



a do relatório: 20/05/2022

RELATÓRIO EXECUTIVO DO PROJETO

Prospecção de moléculas inibitórias das proteases quimiotripsina-like protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro), com atividade antiviral contra o				
Participante(s)	FAPDF, FINATEC, UnB			
Coordenador	IZABELA 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 10/09/2021

RESUMO DO PROJETO	
Objeto	Expressar e purificar as proteases quimiotripsinalike 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 Desemp		
	NOK	ATENÇÃO
Orçamento		
Programa		X
Governança		
Escopo		
Tempo		
Qualidade		
Transparência		

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	concluída	Concluído
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.	10/05/22	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. Triagem de 40 compostos em cooperação já realizada para PLPro	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)	10/06/21	Triagem iniciada com determinação de IC50.	em desenvolvimento
Etapa 6: Realizar a caracterização bioquímica dos melhores inibidores (Meta 2)	01/07/22	Iniciada para 1 composto	em desenvolvimento
Etapa 7: - Realizar ensaios antivirais dos compostos com melhores atividade inibitórias (Meta 3).	01/08/22	será iniciada após a etapa 6	Não iniciado

Pontos de atenção	Nível risco	Resolução / Providência	Responsável

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

Iniciamos os dockings da biblioteca comercial ChemDiv (focada em proteases) contra Mpro. Conclusão da expressão e purificação das recombinantes, bem como padronização experimental para a PLPro e em andamento para a Mpro. Iniciamos a triagem experimental de compostos oriundos de colaboração com outros grupos. 40 compostos foram testados (IC50) e estamos em fase de determinação de Ki de 1 composto.

PRINCIPAIS AÇÕES PLANEJADAS (PRÓXIMO PERÍODO)

mai/22

As próximas etapas serão: 1) análise dos resultados de docking da ChemDiv x Mpro (comparação com inibidores de Mpro, agrupamento por similaridade química, inspeção v poses), 2) realização da triagem virtual da biblioteca comercial ChemDiv contra PLpro. Triagem de compostos para PLPro.

INFORMAÇÕES RELEVANTES PARA STAKEHOLDERS