



MAPEAMENTO DE SÍTIOS DE LIGAÇÃO DO SAL IMIDAZÓLICO $C_{16}BnImCl$ NA ONCOPROTEÍNA E6 DO HPV16

Leonardo da S. Bittencourt^{1,2,3}, Clarissa M. L. Schrekker^{1,2}, Rodrigo Webber⁴, Marília F. Calmon⁵, Paula Rahal⁵, Fatima M. Bento², Marcelo L. Lamers¹, Henri S. Schrekker⁴

¹Laboratório de Migração Celular, Departamento de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e Ambiental, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Escola Estadual de Educação Profissional em Saúde no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Secretaria de Educação do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴Laboratório de Processos Tecnológicos e Catálise, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", São José do Rio Preto, SP, Brasil.

lsbittencourt@hotmail.com

Palavras-Chave: HPV16, Oncoproteína E6, Docking molecular

Introdução

O papilomavírus humano do tipo 16 (HPV16) é um dos principais agentes etiológicos de neoplasias anogenitais e de orofaringe. A persistência da infecção está associada à expressão contínua das oncoproteínas virais E6 e E7, que interferem em mecanismos essenciais de controle do ciclo celular, apoptose e estabilidade genômica. A oncoproteína E6 desempenha papel central nesse processo ao recrutar a ligase de ubiquitina E6AP, favorecendo a degradação proteossomal do supressor tumoral p53. Assim, a E6 constitui um alvo molecular relevante para a investigação de estratégias capazes de interferir na oncogênese associada ao HPV16.

Apesar dos avanços na prevenção e no tratamento das neoplasias HPV-associadas, ainda são limitadas as estratégias terapêuticas direcionadas especificamente às oncoproteínas virais. Nesse contexto, ferramentas computacionais, como o mapeamento de cavidades e o docking molecular, permitem identificar sítios de ligação e investigar a interação de pequenas moléculas com regiões potencialmente relevantes para as interações proteína-proteína envolvidas na atividade oncogênica da E6.

Entre os compostos bioativos de interesse destacam-se os sais imidazólicos anfífilos, cujas propriedades físico-químicas podem ser moduladas pela natureza dos substituintes ligados ao núcleo imidazólico e do contraíon. O cloreto de 1-hexadecil-3-benzilimidazólio ($C_{16}BnImCl$) apresenta uma estrutura anfífila constituída por uma porção catiônica e uma cadeia alifática de 16 carbonos, possibilitando diferentes tipos de interação com ambientes proteicos de características polares e hidrofóbicas. A investigação computacional dessas interações pode contribuir para identificar possíveis alvos moleculares e orientar estudos experimentais subsequentes.



Diante disso, o objetivo deste trabalho foi mapear e caracterizar os bolsões de ligação associados à oncoproteína E6 do HPV16 em diferentes contextos estruturais (PDB IDs 4GIZ, 1C4Z e 4XR8) e avaliar, por docking molecular, o perfil de ancoramento do $C_{16}BnImCl$ nesses sítios. Essa abordagem busca fornecer uma base estrutural para investigar a possível interação do composto com regiões relacionadas às funções oncogênicas da E6.

Material e Métodos

O estudo *in silico* foi conduzido em etapas sequenciais de preparação dos alvos macromoleculares, identificação e caracterização dos sítios de ligação, preparação do ligante e simulações de docking molecular. As estruturas tridimensionais relacionadas à oncoproteína E6 do HPV16 foram obtidas do Protein Data Bank (PDB), utilizando-se os sistemas identificados pelos PDB IDs 4GIZ, 1C4Z e 4XR8. As estruturas foram preparadas mediante remoção de moléculas de água, íons e heteroátomos não relevantes para as simulações, seguida pela adição de átomos de hidrogênio e atribuição dos estados de protonação considerando pH 7,4.

A identificação e caracterização das cavidades superficiais foram realizadas na plataforma ProteinsPlus, utilizando a ferramenta DoGSiteScorer. Para cada estrutura, foram considerados os seis bolsões preditos de maior interesse (Pockets 0–5), caracterizados quanto a parâmetros geométricos e físico-químicos, incluindo volume ($\text{\AA}^3$), área superficial ($\text{\AA}^2$), composição dos resíduos, hidrofobicidade e métricas de *druggability* (Drug Score e Simple Score).

A estrutura tridimensional do $C_{16}BnImCl$ foi preparada no UCSF Chimera. A geometria molecular foi submetida à minimização de energia empregando 100 etapas de steepest descent, seguidas de 100 etapas de conjugate gradient. Os parâmetros moleculares foram atribuídos utilizando o General AMBER Force Field (GAFF), e as cargas atômicas parciais foram calculadas pela rotina ANTECHAMBER empregando o método AM1-BCC.

As simulações de docking molecular foram realizadas na plataforma DockThor para os Pockets 0–5 identificados nas estruturas 4GIZ, 1C4Z e 4XR8. As caixas de busca (grid boxes) foram centralizadas nas coordenadas de cada bolsão e ajustadas em cada eixo para dimensões entre 25 e 30 $\text{\AA}$, de modo a abranger as respectivas cavidades. As poses obtidas foram avaliadas a partir dos escores de docking e dos componentes energéticos fornecidos pela plataforma, incluindo as contribuições de van der Waals e eletrostática. Os resultados foram comparados entre os diferentes bolsões e contextos estruturais da E6 para identificar os sítios com perfil de ancoramento mais favorável para o $C_{16}BnImCl$.

Resultados e Discussão

O mapeamento realizado pelo DoGSiteScorer revelou diferenças expressivas nas características geométricas e físico-químicas dos bolsões preditos entre as estruturas avaliadas (PDB IDs 4GIZ, 1C4Z e 4XR8) (**Tabela 1**). Essas diferenças foram acompanhadas por variações nas métricas de *druggability* e no perfil de ancoramento do $C_{16}BnImCl$, indicando que o contexto estrutural da E6 influencia as características dos sítios potencialmente acessíveis ao ligante.

Tabela 1. Parâmetros geométricos e métricas de *druggability* dos bolsões preditos (Pockets 0–5) nas estruturas avaliadas (PDB IDs: 4GIZ, 1C4Z e 4XR8).



PDB ID	Pocket	Volume (Å ³)	Área superficial (Å ²)	Drug Score	Simple Score
4GIZ	0	547.72	774.69	0.76	0.34
	1	506.41	606.97	0.71	0.32
	2	450.99	592.63	0.63	0.23
	3	450.79	603.42	0.61	0.23
	4	447.56	547.81	0.73	0.23
	5	437.08	598.77	0.79	0.2
1C4Z	0	1768.86	1977.47	0.80	0.61
	1	1212.2	1591.66	0.80	0.61
	2	1137.53	1420.34	0.81	0.63
	3	753.26	791.17	0.82	0.50
	4	618.31	661.29	0.82	0.36
	5	579.73	787.5	0.76	0.41
4XR8	0	3332.67	3048.87	0.81	0.59
	1	3090.73	3090.58	0.81	0.60
	2	665.69	616.84	0.81	0.42
	3	586.08	652.34	0.74	0.42
	4	459.32	560.51	0.71	0.27
	5	444.64	497.38	0.7	0.26

Caracterização geométrica e druggability dos bolsões preditos: Na estrutura 4GIZ, os volumes dos bolsões variaram de 437,08 a 547,72 Å³, com Drug Scores entre 0,61 e 0,79. O Pocket 0 apresentou o maior volume (547,72 Å³) e área superficial (774,69 Å²), enquanto o Pocket 5 apresentou o maior Drug Score (0,79). A composição dos sítios revelou proporções relevantes de resíduos apolares e polares, compatíveis com microambientes capazes de estabelecer diferentes tipos de interação com ligantes anfífilos.

Nos sistemas 1C4Z e 4XR8 foram identificadas cavidades de maior dimensão. Em 1C4Z, o Pocket 0 apresentou volume de 1768,86 Å³ e área superficial de 1977,47 Å², enquanto em 4XR8 o Pocket 0 atingiu 3332,67 Å³ e 3048,87 Å², respectivamente. Os maiores Drug Scores observados em 1C4Z alcançaram 0,82, enquanto em 4XR8 chegaram a 0,81.

Em conjunto, esses resultados indicam que os diferentes contextos estruturais associados à E6 apresentam alterações substanciais na geometria e nas propriedades dos bolsões preditos. A presença de cavidades maiores nos sistemas complexados amplia as superfícies potencialmente disponíveis para o reconhecimento molecular, embora a relevância funcional desses sítios dependa de sua localização em relação às interfaces proteína–proteína envolvidas nas interações da E6.

A análise das propriedades físico-químicas dos bolsões de 4GIZ revelou a coexistência de resíduos apolares e polares, cujas proporções variaram de 0,33 a 0,44 e de 0,31 a 0,48,

respectivamente (**Tabela 2** e **Figura 1**). O Pocket 0 destacou-se pelo maior número de centros de interação hidrofóbica (33), além de apresentar 40 aceptores e 18 doadores de ligação de hidrogênio. Esse perfil físico-químico evidencia a presença de ambientes com características hidrofóbicas e polares, potencialmente compatíveis com o reconhecimento de ligantes anfifílicos como o C₁₆BnImCl.

Tabela 2. Descritores físico-químicos dos bolsões preditos na estrutura 4GIZ da E6 do HPV16.

Descritor	Pocket 0	Pocket 1	Pocket 2	Pocket 3	Pocket 4	Pocket 5
Doadores de ligação de H	18	13	15	14	15	16
Aceptores de ligação de H	40	30	46	46	34	40
Centros de interação hidrofóbica	33	29	22	22	19	17
Razão de hidrofobicidade	0.36	0.40	0.27	0.27	0.28	0.23
Resíduos apolares	0.38	0.33	0.37	0.36	0.38	0.44
Resíduos polares	0.34	0.38	0.48	0.48	0.31	0.41
Resíduos positivos	0.17	0.19	0.07	0.08	0.19	0.09
Resíduos negativos	0.10	0.10	0.07	0.08	0.12	0.06
Total de resíduos	29	19	27	25	26	32

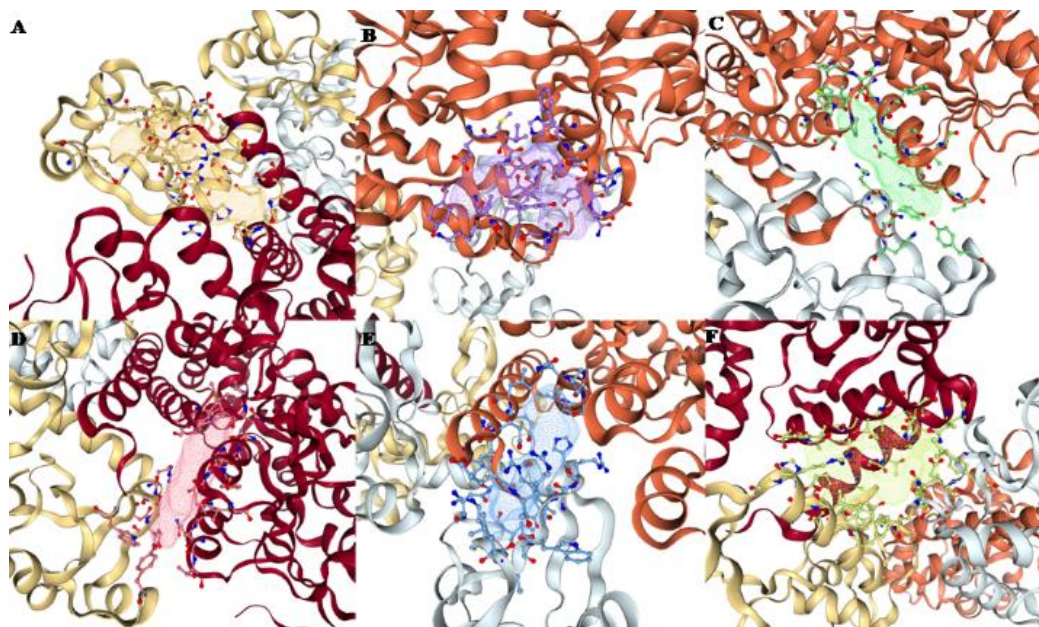


Figura 1. Representação tridimensional dos bolsões preditos na estrutura da E6 do HPV16 (PDB ID: 4GIZ) pelo DoGSiteScorer. (A) Pocket 0 (amarelo); (B) Pocket 1 (roxo); (C) Pocket 2 (verde); (D) Pocket 3 (rosa); (E) Pocket 4 (azul); (F) Pocket 5 (verde-limão). A proteína é representada em fita (*ribbon*), os bolsões em malha (*mesh*) e os resíduos associados às cavidades em bastões (*sticks*).

Em comparação à estrutura 4GIZ, o sistema 1C4Z apresentou bolsões de maiores dimensões e métricas de druggability favoráveis (**Tabela 1**). O Bolsão 0 destacou-se pelo maior volume (1768,86 Å³) e área superficial (1977,47 Å²), com Drug Score de 0,80 e Simple Score de 0,61. A caracterização físico-química desse e dos demais bolsões é apresentada na **Tabela 3**, enquanto sua distribuição espacial na estrutura 1C4Z é ilustrada na **Figura 2**.

Tabela 3. Descritores físico-químicos dos bolsões preditos no sistema 1C4Z.

Descritor	Bolsão 0	Bolsão 1	Bolsão 2	Bolsão 3	Bolsão 4	Bolsão 5
Doadores de ligação H	40	37	32	14	16	16
Aceptores de ligação H	108	92	62	42	40	30
Centros de interação hidrofóbica	69	58	55	37	21	41
Razão de hidrofobicidade	0.32	0.31	0.37	0.40	0.27	0.47
Resíduos apolares	0.38	0.36	0.37	0.43	0.34	0.36
Resíduos polares	0.30	0.34	0.27	0.35	0.41	0.23
Resíduos positivos	0.20	0.19	0.21	0.11	0.14	0.23
Resíduos negativos	0.12	0.10	0.15	0.11	0.10	0.18
Total de resíduos	76	58	52	37	29	22

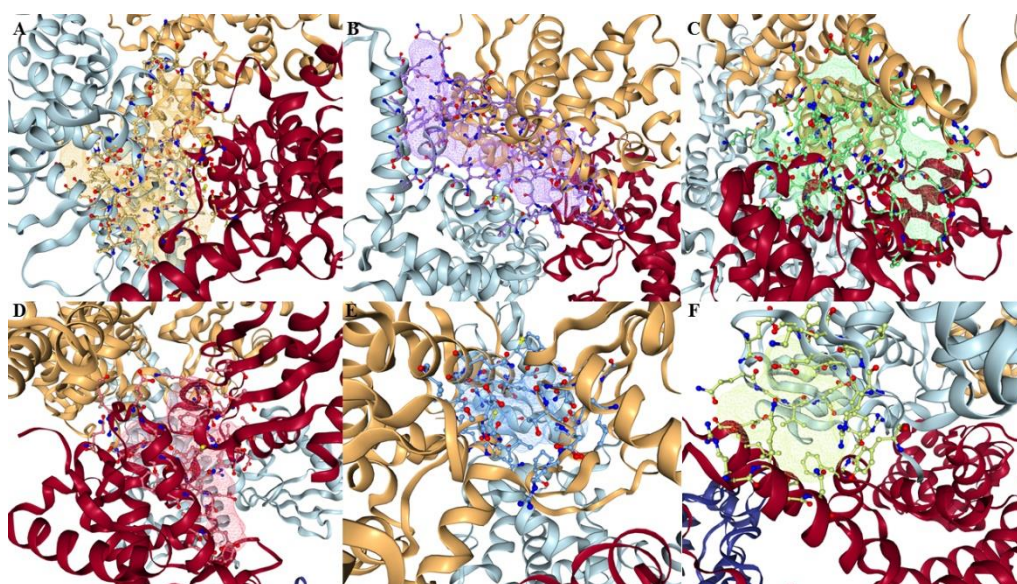


Figura 2. Representação tridimensional dos bolsões preditos no sistema PDB ID 1C4Z pelo DoGSiteScorer. (A) Bolsão 0 (amarelo); (B) Bolsão 1 (roxo); (C) Bolsão 2 (verde); (D) Bolsão 3 (rosa); (E) Bolsão 4 (azul); (F) Bolsão 5 (verde-limão). A estrutura macromolecular é representada em fita (*ribbon*), os bolsões em malha (*mesh*) e os resíduos associados às cavidades em bastões (*sticks*).

No sistema 4XR8, foram identificados bolsões de grandes dimensões, destacando-se o Bolsão 0, com volume de 3332,67 Å³ e área superficial de 3048,87 Å² (**Tabela 1**). Esse sítio apresentou ainda 104 centros de interação hidrofóbica e foi constituído por 125 resíduos, evidenciando uma cavidade extensa e com características físico-químicas diversificadas (**Tabela 4**). A distribuição espacial dos bolsões na estrutura 4XR8 é apresentada na **Figura 3**.

Tabela 4. Descritores físico-químicos dos bolsões preditos no complexo E6/E6AP/p53 do HPV16 (PDB ID: 4XR8).

Descritor	Bolsão 0	Bolsão 1	Bolsão 2	Bolsão 3	Bolsão 4	Bolsão 5
Doadores de ligação H	88	75	17	13	10	9
Aceptores de ligação H	208	202	31	29	34	30
Centros de interação hidrofóbica	104	117	27	41	24	22
Razão de hidrofobicidade	0.26	0.30	0.36	0.49	0.35	0.36
Resíduos apolares	0.39	0.40	0.44	0.36	0.35	0.38
Resíduos polares	0.39	0.38	0.22	0.28	0.43	0.43
Resíduos positivos	0.13	0.12	0.11	0.12	0.13	0.10
Resíduos negativos	0.09	0.10	0.22	0.24	0.09	0.10
Total de resíduos	125	123	27	25	23	21

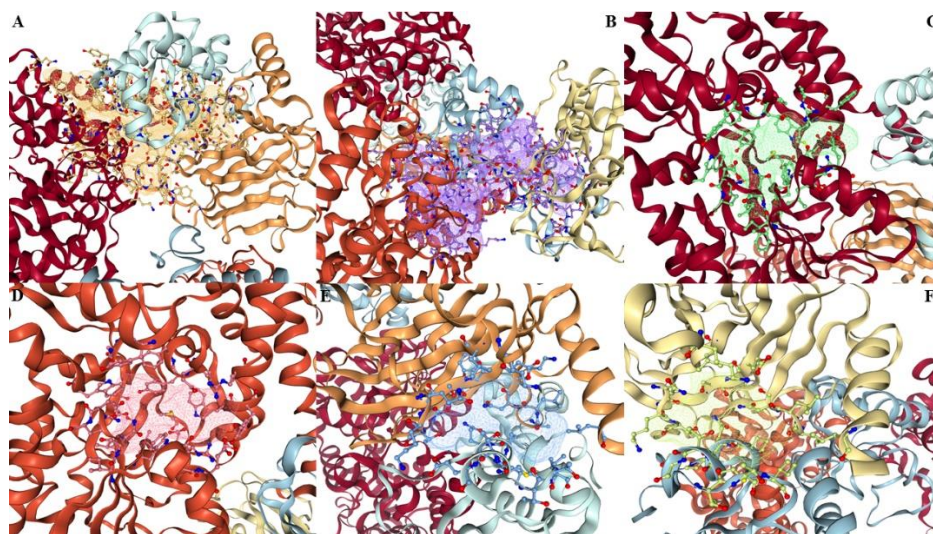


Figura 3. Representação tridimensional dos bolsões preditos no complexo E6/E6AP/p53 do HPV16 (PDB ID: 4XR8) pelo DoGSiteScorer. (A) Bolsão 0 (amarelo); (B) Bolsão 1 (roxo); (C) Bolsão 2 (verde); (D) Bolsão 3 (rosa); (E) Bolsão 4 (azul); (F) Bolsão 5 (verde-limão). A estrutura macromolecular é representada em fita (*ribbon*), os bolsões em malha (*mesh*) e os resíduos associados às cavidades em bastões (*sticks*).

Os sistemas 1C4Z e 4XR8 apresentaram bolsões de maiores dimensões e, em vários sítios, Drug Scores $\geq 0,80$, indicando características estruturais favoráveis ao reconhecimento molecular. A presença de cavidades extensas nesses sistemas é particularmente relevante para a investigação de sítios localizados em interfaces proteína–proteína (PPI), que podem constituir regiões passíveis de modulação por pequenas moléculas. Nesse contexto, a combinação de regiões hidrofóbicas e polares observada nos bolsões preditos sugere microambientes potencialmente compatíveis com ligantes anfífilos, como o C₁₆BnImCl, cuja cadeia alifática e porção catiônica podem favorecer diferentes modalidades de interação. Entretanto, a possível relevância funcional desses sítios depende de sua localização em relação às interfaces envolvendo E6, E6AP e p53 e deve ser avaliada em conjunto com os resultados de docking molecular.

Perfil de ancoramento molecular do C₁₆BnImCl na E6 isolada (PDB ID: 4GIZ): As simulações de docking molecular do C₁₆BnImCl na proteína E6 isolada (PDB ID: 4GIZ), realizadas na plataforma DockThor (Guedes et al., 2024), revelaram escores de ancoramento favoráveis nos seis bolsões avaliados, variando de $-9,092$ kcal/mol no Bolsão 1 a $-10,606$ kcal/mol no Bolsão 3 (Tabela 5 e Figura 4). O Bolsão 3 apresentou, portanto, o score mais favorável entre os sítios avaliados nessa estrutura, seguido pelo Bolsão 0 ($-10,365$ kcal/mol).

Os ensaios de ancoramento molecular do C₁₆BnImCl na forma isolada da proteína E6 (PDB ID: 4GIZ), conduzidos na plataforma DockThor (Guedes et al., 2024), demonstraram elevadas afinidades de ligação, com pontuações de energia livre (ΔG) variando de $-9,092$ kcal/mol (bolsão 1) a $-10,606$ kcal/mol (bolsão 3) (Tabela 5 e figura 4).

Tabela 5. Parâmetros de ancoramento molecular do C₁₆BnImCl nos bolsões preditos da E6 do



HPV16 (PDB ID: 4GIZ).

Bolsão	Centro da Grade (Å)			Tamanho da grade (Å)			DockT Score (kcal/mol)	Energia total (kcal/mol)	van der Waals (kcal/mol)	Eletrostática (kcal/mol)
	X	Y	Z	X	Y	Z				
0	5.08	50.64	33.66	30	30	30	-10.365	-38.307	-35.657	1.433
1	-29.96	54.07	-3.97	30	30	30	-9.092	-42.667	-23.537	1.306
2	-33.32	69.23	6.69	30	30	30	-9.415	-36.144	-25.218	-5.731
3	6.52	41.53	36.39	28	28	28	-10.606	-25.054	-36.245	-7.241
4	-30.00	66.49	15.34	25	25	25	-9.704	-43.386	-28.622	-2.407
5	-12.10	46.98	30.38	25	25	25	-9.242	-6.843	-24.740	0.203

A análise dos resultados de docking mostrou que o Bolsão 3 apresentou o score de ancoramento mais favorável ($-10,606$ kcal/mol), seguido pelo Bolsão 0 ($-10,365$ kcal/mol) (**Tabela 5**). Esses resultados indicam maior favorabilidade relativa das poses obtidas nesses sítios dentro do protocolo de docking empregado, sem constituir, isoladamente, uma medida quantitativa de afinidade de ligação.

A análise dos componentes energéticos revelou contribuições expressivas de van der Waals nos sítios de melhor desempenho. No Bolsão 3, essa contribuição foi de $-36,245$ kcal/mol, enquanto no Bolsão 0 atingiu $-35,657$ kcal/mol. Esse perfil é compatível com a natureza anfifílica do $C_{16}BnImCl$ e com a presença de regiões hidrofóbicas nos bolsões da E6 (**Tabela 2**), sugerindo participação relevante de contatos apolares no ancoramento predito da cadeia hexadecila.

As contribuições eletrostáticas variaram entre os bolsões, sendo favoráveis nos Bolsões 3 e 2, com valores de $-7,241$ e $-5,731$ kcal/mol, respectivamente (**Tabela 5**). A presença de resíduos carregados positiva e negativamente nos sítios preditos (**Tabela 2**) indica a possibilidade de interações eletrostáticas envolvendo a porção imidazólica catiônica do $C_{16}BnImCl$. Entretanto, a atribuição dessas contribuições a resíduos específicos requer a análise direta das poses e das distâncias de interação ligante-proteína.

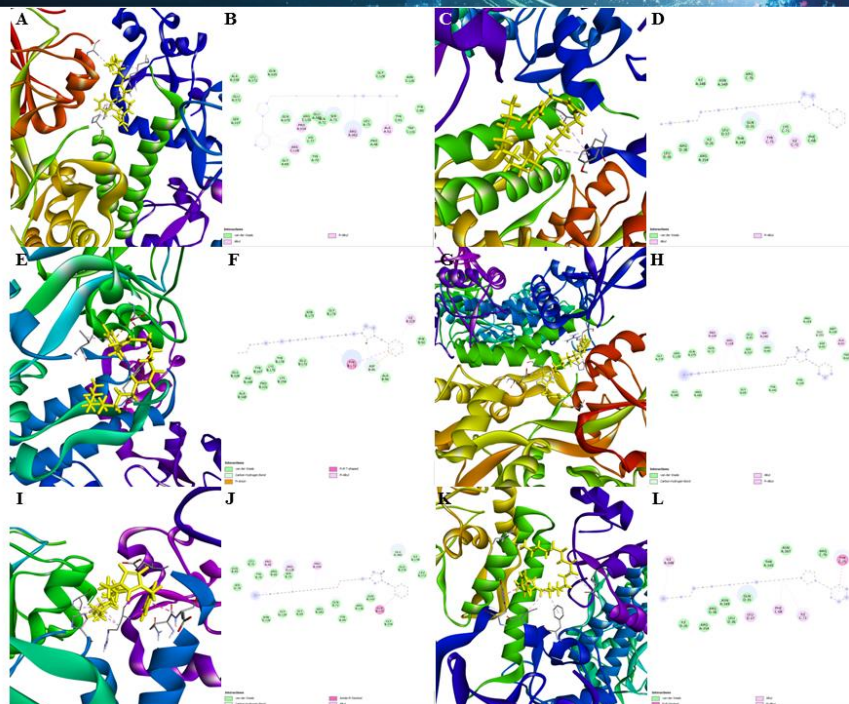


Figura 4. Interações do $C_{16}BnImCl$ com os bolsões preditos na E6 do HPV16 (PDB ID: 4GIZ). Representações tridimensionais (à esquerda de cada par) das poses de ancoramento do $C_{16}BnImCl$ nos bolsões avaliados e diagramas bidimensionais (à direita) das principais interações ligante–proteína identificadas. (A, B) Bolsão 0; (C, D) Bolsão 1; (E, F) Bolsão 2; (G, H) Bolsão 3; (I, J) Bolsão 4; (K, L) Bolsão 5.

Os escores favoráveis observados para a E6 isolada são consistentes com o interesse crescente na identificação de pequenas moléculas capazes de interagir com sítios funcionalmente relevantes dessa oncoproteína. Estudos recentes, como os de Hidayatullah et al. (2025) e Kumar (2024), têm explorado computacionalmente ligantes direcionados à E6 como potenciais moduladores de suas interações proteína–proteína. Particularmente relevante é a interface de reconhecimento do motivo LXXLL da E6AP, cuja ligação à E6 favorece a formação de uma conformação competente para o recrutamento subsequente de p53. Nesse contexto, a ocupação de regiões envolvidas nessa interface constitui uma estratégia potencial para interferir na formação do complexo E6/E6AP e, conseqüentemente, no recrutamento e degradação de p53.

Comportamento do $C_{16}BnImCl$ nos sistemas 1C4Z e 4XR8: A avaliação do $C_{16}BnImCl$ nos sistemas 1C4Z e 4XR8 revelou a manutenção de escores de ancoramento favoráveis, com variações entre os diferentes bolsões avaliados (**Tabelas 6 e 7**). No sistema 1C4Z, o Bolsão 1 apresentou o score mais favorável (–10,504 kcal/mol), seguido pelos Bolsões 4 (–10,322 kcal/mol), 0 (–10,284 kcal/mol) e 3 (–10,116 kcal/mol) (**Tabela 6**). Esses resultados indicam que diferentes sítios do sistema 1C4Z apresentam condições favoráveis ao ancoramento predito do $C_{16}BnImCl$.

As contribuições de van der Waals permaneceram expressivas, atingindo –36,125 kcal/mol no Bolsão 1 e –35,327 kcal/mol no Bolsão 3 (**Tabela 6**), reforçando a possível relevância dos

contatos hidrofóbicos para o ancoramento do ligante. A análise das poses de docking (**Figura 5**), em conjunto com as características físico-químicas dos bolsões (**Tabela 3**), permite avaliar como a cadeia hexadecila e a porção imidazólica do C₁₆BnImCl se acomodam nos diferentes microambientes estruturais.

Tabela 6. Parâmetros de ancoramento molecular do C₁₆BnImCl nos bolsões preditos do complexo E6AP–UBCH7 (PDB ID: 1C4Z).

Bolsão	Centro da grade (Å)			Dimensões da grade (Å)			DockT Score (kcal/mol)	Energia total (kcal/mol)	van der Waals (kcal/mol)	Eletrostática (kcal/mol)
	X	Y	Z	X	Y	Z				
0	83.49	11.05	82.56	30	30	30	-10.284	-3.333	-34.371	-1.192
1	79.36	41.70	84.73	30	30	30	-10.504	-5.948	-36.125	-2.913
2	70.57	25.70	50.53	30	30	30	-9.569	-0.862	-26.850	-4.894
3	65.92	12.16	58.62	28	28	28	-10.116	-2.211	-35.327	-3.486
4	65.32	38.94	83.26	25	25	25	-10.322	-5.043	-34.817	-0764
5	94.99	-1.46	85.90	25	25	25	-9.306	-2.525	-24.317	-5.060

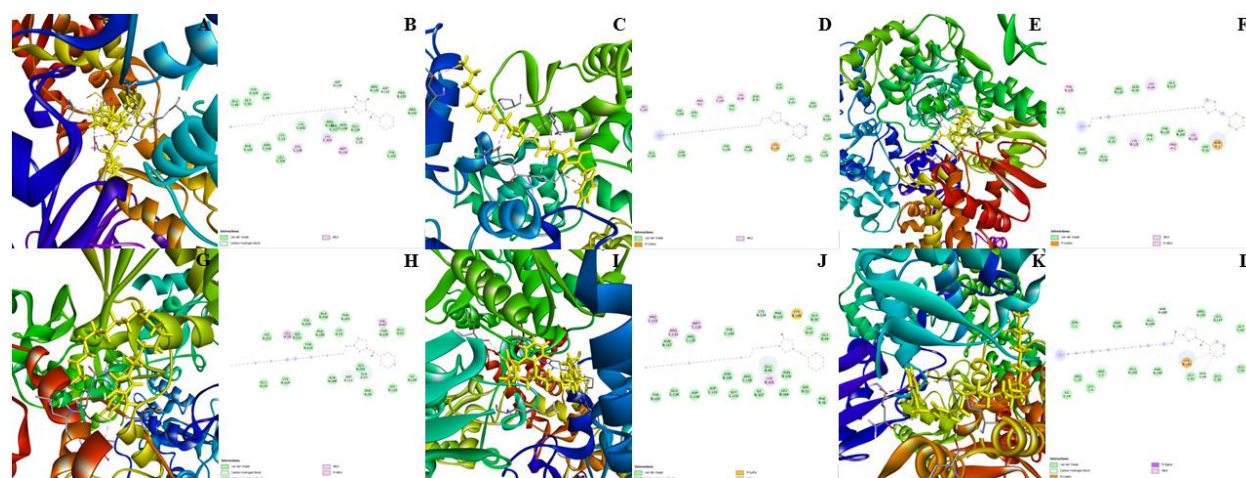


Figura 5. Interações do C₁₆BnImCl com os bolsões preditos no complexo E6AP–UBCH7 (PDB ID: 1C4Z). Representações tridimensionais (à esquerda de cada par) das poses de ancoramento do C₁₆BnImCl nos bolsões avaliados e diagramas bidimensionais (à direita) das principais interações ligante–proteína identificadas. (A, B) Bolsão 0; (C, D) Bolsão 1; (E, F) Bolsão 2; (G, H) Bolsão 3; (I, J) Bolsão 4; (K, L) Bolsão 5.

No complexo ternário E6/E6AP/p53 (PDB ID: 4XR8), o C₁₆BnImCl apresentou os maiores valores absolutos de afinidade observados em todo o estudo (**Tabela 7** e **Figura 6**). O bolsão 3 registrou uma energia livre de ligação de $\Delta G = -10,990$ kcal/mol, culminando em uma constante de dissociação subnanomolar de $K_d \approx 0,00879$ μ M. Este sítio foi caracterizado por uma energia de van der Waals extremamente intensa de $-40,782$ kcal/mol e uma energia total de interação de $-8,178$ kcal/mol. O bolsão 2 em 4XR8 também exibiu notável afinidade ($\Delta = -10,475$ kcal/mol; $K_d \approx 0,0210$ μ M), acompanhado por uma expressiva contribuição eletrostática de $-5,525$ kcal/mol.

Tabela 7. Parâmetros de ancoramento molecular do C₁₆BnImCl nos bolsões preditos do complexo E6/E6AP/p53 do HPV16 (PDB ID: 4XR8).



Bolsão	Centro da grade (Å)			Dimensões da grade (Å)			DockT Score (kcal/mol)	Energia total (kcal/mol)	van der Waals (kcal/mol)	Eletrostática (kcal/mol)
	X	Y	Z	X	Y	Z				
0	-49.77	-15.54	-16.47	30	30	30	-9.915	-0.035	-30.847	-1.269
1	-56.96	-46.89	-49.76	30	30	30	-9.963	-1.586	-31.468	-0.460
2	-27.12	-24.17	-13.68	30	30	30	-10.475	-3.586	-35.335	-5.525
3	-62.49	-57.37	-30.78	28	28	28	-10.990	-8.178	-40.782	-2.725
4	-73.24	-8.09	-17.86	25	25	25	-9.724	-2.954	-28.512	-3.935
5	-55.94	-39.72	-75.13	25	25	25	-10.134	-1.640	-32.844	-1.720

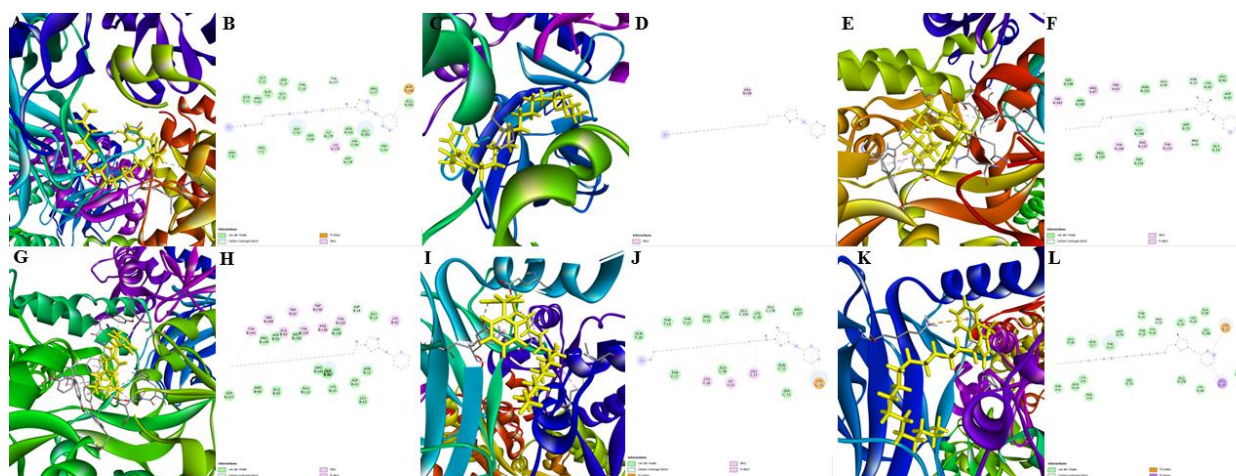


Figura 6. Interações do C₁₆BnImCl com os bolsões preditos no complexo E6/E6AP/p53 do HPV16 (PDB ID: 4XR8). Representações tridimensionais (à esquerda de cada par) das poses de ancoramento do C₁₆BnImCl nos bolsões avaliados e diagramas bidimensionais (à direita) das principais interações ligante-proteína identificadas. (A, B) Bolsão 0; (C, D) Bolsão 1; (E, F) Bolsão 2; (G, H) Bolsão 3; (I, J) Bolsão 4; (K, L) Bolsão 5.

A manutenção de escores favoráveis de ancoramento no complexo E6/E6AP/p53 (PDB ID: 4XR8) indica que o C₁₆BnImCl pode ser acomodado em cavidades acessíveis mesmo nesse contexto macromolecular. Particularmente, os Bolsões 2 e 3 apresentaram os escores mais favoráveis, com diferentes contribuições de interações eletrostáticas e de van der Waals (**Tabela 7** e **Figura 6**). Esses resultados ampliam a hipótese de que sais imidazólicos anfílicos possam interagir com diferentes regiões do sistema associado à atividade oncogênica da E6. Entretanto, a possível interferência dessas interações na formação ou estabilidade do complexo E6/E6AP/p53 e, conseqüentemente, na degradação de p53 requer validação por análises estruturais e funcionais adicionais.

Conclusões

O mapeamento estrutural realizado pelo DoGSiteScorer identificou bolsões com características geométricas e físico-químicas favoráveis à acomodação de pequenas moléculas nos sistemas avaliados. As simulações de docking indicaram que o C₁₆BnImCl apresenta escores de ancoramento favoráveis na E6 isolada do HPV16 (PDB ID: 4GIZ) e no complexo E6/E6AP/p53 (PDB ID: 4XR8), com contribuição expressiva de interações de van der Waals nos sítios de melhor desempenho. No complexo 4XR8, o Bolsão 3 destacou-se pelo



score mais favorável ($-10,990$ kcal/mol), associado à maior razão de hidrofobicidade entre os sítios desse sistema e à contribuição de van der Waals de maior magnitude, perfil compatível com a natureza anfifílica do $C_{16}BnImCl$.

Os resultados obtidos para o complexo E6AP-UBCH7 (PDB ID: 1C4Z) demonstraram adicionalmente a capacidade de ancoramento predito do $C_{16}BnImCl$ em sítios associados à E6AP, embora o significado funcional dessas interações necessite de investigação específica. Em conjunto, os dados fornecem evidências computacionais de que o $C_{16}BnImCl$ pode interagir favoravelmente com diferentes microambientes estruturais relacionados ao eixo molecular envolvido na atividade oncogênica da E6. Esses achados sustentam a realização de estudos adicionais para determinar se as interações preditas podem interferir funcionalmente na formação ou estabilidade do complexo E6/E6AP/p53 e, consequentemente, na regulação de p53.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo apoio à pesquisa e pela concessão de bolsas.

Referências

- GUEDES IA; DA SILVA PMM; GAGLEIGO M et. al. *DockThor-VS: A Free Platform for Receptor-Ligand Virtual Screening*. **Journal of Molecular Biology**. 2024, 168548. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2024.168548>.
- KUMAR A. Human papillomavirus-16 E6-positive cervical cancer attenuated by potent 2-(4-biphenyl)-N-(1-ethyl-4-piperidinyl) acetamide second-generation analogs with improved binding affinity. **Biotechnol. Appl. Biochem.** 71(6), 1428–1439, 2024. <https://doi.org/10.1002/bab.2639>.
- HIDAYATULLAH A; WIDIASTUTI D; PUTRA WE; RIFA'I M; HEIKAL MF; SUSTIPRIJATNO. Virtual Screening, Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation of Bioactive Compounds from Various Indonesian Medicinal Plants as Potential Inhibitors of Human Papillomavirus Type 16 E6 Protein in Cervical Cancer Development. **Trop. Life Sci. Res.** 36(1), 1–24, 2025. <https://doi.org/10.21315/tlsr2025.36.1.1>.
- CHAWAPUN P; KHAMTO N; UTAMA K; SIRIPHONG S; DECHSUPA N; KANTAPAN J; MEERAK J; MEEPOWPAN P; SANGTHONG P. Synthesis and biological evaluation of imidazolium conjugated with dimethylcardamonin (DMC) as a novel potential agent against MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells. **Biomed. Pharmacother.** 178, 117249, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117249>.
- ABBAS G; BOKHARI TH; IQBAL MA; REHMAN S; ALI A. Mechano-synthesis and



computational studies of new imidazole-based selenium adducts as potential anticancer agents against human prostate and cervical cancer. **Future Med. Chem.** 18(9), 1059–1069, 2026. <https://doi.org/10.1080/17568919.2026.2648984>.

TRAN DN; HOANG TTH; NANDANWAR S; HO VTTX; PHAM VT; VU HD; NGUYEN XH; NGUYEN HT; NGUYEN TV; NGUYEN TKV; TRAN DL; PARK M; LEE S; PHAM TC. Dual anticancer and antibacterial activity of fluorescent naphthoimidazolium salts. **RSC Adv.** 13(51), 36430–36438, 2023. <https://doi.org/10.1039/d3ra06555c>.