Química

ESTUDOS IN SILICO DE POTENCIAIS INIBIDORES DE PROTEASE DE SARS-COV-2

Henrique Fernandes Silva - 5° módulo de Química (Licenciatura), UFLA, Iniciação Científica CNPq.

Alexandre Alves de Castro - Coorientador DQI, UFLA.

Elaine Fontes Ferreira da Cunha - Orientadora DQI, UFLA. - Orientador(a)

Resumo

Em 2019, na cidade chinesa de Wuhan, surgiram os primeiros casos de mais uma doença caracterizada como uma Síndrome Aguda Respiratória Severa (tradução de Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS). O agente etiológico foi identificado como um novo vírus da família Coronaviridae, foi nomeado como SARS-CoV-2, e a doença de COVID-19 (Coronavirus Disease 19). Na pandemia atual da COVID-19, uma parcela significativa da população foi diagnosticada, de acordo com dados em 15/04/2020, em aproximadamente 2 milhões com taxa de letalidade de cerca de 6%. O estado de alerta dado pela OMS mobilizou grande parte da comunidade científica mundial em torno de um tema único para o desenvolvimento de vacinas e busca por soluções para o tratamento e profilaxia. Dado o recente artigo de Mohamed et al (Mohamed, Ali e Aboulmagd, 2021) que foi publicado pela Royal Society of Chemistry mostra os estudos de pequenas moléculas inibidoras da Mpro do SARS-CoV no intuito de desenvolver novos ligantes. Diversas estratégias foram avaliadas in sílico até que alcançassem esse objetivo. Ancoragem molecular e simulações dinâmicas foram realizadas na Mpro em seu sítio ativo para avaliar os novos ligantes projetados. Os melhores resultados obtidos concluíram que os ligantes “V” com o grupo R=OCH3 e “VI” com o grupo R=Br apresentaram melhor pontuação de ligação versus o ligante cristalizado, sendo esses resultados -6,31 kcal.mol-1 e -6,56 kcal.mol-1 respectivamente. Portanto, seus melhores compostos, ou seja, os que apresentaram boas energias de interação com a Mpro foram utilizados como protótipos na realização deste trabalho, a partir dos quais foram propostas diversas moléculas derivadas, baseada em efeito indutivo, com o objetivo de se analisar a influência de diversos grupos farmacofóricos na afinidade do composto com a Mpro. Os resultados obtidos até o momento evidenciaram uma maior estabilidade, baseado no baixo valor de energia de interação, dos compostos V de Mohamed e o composto III com o grupo R=NH2 que foi proposto, com energia de interação de -138.42 kcal.mol-1 e -135.334 kcal.mol-1 respectivamente. Sendo assim, a ideia da mudança estrutural resultou em uma queda na estabilidade da molécula à medida que se alocasse um grupo retirador de elétrons ou átomo mais eletronegativo no radical R. Em contrapartida, resultaria em maior estabilidade caso houvesse um grupo doador de elétrons no radical R.

Palavras-Chave: Inibidores, SARS-CoV-2, Mpro.
Instituição de Fomento: CNPq

Link do pitch: https://youtu.be/ESVl-6MSnU4