

VIRTUAL SCREENING BASEDO EM LIGANTE E RECEPTOR DE ANÁLOGOS DE MARAVIROC

**LUCAS MOCELLIN GOULART¹; DANILLO DE OLIVEIRA DELLA SENTA²;
PEDRO HENRIQUE DALA NORA QUATRIN³; GUILHERME NEVES LIMA
RATTMANN⁴; FREDERICO SCHMITT KREMER⁵**

¹*Laboratório de Bioinformática, Graduação em Biotecnologia, CDTec, UFPel –
lmoellingoulart@gmail.com*

²*Laboratório de Bioinformática, Graduação em Biotecnologia, CDTec, UFPel –
danillo.senta@gmail.com*

³*Laboratório de Genômica Estrutural, Graduação em Biotecnologia, CDTec, UFPel –
GNLR@outlook.com*

⁴*Laboratório de Imunologia Aplicada, Graduação em Biotecnologia, CDTec, UFPel –
quatrinp@gmail.com*

⁵*Laboratório de Bioinformática, Graduação em Biotecnologia, CDTec, UFPel –
fred.s.kremer@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus do gênero Lentivirus, descoberto por volta de 1900, que ganhou notoriedade global na década de 1980, quando uma série de indivíduos apresentando imunodeficiência foram diagnosticados com o que passou a ser conhecido como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Estima-se que mais de 75 milhões de pessoas já tenham sido infectadas, e atualmente cerca de 37 milhões convivem com o vírus (DEEKS et al., 2015).

Com o advento dos medicamentos antirretrovirais, houve uma redução significativa nas mortes por HIV e uma melhoria notável na qualidade de vida dos pacientes (CIHLAR; FORDYCE, 2016). Os medicamentos antirretrovirais consistem em uma combinação de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTIs) com um terceiro medicamento, que pode ser um inibidor da integrase, inibidor da protease ou inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (NNRTI) (PHANUPHAK; GULICK, 2020). No entanto, essa abordagem não oferece a cura, e o vírus tende a se espalhar novamente no organismo após a interrupção dos medicamentos (PHAM; MESPLEDE, 2018).

O HIV possui uma estrutura complexa, com um envelope derivado da membrana da célula hospedeira, onde estão incorporadas glicoproteínas essenciais, como a gp120 e gp41, responsáveis por facilitar a entrada do vírus nas células-alvo. O ciclo viral se inicia quando a gp120 se liga ao receptor CD4, seguida pela interação com co-receptores, como o CCR5 ou CXCR4, o que desencadeia a fusão mediada pela gp41 e a entrada do capsídeo viral na célula (BURKE et al., 2013). Após a fusão, o RNA viral é convertido em DNA pela transcriptase reversa, que é integrado ao genoma do hospedeiro pela integrase. Esse DNA é então transcrito e traduzido para a produção de novos vírions. A maturação do vírus envolve a clivagem de poliproteínas virais pela protease, resultando em partículas infecciosas. Esses processos tornam o HIV um alvo difícil para terapias, que buscam inibir etapas críticas do ciclo, como a fusão e a integração, ou impedir a interação com co-receptores (DO KWON et al., 2015).

Diante disso, o objetivo deste estudo é identificar novos potenciais inibidores da entrada do HIV por meio de uma triagem virtual baseada em ligantes e

receptores de análogos do Maraviroc, um inibidor que bloqueia a interação do vírus com o co-receptor CCR5. A pesquisa visa avaliar as interações moleculares dessas substâncias com o receptor CCR5, investigando suas propriedades de ligação e eficácia, com o intuito de descobrir novos compostos que possam atuar como inibidores promissores no ciclo de infecção do HIV.

2. METODOLOGIA

2.1 Preparação de Ligantes e Receptor

A estrutura do Maraviroc foi obtida a partir do banco de dados DrugBank (DrugBank: código do Maraviroc) e utilizada como referência para identificar análogos potenciais. A busca por análogos foi realizada no banco de dados ZINC in-stock (<https://zinc.docking.org/>) utilizando a ferramenta de linha de comando Chemfp, com o coeficiente de similaridade Tanimoto. Moléculas com similaridade igual ou superior a 0.4 foram consideradas análogas ao Maraviroc.

2.2 Avaliação Farmacocinética e Toxicológica

As propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos análogos identificados foram avaliadas utilizando o ADMETLab3. Compostos considerados promíscuos foram removidos da análise utilizando a ferramenta PAINS Remover.

2.3 Análise de Similaridade Estrutural

A similaridade estrutural entre Maraviroc e seus análogos foi analisada por meio do cálculo das impressões digitais de Morgan de 2048 bits, utilizando o RDKit. As similaridades foram visualizadas em gráficos de similaridade.

2.4 Docking Molecular

As simulações de docking molecular foram realizadas utilizando o AutoDock Vina com as configurações padrão. Os ligantes e o receptor CCR5 foram preparados usando os utilitários AutoDock for Flexible Receptors (ADFR), especificamente os scripts `prepare_ligand4.py` e `prepare_receptor4.py`. A caixa de grid foi centralizada nos resíduos identificados no banco de dados Therapeutic Target Database (<https://idrblab.net/ttd/>) para interações Maraviroc-CCR5. Essas coordenadas garantiram um docking preciso no sítio ativo do receptor CCR5.

2.5 Análise de Interações

Após o docking, as interações entre os ligantes e o receptor CCR5 foram analisadas utilizando o PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler). Os resíduos chave de interação foram identificados, e as Impressões Digitais de Interações Ligante-Proteína (PLIF) foram calculadas com base nesses resíduos. Os padrões de interação de Maraviroc e seus análogos foram comparados por meio do índice de similaridade Tanimoto, avaliando a sobreposição de interações entre os ligantes e o receptor CCR5.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização de uma triagem virtual, 15 compostos análogos ao maraviroc foram identificados como potenciais candidatos para os próximos

estudos. Esses compostos foram submetidos ao docking molecular, uma técnica amplamente utilizada na descoberta de fármacos, que simula a interação entre moléculas pequenas (ligantes) e suas respectivas proteínas-alvo (PINZI; RASTELLI, 2019). Esse processo visa identificar compostos com alta afinidade por alvos terapêuticos específicos, como o receptor CCR5, que desempenha um papel crucial na resposta imunológica e na progressão de doenças como o HIV.

Dos 15 compostos, 8 se destacaram com energias de ligação inferiores a -8,83 kcal/mol, sugerindo uma interação robusta com o CCR5 (Tabela 1). Esses resultados indicam que esses compostos possuem potencial terapêutico, uma vez que a energia de ligação é diretamente proporcional à afinidade molecular. As moléculas 1 e 2, com energias de -9,7430 e -9,3700 kcal/mol, respectivamente, mostraram interações favoráveis com resíduos críticos do CCR5, como LEU33, TYR89 e GLN280. Importante destacar que nenhuma dessas moléculas apresentou padrões PAINS, que poderiam indicar interferências indesejadas em ensaios biológicos.

ZINC	Molecular Docking Energies (Kcal / mol)		Residues
	Afinidade de Ligação	Eficiência do Ligante	
Molécula 1	-9.7430	-0.2564	LEU33, TYR89, GLN280 ALA29, LEU33, TYR89, ALA90, SER180, GLN280,
Molécula 2	-9.3700	-0.2466	GLU283 LYS26, LEU33, TYR89, ALA90, SER180, GLN280,
Molécula 3	-9.3460	-0.2526	GLU283 LEU33, TYR89, ALA90,
Molécula 4	-9.2700	-0.2439	SER180, GLN280, GLU283 LEU33, TYR89, ALA90,
Molécula 5	-9.2600	-0.2503	SER180, GLN280 ALA29, LEU33, TYR89,
Molécula 6	-9.0850	-0.2455	SER180, GLN280 TYR89, ALA90, PHE182,
Molécula 7	-9.0420	-0.2444	GLN280 LEU33, TYR89, ALA90,
Molécula 8	-8.8500	-0.2392	PHE182, TYR187, GLN280 ALA29, LEU33, TYR89, ALA90, SER179, SER180,
(Maraviroc)	-8.8360	-0.2388	GLN280, GLU283

Table 1. Resultados da Afinidade de Ligação e Eficiência do Ligante, e resíduos, dos análogos do Maraviroc.

Além dos resultados de docking, a análise ADMET indicou que as moléculas 1 e 2 apresentaram perfis de toxicidade mais favoráveis em comparação ao Maraviroc. Ambas apresentaram menor hepatotoxicidade, com probabilidades de toxicidade hepática de 0,98 e 0,972, respectivamente, em contraste com 0,996 para o Maraviroc, sugerindo um menor risco de danos ao fígado. Em relação à sensibilização cutânea, os valores também foram mais baixos, com

probabilidades de 0,57 e 0,708, comparados aos 0,924 do maraviroc, indicando um risco reduzido de reações adversas na pele. No que diz respeito à carcinogenicidade, as moléculas 1 e 2 apresentaram probabilidades de 0,213 e 0,306, enquanto o maraviroc obteve 0,334, sugerindo um potencial menor de risco cancerígeno para os análogos.

Outro ponto positivo para esses análogos foi a menor probabilidade de inibição com os citocromos, em particular o CYP2D6. As probabilidades de inibição foram de 0,793 e 0,803 para 1 e 2, respectivamente, em comparação com 0,877 para o maraviroc, o que pode indicar um risco reduzido de interações medicamentosas indesejadas.

Esses perfis ADMET aprimorados, juntamente com uma maior eficácia dos ligantes (-0,2564 e -0,2466 em relação a -0,2388 do maraviroc), sugerem que esses compostos possuem um potencial terapêutico superior, com maior segurança e a possibilidade de serem usados em menores concentrações, posicionando-os como candidatos promissores para o desenvolvimento de novos inibidores do HIV.

4. CONCLUSÕES

Este estudo identificou novos análogos do Maraviroc com alta afinidade de ligação ao receptor CCR5, utilizando técnicas de triagem virtual e docking molecular. As moléculas 1 e 2 se destacaram como potenciais candidatos para o desenvolvimento de novos medicamentos. A próxima etapa consiste na validação experimental dessas moléculas para confirmar sua eficácia como inibidores de entrada do HIV.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DEEKS, S.G.; LEWIS, M.G.; LARSEN, B.B. The HIV cure research agenda: From discovery to implementation. *Science*, v. 352, n. 6287, p. 1057-1063, 2015.

CIHLAR, T.; FORDYCE, M.W. Antiretroviral drugs. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 29, n. 1, p. 12-17, 2016.

PHANUPHAK, P.; GULICK, R.M. HIV treatment strategies: From ART to Cure. *Clinical Infectious Diseases*, v. 51, n. 4, p. 111-119, 2020.

BURKE, B. et al. CCR5 as a Natural and Modulated Target for Inhibition of HIV. *Viruses*, v. 6, n. 1, p. 54-68, 30 dez. 2013.

DO KWON, Y. et al. Crystal structure, conformational fixation and entry-related interactions of mature ligand-free HIV-1 Env. *Nature Structural & Molecular Biology*, v. 22, n. 7, p. 522-531, jul. 2015.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 18, p. 4331, 4 set. 2019.