

ANÁLISE CONFORMACIONAL DO OSELTAMIVIR ATRAVÉS DO MÉTODO CONFLEX E MONTE CARLO E SUAS IMPLICAÇÕES NO RECEPTOR NEURAMINIDASE DO VÍRUS H1N1

Carine Sampaio Santana¹; Elisângela Santos¹; Laís Cardoso Almeida²; Franco Henrique Andrade Leite³

O oseltamivir é um fármaco antiviral que inibe a neuraminidase sendo eficaz no tratamento da infecção por vírus influenza A e B. Seu mecanismo de ação ocorre através da interação do seu grupo carboxilato com a neuraminidase resultando em agregação viral na superfície celular e redução da disseminação do vírus no trato respiratório. A análise conformacional consiste no estudo das possíveis variantes da flexibilidade de moléculas orgânicas no intuito de entender as interações fármaco-receptor. O presente trabalho realizou uma análise conformacional do oseltamivir utilizando duas ferramentas de busca conformacional, Conflex e Monte Carlo, com o objetivo de comparar estas metodologias para rotinas de estudos de modelagem molecular e entender qual a relação estrutural desse ligante no receptor neuraminidase do vírus H1N1. Para a execução do referido trabalho foi utilizado computador com processador *dual-core* no ambiente *Windows*. Uma busca exaustiva pelo mínimo global na superfície de energia potencial foi realizado para o oseltamivir, pela rotina do CONFLEX implementado no pacote BioMedCache 6.1.12.34 e pelo método Monte Carlo com o campo de força MMFF94 implementado no pacote TITAN. No CONFLEX foi feita uma busca conformacional com um limite de busca de 5%, utilizando o método MM3. Com o método Monte Carlo foi feita uma análise conformacional com o campo de força MMFF94, no qual ele lista os 100 melhores confôrmeros com os respectivos valores de energia. De acordo com a literatura as estruturas que contém sistemas com um grande número de cadeias laterais estruturalmente flexíveis apresentam uma melhor resposta ao Método Monte Carlo quando comparados ao Conflex/MM3. Dessa forma, devido a estrutura do oseltamivir ser parcialmente flexível, o método de busca que obteve menor energia foi o método Monte Carlo, porém o tempo computacional foi maior. O valor de *Root Mean Square* (RMS) para o método Monte Carlo entre a estrutura final e o ligante do PDB foi maior, o que pode implicar em uma possível diminuição de atividade antiviral devido ao posicionamento dos grupos carboxilatos e sua interação com aminoácidos específicos no receptor neuraminidase do vírus H1N1. De um modo geral sistemas cíclicos, conjugados ou pequenas moléculas respondem melhor quando tratado pelo método de busca Conflex/MM3. Em

¹Aluna de Bacharelado em Farmácia, Faculdade Maria Milza, Bolsista PROINC do Projeto Identificação Racional de Novos Fármacos obtidos de fontes naturais por Modelagem Molecular. carinesamp@gmail.com.

²Aluna de Bacharelado em Farmácia, Faculdade Maria Milza, Bolsista Voluntária do Projeto Identificação Racional de Novos Fármacos obtidos de fontes naturais por Modelagem Molecular.

³Orientador, Docente do curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade Maria Milza.

oposição, moléculas que possuem cadeia laterais grandes e/ou ausência de sistemas cíclicos tendem a ter melhor resposta quando tratados por Monte Carlo, com o campo de força MMFF94.

Palavras-chave: Oseltamivir; Conflex; Monte Carlo.