



Data do relatório: 20/04/2022

## RELATÓRIO EXECUTIVO DO PROJETO

Nome do projeto	Prospecção de moléculas inibitórias das proteases quimiotripsina-like protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro), com atividade antiviral contra Cov2			
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 quimiotripsina-like 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		
Cronograma		X
Governança		
Escopo		
Time		
Processos		
Comunicação		

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	etapa concluída para PLPro e em fase de andamento para Mpro	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	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)	10/06/21	Triagem experimental será iniciada após a etapa 3.	em desenvolvimento
Etapa 6: Realizar a caracterização bioquímica dos melhores inibidores (Meta 2)	01/07/22	será iniciada após a etapa 5	Não iniciado
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)

abr/22

Realizamos dockings de inibidores de Mpro (reportados na literatura) contra a proteína Mpro utilizando o programa Glide. Além disso, geramos uma base de dados de decoys (inativos), a partir das estruturas dos ativos, e realizamos os dockings também. A partir desses resultados, foi possível validar o protocolo de docking, calculando a de validação do protocolo: fator de enriquecimento de 6.9%, BEDROC 0.78, AUC 0.82 para os top 10% compostos da lista. A partir dessa validação, foi possível determinar 10% compostos da biblioteca de triagem fornecem os melhores resultados.

PRINCIPAIS AÇÕES PLANEJADAS (PRÓXIMO PERÍODO)

abr/22

As próximas etapas serão: 1) realização da triagem virtual da biblioteca comercial ChemDiv contra Plpro; 2) realização da triagem virtual da biblioteca comercial ChemDiv contra Mpro.

INFORMAÇÕES RELEVANTES PARA STAKEHOLDERS