energia de ligação. Nesta etapa, a contribuição individual de cada resíduo de aminoácido para a ligação do Everolimus será obtida através do emprego de cálculos quânticos a nível da Teoria do Funcional da Densidade. Os resultados permitirão obter a melhor pose e elucidar o perfil energético do sítio de ligação. Estes dados serão úteis em estudos futuros onde o efeito da presença de mutações será analisado, bem como, auxiliarão no desenvolvimento de compostos derivados ou na identificação de novos agentes com potencial terapêutico.

Palavras-chave: Proteína. Ligante. Docking. Energia.