

# Modelagem Molecular de Peptideomiméticos como Potenciais Inibidores da NS2B/NS3 Serino-Protease do Vírus da Dengue-2

Elaine F.F. Cunha<sup>1</sup>(PQ), Magaly G. Albuquerque<sup>2\*</sup>(PQ), Estela M.F. Muri<sup>3</sup>(PQ), Thalita G. Barros<sup>4</sup>(PG), Ricardo Bicca de Alencastro<sup>2</sup>(PQ), Sergio Pinheiro<sup>4</sup>(PQ), Octavio A.C. Antunes<sup>5</sup>(PQ) \*magaly@iq.ufrj.br

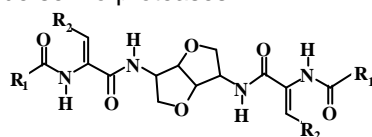
<sup>1)</sup> Dep<sup>o</sup> de Química - Universidade Federal de Lavras (UFLA, Campus Universitário, Lavras, MG) <sup>2)</sup> Lab. Modelagem Molecular (LabMMol) - Instituto de Química - UFRJ <sup>3)</sup> Faculdade de Farmácia - UFF (Santa Rosa, Niterói, RJ) <sup>4)</sup> Instituto de Química - UFF (Campus do Valonguinho, Niterói, RJ) <sup>5)</sup> Lab. de Catálise - Instituto de Química - UFRJ

Palavras-Chave: Dengue, Peptideomiméticos, Serino-Protease, Ancoramento Molecular.

## Introdução

O vírus da Dengue pertence à família *Flaviviridae* e, atualmente, não existe vacina ou quimioterapia eficaz para o tratamento desta doença. Um alvo promissor para o desenvolvimento de fármacos no combate a Dengue é a NS3 serino-protease. Esta enzima, caracterizada pela presença da tríade catalítica His<sup>51</sup>-Asp<sup>75</sup>-Ser<sup>135</sup>, é essencial na replicação e maturação do vírus, e requer, como cofator, a subunidade NS2B.<sup>1,2</sup>

Como parte de um programa antiviral para flaviviruses<sup>1</sup>, estudamos o modo de interação de vinte peptideomiméticos (Figura 1, R<sub>2</sub>=Ar) das séries TRA (R<sub>1</sub>=Ph) e TRB (R<sub>1</sub>=Me) sintetizados como potenciais inibidores de serino-proteases.



**Figura 1.** Estrutura geral dos peptideomiméticos (R<sub>2</sub>=Ar) das séries TRA (R<sub>1</sub>=Ph) e TRB (R<sub>1</sub>=Me).

## Resultados e Discussão

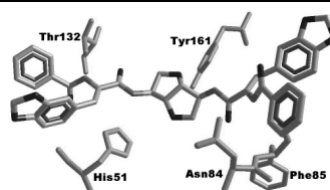
Neste trabalho, selecionamos duas estruturas de NS2B/NS3 serino-proteases disponíveis no *Protein Data Bank* (PDB): (i) uma do vírus da Dengue-2 (2FOM)<sup>3</sup> na forma livre (ii) e a outra do vírus do Nilo Ocidental (*West Nile Virus*, WNV) (2FP7)<sup>3</sup> complexada com o inibidor tetrapeptídico Bz-Nle-Lys-Arg-Arg-H. Substituímos a subunidade NS2B da Dengue pela NS2B do WNV e realizamos as mutações necessárias para que a sequência primária ficasse igual à da NS2B da Dengue. O processo de ancoramento dos vinte complexos ligante-enzima foi realizado usando o programa de *docking* automático *Molegro Virtual Docker* (MVD)<sup>3</sup>.

No estudo da série TRA (R<sub>1</sub>=Ph), todos os derivados apresentam orientações similares no sítio catalítico da protease da Dengue. No estudo da série TRB (R<sub>1</sub>=Me), alguns derivados apresentam orientação, aproximadamente, perpendicular àquela observada para a série TRA, originando dois conjuntos de resultados: um referente aos melhores complexos formados de acordo com a orientação perpendicular (Modo de Ligação 1, ML1) e o outro referente à orientação similar à da série TRA (Modo de Ligação 2, ML2).

Na Tabela 1, são dados os valores de energia de interação total (*MolDockScore*, MDS) dos complexos ligante-enzima. O derivado TR2A, além de apresentar o melhor valor MDS com a NS2B/NS3 serino-protease, também se destaca dos demais ligantes por formar seis interações por ligação hidrogênio (Figura 2): uma interação com cada um dos resíduos His<sup>51</sup> (resíduo catalítico), Asn<sup>84</sup>, Phe<sup>85</sup> e Tyr<sup>161</sup>, e duas com o resíduo Thr<sup>132</sup>.

**Tabela 1.** Energias de interação total (*MolDockScore*, MDS) (*E*<sub>MDS</sub>, kcal/mol) dos melhores complexos ligante-enzima referentes às séries TRA e TRB (Modos de Ligação 1 e 2, ML1 e ML2).

Ligante	<i>E</i> <sub>MDS</sub>	Ligante	ML1 <i>E</i> <sub>MDS</sub>	ML2 <i>E</i> <sub>MDS</sub>
TR1A	-157,15	TR1B	-173,18	<b>-166,74</b>
TR2A	<b>-180,63</b>	TR2B	-126,65	-127,41
TR3A	-152,93	TR3B	-104,82	-112,55
TR4A	-141,85	TR4B	-155,98	-130,62
TR5A	-162,82	TR5B	-109,19	-142,21
TR6A	-76,63	TR6B	-91,24	-71,90
TR7A	-135,43	TR7B	-172,52	-127,83
TR8A	-135,78	TR8B	<b>-174,81</b>	-115,24
TR9A	-134,96	TR9B	-149,95	-120,81
TR10A	-172,03	TR10B	-106,90	-150,74



**Figura 2.** Derivado TR2A no sítio catalítico da protease da Dengue.

## Conclusões

Os peptideomiméticos deste estudo, com destaque para o TR2A, são candidatos promissores para ensaios com a NS2B/NS3 protease do vírus da Dengue-2. Adicionalmente, este estudo serve como base para propor modificações estruturais nas estruturas destes compostos no planejamento de novos agentes antivirais.

## Agradecimentos

\*\*\* CNPq \*\*\* CAPES \*\*\* FAPERJ \*\*\* FAPEMIG \*\*\*

<sup>1</sup> (a) Muri E.M.F.; Gomes-Jr M.; Costa J.S.; Alencar F.L.; Sales-Jr A.; Bastos M.L.; Hernandez-Valdes R.; Albuquerque M.G.; daCunha; E.F.F.; deAlencastro R.B.; Williamson S.; Antunes, O.A.C. **2004** *Amino Acids* 27: 153. (b) Muri E.M.F.; Gomes-Jr M.; Albuquerque M.G.; daCunha E.F.F.; deAlencastro R.B.; Williamson J.S.; Antunes O.A.C. **2005** *Amino Acids* 28: 413.

<sup>2</sup> Erbel P.; Schiering N.; D`Arcy A.; Renatus M.; Kroemer M.; Lim S.P.; Yin Z.; Keller T.H.; Vasudevan S.G.; Hommel U. **2006** *Nat. Struct. Mol. Biol.* 13: 372.

<sup>3</sup> Thomsen R.; Christensen M.H. **2006** *J. Med. Chem.* 49: 3315.