

Docagem de Inibidores da Serino Protease do Vírus da Hepatite C

Thaissa R.S. Barros ^{*1,2} (IC), Camilo H.S. Lima ¹ (PG), Gil M. Viana ¹ (PG), Emmerson C.B. Costa ³ (PQ), Amílcar Tanuri ⁴ (PQ), Lúcia C.S. Aguiar ¹ (PQ), Ricardo B. Alencastro ¹ (PQ), Magaly G. Albuquerque ¹ (PQ) * E-mail: thaissabarros@hotmail.com; magaly@iq.ufrj.br

¹ Instituto de Química, UFRJ ² Faculdade de Farmácia, UFRJ ³ IBCCF, UFRJ ⁴ Instituto de Biologia, UFRJ

Palavras-Chave: hepatite, inibidores da serino protease do HCV, modelagem molecular

Introdução

A hepatite C é uma doença contagiosa resultante da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). No mundo, existem 11 tipos de genótipos do HCV. No Brasil, os mais comuns são os tipos 1, 2 e 3. Atualmente, o tratamento contra a hepatite C emprega interferon peguilado (um produto biotecnológico) e ribavirina (um análogo de nucleosídeo), sendo comum a interrupção do tratamento devido aos efeitos colaterais. Este tratamento, apesar de ser inespecífico, é muito eficaz contra os tipos 2 e 3, porém, é pouco eficaz contra o HCV-1. Dessa forma, a inexistência de um tratamento eficaz contra o HCV-1 e o aumento dos prejuízos causados pela doença tem estimulado o desenvolvimento de novos agentes antivirais. Neste sentido, derivados *N*-benzil e *N*-feniltioureas contendo o núcleo 4-amino-7-cloro-quinolina foram sintetizados e testados como potenciais inibidores da protease NS3/4A do HCV, caracterizada pela presença de um resíduo de serina nucleofílico no sítio ativo, que faz parte da tríade catalítica (Ser139-His57-Asp81). ¹ Os compostos **32** e **36** são os mais ativos contra a protease do HCV, enquanto os compostos **34**, **37** e **38** são os menos ativos. ¹ O objetivo deste trabalho é avaliar o modo de ligação destes compostos no sítio ativo da HCV protease por docagem (*docking*) molecular para propor um modelo que possa distinguir entre os compostos mais e menos ativos.

Resultados & Discussão

As estruturas dos compostos foram construídas e otimizadas por mecânica molecular (campo de força MMFF94) no Spartan'10, ² considerando as formas neutra, monoprotionada e diprotionada e os possíveis tautômeros (Figura 1). A estrutura da proteína foi obtida no Protein Data Bank (PDB), sob o código 4A1X. O estudo de docagem foi realizado no Molegro Virtual Docker ³ e as interações ligante-proteína foram analisadas no servidor LPC/CSU. ⁴ Estas foram avaliadas de acordo com a energia Moldock, as interações por ligação hidrogênio (LH) e a conformação.

Os compostos **32** (tautômero A, neutra) e **36** (tautômero A, diprotionada 1) foram os que obtiveram melhor resultado, interagindo com a tríade catalítica e a cavidade S1 por LH, mantendo interações intramoleculares do tipo pi-pi e com energia intramolecular baixa. Não possuem restrição conformacional em relação aos seus respectivos tautômeros B neutro, favorecendo interações

intramoleculares fazendo com que a energia Moldock seja menor.

Os compostos **34**, **37** e **38** (tautômero A, neutra) tiveram resultados de acordo com o esperado, perdendo interação com a tríade catalítica, exceto a **38**.

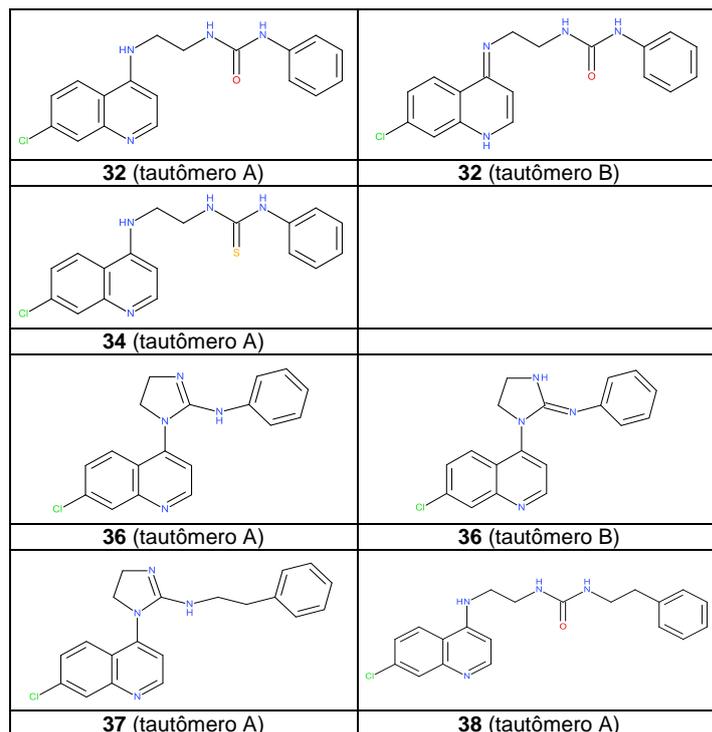


Figura 1. Estruturas dos compostos **32**, **34**, **36**, **37** e **38** testadas contra a protease do HCV. ¹

Conclusões

Neste trabalho, pode-se concluir que os compostos mais ativos foram os que apresentaram melhor resultado no estudo de *docking*, com mais interações por LH com a tríade catalítica do que os menos ativos.

Agradecimentos

CNPq * CAPES * FAPERJ * CNPq-PIBIC-UFRJ

¹ Viana, G.M. (2013) Síntese e Avaliação de Possíveis Candidatos a Inibidores de Proteases. Parte A: Derivados do Ácido Málico. Parte B: Derivados de *N*-benzil e *N*-feniltioureas, Tese de Doutorado. Instituto de Química, UFRJ.

² <http://www.wavefun.com/products/spartan.html/>

³ <http://www.molegro.com/>

⁴ <http://igin.weizmann.ac.il/lpccsu/>