



Data do relatório: 20/02/2022

RELATÓRIO EXECUTIVO DO PROJETO

Nome do projeto	Prospecção de moléculas inibitórias das proteases quimi tripsina-like protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro), com atividade antiviral contra o Sars-Cov2			
Partícipe(s)	FAPDF, FINATEC, UnB			
Coordenador	ZABELA MARQUES DOURADO BASTOS	Instrumento jurídico	TOA nº 00193-00000529/2020-29	Nº SEI
Demandante(s)	FAPDF	Vigência do projeto	12 Meses	
Valor do projeto	R\$ 390.000,00	Data assinatura	31/07/2020	(previsão) 10/03/2022

RESUMO DO PROJETO

Objeto	Expressar e purificar as proteases quimi tripsinalike protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro), bem como realizar a prospecção de moléculas inibitórias (naturais e/ou sintéticas) para as referidas proteases e avaliar a atividade antiviral dos compostos com melhores atividades inibitórias.
Metas	M1- Produção das enzimas recombinantes M2- Ensaios de inibição enzimática e caracterização dos inibidores para os ensaios M3- Ensaios antivirais

Indicadores de Desempenho (KPIs)

	NOK	ATENÇÃO	OK
Orçamento			
Cronograma		X	
Governança			X
Escopo			X
Qualidade			X
Riscos			X
Comunicação			X

Principais etapas programadas	Data Prevista	Estágio atual	Status
Etapa 1: síntese de plasmídeos contendo o gene Mpro ou PLPro (Meta 1).	10/11/20	Os plasmídeos foram entregues no dia 22/01/2021, porém, após os primeiros teste, constatamos que um deles apresentou erro na síntese. A empresa já enviou o plasmídeo mas ainda não recebemos no laboratório.	Concluído
Etapa 2: obtenção de moléculas (óleos essenciais, moléculas oriundas da quimioteca do Museu Nacional de História Natural de Paris e moléculas resultantes de triagem virtual) para avaliar o potencial inibitório das protease PLPro e Mpro.	30/01/21	Óleos essenciais a serem adquiridos já foram escolhidos, bem como os inibidores (controle) das duas proteases. Os substratos das proteases Mpro e PL-pro também já foram selecionados.	Concluído
Etapa 3: expressão e purificação das enzimas recombinantes (Meta 1)	20/07/21	essa etapa foi iniciada, mas devido ao problema com um plasmídeo, somente o estudo da Mpro está em andamento. Estamos com dificuldades técnicas de obter a proteína recombinante da Mpro, por isso estamos padronizando a expressão, o que está atrasando o	em desenvolvimento

Etapa 4. triagem dos compostos fornecidos pela biblioteca de compostos do MNHN e óleos essenciais pelos ensaios de inibição enzimática (Meta 2). Triagem computacional (virtual screening) das proteases com base nessa referida biblioteca.	10/08/21	Triagem experimental será iniciada após a etapa 3. Etapa de triagem computacional já iniciada: 1) catalogação das estruturas químicas dos compostos da biblioteca do MNHN; 2) preparação dos compostos, para realização dos cálculos de docking molecular 3) análise e seleção das estruturas 3D e conformações das enzimas Mpro e PLpro disponíveis no Protein Data Bank.	em desenvolvimento
Etapa 5. Determinar o valor da concentração capaz de inibir 50% da atividade enzimática (IC50) dos compostos mais promissores provenientes da etapa de triagem; (Meta 2)	20/11/21	Triagem experimental será iniciada após a etapa 3.	em desenvolvimento
Etapa 6: Realizar a caracterização bioquímica dos melhores inibidores (Meta 2)	15/01/22	será iniciada após a etapa 5	Não iniciado
Etapa 7: - Realizar ensaios antivirais dos compostos com melhores atividade inibitórias (Meta 3).	15/02/22	será iniciada após a etapa 6	Não iniciado

Pontos de atenção	Nível risco	Resolução / Providência	Responsável

--	--	--

PRINCIPAIS AÇÕES REALIZADAS (PERÍODO ANTERIOR)	jan/22
---	--------

Iniciamos a triagem virtual da Mpro (com as 5 estruturas 3D de Mpro selecionadas previamente) contra a biblioteca de compostos do Museu de Paris. Houve um atraso na obtenção desses resultados, devido a um problema relacionado ao nobreak do computador que estava rodando a triagem, que devido ao período de chuvas queimou. O nobreak foi trocado e a triagem foi reiniciada hoje (21/02/22). Testamos o servidor DINC para realizar o ensemble docking da PLpro contra biblioteca do Museu de Paris, mas o servidor não funcionou. Enviamos email para os desenvolvedores, mas ainda não obtivemos resposta.

PRINCIPAIS AÇÕES PLANEJADAS (PRÓXIMO PERÍODO)	fev/22
--	--------

As próximas etapas serão: 1) finalização dos dockings de ativos e inativos da Mpro contra todas as 5 estrutura e cálculo das métricas de validação do docking; 2) aplicação de outros filtros computacionais para triagem de compostos da biblioteca do Museu de Paris contra Mpro e análise dos resultados e priorização de compostos; 3) triagem virtual da biblioteca ChemDiv contra PLpro.

INFORMAÇÕES RELEVANTES PARA STAKEHOLDERS

