

DESIGN *in silico* DE PEPTÍDEOS ORGANOCALCOGÊNICOS NA BUSCA POR INIBIDORES DA MPRO DO SARS-COV-2

FREITAS, K. V. E.¹, CORREA, R. C.², CAMARGO, L. S.³, NOGARA, P. A.⁴

¹ Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil –
kaylanefreitas.bg029@academico.ifsul.edu.br

² Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil –
rodrigocorrea.bg030@academico.ifsul.edu.br

³ Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil – leandrocamargo@ifsul.edu.br

⁴ Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil – pablonogara@ifsul.edu.br

RESUMO

A covid-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 ainda é uma preocupação para a população, sendo o foco para diversos pesquisadores e empresas farmacêuticas do mundo todo. A fim de encontrar soluções mais eficientes do que as opções já desenvolvidas como as vacinas, os métodos *in silico* viabilizam uma análise rápida de dados, e possibilitando a modelagem e previsão toxicológica de vários compostos. Dessa forma o presente estudo busca, através da modelagem molecular e predições de ADMET, realizar a triagem de moléculas com características farmacológicas adequadas com o propósito de serem potenciais antivirais contra o SARS-CoV-2. A modelagem foi realizada com alterações na estrutura de peptídeos, que são substratos da enzima viral Mpro, adicionando os elementos oxigênio (O), enxofre (S) e selênio (Se), pertencentes ao grupo 16 da tabela periódica. As análises das propriedades moleculares demonstraram algumas violações nas regras de cinco de Lipinski e nas regras de Veber, que determinam parâmetros de perfil farmacológico. Portanto existe ainda uma grande necessidade de continuar os processos citados com novas moléculas, podendo serem realizadas mais análises com o propósito de coletar um maior número de possíveis inibidores.

Palavras-chave: Covid-19, Triagem Molecular, *in silico*.

1 INTRODUÇÃO

A covid-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 ainda é uma preocupação sanitária e o foco para diversos pesquisadores e empresas farmacêuticas do mundo todo. A fim de encontrar soluções mais eficientes do que as opções já desenvolvidas, como as vacinas, os métodos *in silico* viabilizam uma análise rápida de dados, e possibilitando a modelagem e previsão toxicológica de determinado vários compostos. Dessa forma o presente estudo busca através da modelagem molecular e predições de ADMET realizar a triagem de substâncias, peptídeos organocalcogênicos, com perfil toxicológico adequado, a fim de encontrar possíveis antivirais do SARS-CoV-2.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

A modelagem dos peptídeos organocalcogênicos tomou como base o tetrapeptídeos VLQS e TFQS, pois é uma sequência comum em vários substratos da enzima Mpro do SARS-CoV-2. Considerando que a glutamina (Q) é o resíduo mais conservado, as modificações estruturais ocorreram na região da leucina (L), formando um anel de cinco membros contendo oxigênio (O), enxofre (S), ou selênio (Se). Os programas SwissADME e pkCSM foram utilizados na modelagem e obtenção dos dados, tais como massa molecular deve ser < 500 Da, o nº de doadores de ligações de hidrogênio ≤ 5 , o nº de receptores de ligações de hidrogênio ≤ 10 , o coeficiente de partição octanol/água, o $\log P \leq 5$, ligações rotacionáveis ≤ 10 , área de superfície polar ≤ 140 Å² e hepatotoxicidade.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram analisadas seis peptídeos modificados (Quadro 1), percebendo-se algumas violações nas regras de cinco de Lipinski nas regras de Veber. Especificamente, as ligações rotacionáveis, número de doadores de ligações área superficial polar, e hepatotoxicidade foram parâmetros violados, indicando que tais compostos não possuem perfil farmacológico. Assim, modificações estruturais adicionais serão necessárias para a otimização dos peptídeos organocalcogênicos.

Quadro1. Predições das propriedades das moléculas modeladas.

Moléculas	Fórmula molecular	Massa molecular (g/mol)	logP	Ligações rotacionáveis	Receptores de H	Doadores de H	Area superficial (A ²)	Hepatotoxicidade
V(O)QS	C ₁₆ H ₂₇ N ₅ O ₈	417,42	-3,58	11	8	6	166,21	Sim
V(S)QS	C ₁₆ H ₂₇ N ₅ O ₇ S	433,48	-2,85	11	8	6	171,40	Sim
V(Se)QS	C ₁₆ H ₂₇ N ₅ O ₇ Se	480,38	-3,47	11	7	6	173,63	Não
T(O)QS	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ O ₉	419,39	-4,85	11	9	7	164,64	Não
T(S)QS	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ O ₈ S	435,45	-4,13	11	9	7	169,83	Não
T(Se)QS	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ O ₈ Se	482,35	-4,74	11	8	7	172,06	Não

Fonte: próprio autor.

4 CONCLUSÃO

Em virtude dos fatos mencionados existe ainda uma grande necessidade de continuar os processos citados com novas moléculas. Assim sendo realizadas mais análises com o propósito de coletar um maior número de possíveis inibidores seguros.

REFERÊNCIAS

MONICA, G. LA; BONO, A.; LAURIA, A.; MARTORANA, A. **Targeting SARS-CoV-2 Main Protease for Treatment of COVID-19: Covalent Inhibitors Structure-Activity Relationship Insights and Evolution Perspectives.** Journal of Medicinal Chemistry, v. 65, n. 19, p. 12500–12534, 2022.

LOPES, J. P. B.; SILVA, L.; FRANARIN, G. C.; CESCHI, M. A.; LÜDTKE, D. S.; DANTAS, R. F.; SALLES, C. M. C.; SILVA-JR, F. P.; SENGER, M. R.; GUEDES, I. A.; DARDENNE, L. E. **Design, synthesis , cholinesterase inhibition and molecular modelling study of novel tacrine hybrids with carbohydrate derivatives.** Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 26, p. 5566–5577, 2018.

VAZ, E. S.; VASSILIADES, S. V.; GIAROLLA, J.; POLLI, M. C.; PARISE-FILHO, R. **Drug repositioning in the COVID-19 pandemic: fundamentals, synthetic routes, and overview of clinical studies.** European Journal of Clinical Pharmacology, v. 79, n. 6, p. 723–751, 2023.