

## Desenho de possíveis inibidores de HIV-1 Nef

Carlos Eduardo M. Salvador (PG)<sup>1\*</sup>, Carlos Kleber Z. Andrade (PQ),<sup>1</sup> João Batista L. Martins (PQ)<sup>2</sup>

Kakadu\_salvador@yahoo.com.br

<sup>1</sup>Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética (LaQMOS), Instituto de Química, Universidade de Brasília

<sup>2</sup>Laboratório de Química Computacional, Instituto de Química, Universidade de Brasília

Palavras Chave: Inibidores de Nef, modulação negativa do CD4.

### Introdução

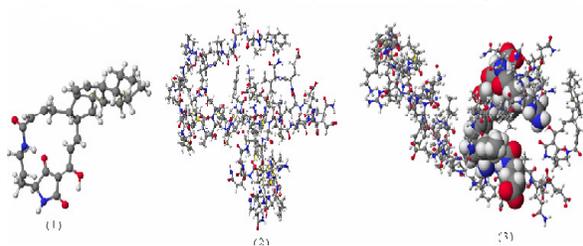
A diminuição da expressão do receptor CD4 na superfície das células infectadas, provocada pela proteína viral Nef, é um dos mais importantes processos durante a infecção pelo vírus da AIDS.<sup>1</sup> A identificação de inibidores desta função de Nef é de grande valia no tratamento da infecção pelo HIV-1.<sup>2</sup>

Para atingir este objetivo, foi realizado o desenho de uma série de possíveis inibidores da degradação de CD4 pela Nef, a partir de estudos de modelagem molecular da proteína Nef e seus domínios catalíticos envolvidos com tal função.

### Resultados e Discussão

Com o conhecimento da estrutura tridimensional da Nef,<sup>3</sup> selecionamos os resíduos e motivos da proteína viral Nef responsáveis pela degradação do CD4.

Foi realizado um estudo de interação entre Nef e os possíveis inibidores, onde as estruturas tridimensionais da Ikarugamicina<sup>4</sup> (única droga com propriedades inibidoras desta função descrita até o momento), bem como os possíveis bloqueadores da degradação do CD4 por Nef, foram otimizadas pelo programa Cache<sup>®</sup> (Figura 1). Para este fim, foi utilizado o método semi-empírico PM3/Mozyme.

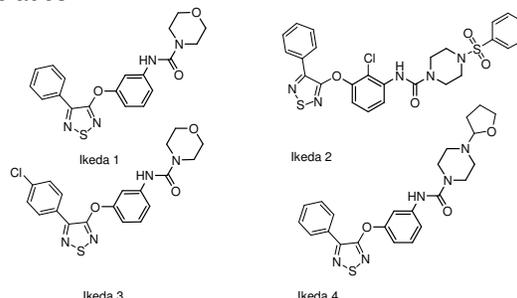


**Figura 1:** (1) Ikarugamicina; (2) Nef; (3) resíduos de interesse da Nef para a degradação do CD4 (em destaque), interagindo com a Ikarugamicina.

Com o intuito de determinar similaridades entre a estrutura química e a atividade biológica, foi determinada a variação de energia de interação, em primeiro lugar entre Nef e a Ikarugamicina, e por fim, entre as moléculas Ikeda (Figura 2).

A variação de energia de interação (Tabela 1) foi calculada com base na equação  $\Delta E = E_{cp} - E_{I(EM + ENef)}$ , onde  $E_{cp}$  corresponde à energia de formação do complexo Nef (somente com os resíduos relacionados com a degradação do CD4) mais o

antagonista.  $E_i$  consiste na energia de formação de Nef mais a energia de formação dos antagonistas isolados.



**Figura 2:** Moléculas Ikeda protótipo para inibidor de Nef.

Uma vez determinado o composto de maior energia de interação (Ikeda 2), foram propostas algumas mudanças estruturais, dando origem a uma segunda e terceira gerações de inibidores de Nef. Estes apresentaram valores de energia de interação três vezes menores que o composto Ikeda 2.

**Tabela 1:** Valores de  $\Delta E$  (kcal/mol) para a Ikarugamicina e os protótipos antagonistas de Nef.

Composto	Complexo	Nef	Molécula	Delta E
Ikarugamicina	-2.536,6781	-2.387,8263	-144,0144	-4,8374
Ikeda 1	-2.618,1487	-2.599,4219	-21,3504	2,6236
Ikeda 2	-2.406,5424	-2.387,8263	-15,9147	-2,8014
Ikeda 3	-2.322,9406	-2.387,8263	65,8321	-0,9464
Ikeda 4	-2.430,9779	-2.387,8263	-44,9847	1,8331

### Conclusões

Os estudos teóricos e a proposta do desenho de novas moléculas inibidoras de Nef por simplificação molecular podem permitir a identificação de inibidores específicos da degradação de CD4, mediada pela proteína Nef do HIV-1. O desenvolvimento de novas terapias e metodologias de síntese de compostos antagonistas de Nef constitui uma nova abordagem terapêutica, altamente específica e que visa a eliminar os efeitos colaterais observados com o coquetel anti-retroviral existente. A síntese dos compostos da terceira geração está sendo realizada em nosso laboratório.

### Agradecimentos

IQ-UnB e CNPq.

<sup>1</sup> Lama, J.; *Curr. HIV Res.* **2003**, *2*, 167.

<sup>2</sup> Arganaraz, E. R.; *J. Biol. Chem.* **2003**, *368*, 33912.

<sup>3</sup> Grzesiek, S.; Stahl, S. J.; Wingfeld, P. T.; Bax, A.; *J. Biochemistry*, **1996**, *35*, 10256.

<sup>4</sup> Greenberg, M. E.; *Embo J.* **1997**, *23*, 6964.