

Estudo teórico das interações entre o ácido chicórico e a HIV-1 integrase

Teodorico C. Ramalho (PQ), Elaine F. F. da Cunha (PQ)* elaine_cunha@dqi.ufla.br.

Laboratório de Química Computacional, Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, Cx Postal 3037, 37200-000, Lavras, MG, Brasil.

Palavras Chave: ácido chicórico, HIV-1 integrase, "molecular docking".

Introdução

O HIV destrói os linfócitos, células responsáveis pela defesa do nosso organismo, tornando a pessoa vulnerável a outras infecções e doenças oportunistas¹. O vírus, como todos os retrovírus, depende da integração de uma cópia de DNA do seu genoma viral na célula hospedeira do cromossomo como parte do seu ciclo de infecção. Várias etapas neste processo de integração são catalisadas pela HIV-1 integrase². O domínio catalítico da integrase é composto por três resíduos, Asp64, Asp116, e Glu152. Além disso, em 2001 um pequeno sítio de ligação foi identificado na interface do dímero da HIV-1 integrase³. Lin e colaboradores⁴ sintetizaram uma série de análogos ao ácido chicórico (Figura 1) com potência inibitória contra a integrase. Então, neste trabalho, estudaremos a relação entre estes análogos e a enzima para entender o modo de interação entre eles.

Resultados e Discussão

Para inserir os compostos (análogos ao ácido chicórico) no sítio ativo da HIV-1 integrase obtida do banco de dados de proteína (Protein Data Bank, código: 1BL3) e observar as interações destes compostos com o sítio ativo, utilizou-se o programa Molegro Virtual Docker.

Existem dois possíveis sítios de interação nesta enzima: o sítio catalítico e o sítio entre o dímero. Os resultados do *docking* estão apresentados na tabela 1. Como pode-se observar, a preferência de interação destes compostos, em ambas estereoquímicas, é no sítio catalítico da HIV-1 integrase, corroborando com dados experimentais⁴. O composto mais potente da série (**24**, Figura 2) também é o que melhor interagiu com a enzima ($\Delta E = -178,25 \text{ kcal.mol}^{-1}$) (Tabela 1). Ele interagiu através de interações eletrostáticas com os três resíduos catalíticos. Além disso, a carbonila de um grupo -OAc coordenou com o cátion Mg^{+2} .

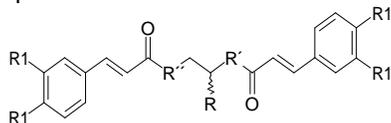


Figura 1. Estrutura geral dos análogos do ácido chicórico. R=CO₂Me ou CO₂H; R'= O ou NH; R''=O ou NH; R1 = OH ou OAc.

33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

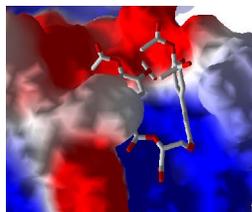


Figura 2. Composto **24** ancorado no sítio ativo da HIV-1 integrase.

Tabela 1. Valores de IC₅₀ exp. da HIV-1 integrase e de energia de interação intermolecular com análogos do ácido chicórico.

	IC ₅₀ (μM) 3'-process.	ΔE (kcal.mol ⁻¹) sítio catalítico	ΔE (kcal.mol ⁻¹) sítio entre o dímero
20-S	2,8	-170,06	-150,59
22-S	10,9	-177,41	-165,60
24-S	2,1	-172,76	-161,09
25-S	4,1	-158,34	-170,40
27-S	4,2	-150,18	-129,12
28-S	3,3	-162,83	-145,71
20-R	2,8	-189,81	-160,75
22-R	10,9	-155,58	-165,13
24-R	2,1	-178,25	-164,72
25-R	4,1	-164,03	-172,35
27-R	4,2	-155,68	-147,15
28-R	3,3	-155,59	-149,75

Conclusões

O estudo de interação entre os análogos do ácido chicórico e a HIV-1 integrase revelou que estes compostos interagem preferencialmente no sítio catalítico e que, a conformação preferencial é aquela onde o anel aromático de uma das extremidades está paralelo ao outro anel da outra extremidade.

Agradecimentos

DQI –UFLA, FAPEMIG, CAPES e CNPq.

¹ GARCIA, M. et al. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.

² BUJIS, C. et al. *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34, 640-655.

³ Marreca, M, L.; Lee, K, W.; Chimirri, A. et al. *Bioph. J.* **2003**, 84, 1450.

⁴ Lin, Z.; Neamati, N.; Zhao, H. et al. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1401.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.