

INIBIDORES DA VIA PI3K/ mTOR: CARACTERIZAÇÃO POR MODELAGEM MOLECULAR

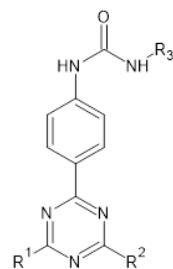
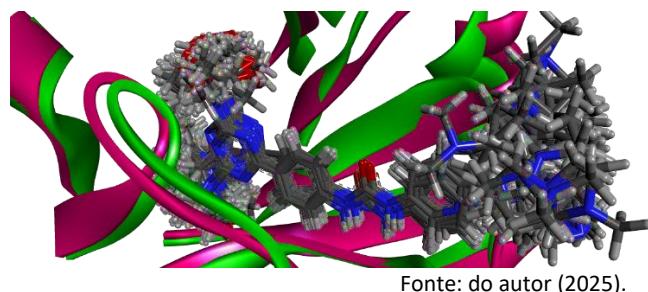
Ana C. G. Oliveira^{1*}, Leticia V. Miranda¹, Elaine F. F. da Cunha¹

¹ Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química/Instituto de ciências naturais, Lavras ,Minas Gerais, Brasil, 37200-900.

*e-mail: ana.oliveira37@estudante.ufla.br

A via de sinalização celular PI3K/mTOR regula processos celulares fundamentais, como o ciclo celular, a sobrevivência e a apoptose, além do metabolismo da glicose e dos lipídeos. A desregulação dessa via está relacionada a diversas patologias, incluindo o câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos¹. No câncer, em particular, a superativação dessa via favorece a proliferação celular descontrolada, a resistência à apoptose e a sobrevivência tumoral². Nesse contexto, a Química Computacional desempenha um papel crucial no desenvolvimento de fármacos, pois permite compreender, prever e otimizar interações entre fármaco e receptor, acelerando o processo de descoberta e reduzindo custos experimentais. Ferramentas como o QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship) são responsáveis por transformar a estrutura de moléculas em valores numéricos que representam características relevantes para prever propriedades físico-químicas, biológicas ou toxicológicas, por meio do que se denomina descritores moleculares. Neste trabalho, foram utilizados descritores que refletem as interações entre fármaco e receptor, obtidos por ancoramento molecular, aplicados a uma série de derivados de triazina, com atividade inibitória (pIC_{50}) tanto para a enzima PI3K α quanto para a mTOR. A partir dos descritores moleculares obtidos — representados pela energia de interação (kcal mol^{-1}) entre os ligantes e os resíduos de aminoácidos do sítio ativo das enzimas — foram realizadas análises de regressão linear múltipla (MLR). Os valores obtidos para os coeficientes de determinação (R^2) e de validação cruzada (Q^2) foram superiores a 0,7 e 0,5, respectivamente, indicando que os modelos desenvolvidos possuem capacidade preditiva. As análises indicaram que substituintes volumosos na posição R3 (Figura 1) favorecem a seletividade para mTOR, enquanto grupos menores em R1 favorecem a seletividade para PI3K α . Com base nesses resultados, cinco compostos protótipos foram propostos.

Figura 1 - Estrutura do sítio ativo das enzimas mTOR (verde) e PI3K α (rosa), com a sobreposição da estrutura dos derivados de triazina investigados.



Agradecimentos: Agradecemos ao CNPq, CAPES e FAPEMIG pelo apoio financeiro.

[1] PENG, Y.; WANG, Y.; ZHOU, C.; MEI, W. et al. Frontiers in oncology, 12, p. 819128, 2022.

[2] DENG, Z.; QING, Q.; HUANG, B. Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology, 2024. Review; Early Access.