

AVALIAÇÃO IN SILICO DE DERIVADO DO GENIPOSÍDEO COMO INIBIDOR DA TMPRSS2 CONTRA SARS-COV-2

BEZERRA, Nilton Fabris^{1,2}; ROCHA, Ayumi Minori¹; XIMENES, Juliana de Araújo¹; BRANCO, Carlos Henrique Lamego Guimarães^{1,2}; DA SILVA, Rhanna Victória Amaral¹; SIMPLICIO, Fernanda Guilhon¹

¹ Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

² Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV)

E-mail: jr_fabris@live.com

RESUMO

Apesar dos avanços no controle da COVID-19 nos últimos anos, o vírus SARS-CoV-2 continua sendo objeto de estudo devido à possibilidade de novas variantes. A serina protease transmembrana do tipo II (TMPRSS2), enzima presente na célula hospedeira, permanece como um alvo molecular relevante por sua participação essencial no processo de entrada viral. Dentro do campo da química farmacêutica, a inibição dessa protease pode se destacar como uma estratégia promissora no desenvolvimento de novos fármacos direcionados. Este estudo teve como objetivo propor e analisar in silico um derivado do geniposídeo como potencial inibidor da TMPRSS2, avaliando sua interação com o sítio ativo da enzima e comparando sua afinidade de ligação com a de fármacos sintéticos conhecidos. Trata-se de um estudo experimental, quantitativo, do tipo in silico, que utilizou docking molecular para avaliar a interação entre TMPRSS2 e diferentes ligantes. As estruturas dos ligantes (camostato, nafamostato e geniposídeo) foram obtidas do PubChem. Um derivado do geniposídeo foi desenvolvido no ChemSketch. As moléculas foram otimizadas e submetidas ao docking molecular no AutoDockTools, com foco nos resíduos catalíticos His296, Asp345 e Ser441. As interações e energias de ligação foram analisadas no BIOVIA Discovery Studio. O composto desenvolvido apresentou a menor energia de ligação (-8.1 kcal/mol), indicando maior afinidade pela TMPRSS2, em comparação ao geniposídeo (-6.4 kcal/mol) e aos fármacos sintéticos camostato (-6.5 kcal/mol) e nafamostato (-7.6 kcal/mol). O geniposídeo e o derivado desenvolvido neste estudo interagiram com dois resíduos da tríade (His296 e Ser441). O camostato não interagiu com a tríade catalítica e o nafamostato se ligou apenas à um aminoácido (Ser441). Além disso, o derivado demonstrou propriedades físico-químicas favoráveis, sendo moderadamente hidrossolúvel e lipofílico. O derivado apresentou elevada afinidade pela TMPRSS2, estabelecendo interações com dois resíduos da tríade catalítica (His296 e Ser441), o que indica um potencial efeito inibitório. Em contraste com as demais moléculas avaliadas, que não interagiram simultaneamente com esses resíduos, o derivado mostrou maior estabilidade no sítio ativo da enzima. Esses achados indicam que o derivado é um forte candidato a inibidor da TMPRSS2, ressaltando a eficiência da abordagem in silico na descoberta de novos fármacos.

Palavras-chave: Química farmacêutica; Docking Molecular; Desenho Computadorizado de Medicamentos; Desenvolvimento de medicamentos.