

## AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE DERIVADOS DE DISULFIRAM COMO POTENCIAIS ANTIVIRAIS

BARCELLOS, H. G.<sup>1</sup>, PORCELLIS, D. A.<sup>2</sup>, NOGARA, P. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil –  
henrybarcellos.bg022@academico.ifsul.edu.br

<sup>2</sup> Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil – diegoporcellis@ifsul.edu.br

<sup>3</sup> Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil – pablonogara@ifsul.edu.br

### RESUMO

A busca por medicamentos seguros e eficazes é uma tarefa essencial, porém, extremamente onerosa e desafiadora. Técnicas de química computacional permitem avaliar as características de centenas ou até milhares de moléculas sem a necessidade de testar cada uma individualmente. Este estudo descreve os procedimentos *in silico* realizados na análise de moléculas estruturalmente semelhantes dissulfiram, com o objetivo de encontrar possíveis antivirais capazes de inibir o novo coronavírus (SARS-CoV-2). A potencial toxicidade desses derivados foi avaliada, destacando-se três compostos com parâmetros toxicológicos desejáveis. Assim, essas moléculas poderão ser utilizadas em futuros testes *in vitro* e *in vivo* contra o vírus.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, antivirais, organocalcogênio, *in silico*.

### 1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2, causador da pandemia global de COVID-19, impactou significativamente a saúde pública mundial. Apesar das extensivas pesquisas e testes, poucos medicamentos foram encontrados para o tratamento. Portanto, a busca por novos fármacos antivirais contra o SARS-CoV-2 é essencial. Experimentos usando ferramentas *in silico* são cruciais, pois permitem prever propriedades farmacocinéticas e as interações entre as macromoléculas alvo e os medicamentos. Isso possibilita descartar antecipadamente candidatos menos promissores, economizando tempo e recursos. Entre os medicamentos atualmente em análise estão os compostos organocalcogênios, aqueles que contêm enxofre ou

selênio em suas composições, podem inibir proteases virais cruciais na infecção. A ligação covalente do enxofre (S) ou selênio (Se) dessas moléculas à cisteína (Cys) das proteases é vital para inativar o SARS-CoV-2 (La Monica et al. 2022; Nogara et al. 2021). Assim, moléculas contendo enxofre ou selênio, como o dissulfiram e seus derivados, podem ter efeitos inibitórios similares. O objetivo deste trabalho foi avaliar as propriedades moleculares de derivados de dissulfiram por meio de metodologias in silico, visando identificar possíveis antivirais contra o SARS-CoV-2.

## 2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

A estrutura do dissulfiram e seus derivados foi obtida através do programa PubChem, um banco de dados de moléculas de acesso livre. Para avaliar a possível toxicidade dessas moléculas, foram utilizados os programas ProTox-3.0 e pkCSM (Marahatha et al. 2022). Esses programas analisam as estruturas 2D das moléculas e comparam com bancos de dados que associam grupos químicos a propriedades químicas, físicas e biológicas. Pelo PubChem, obtivemos os códigos SMILES, que foram então aplicados nos outros programas para examinar as estruturas moleculares e retornar resultados sobre propriedades farmacocinéticas, toxicológicas e de drug-likeness. O ProTox-3.0 foi utilizado para prever a dose letal mediana (DL50 ou LD50) e as respectivas classes toxicológicas dos compostos, enquanto o pkCSM foi responsável por calcular propriedades moleculares e de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), que descrevem como os compostos interagem no organismo. Os resultados foram analisados para identificar as moléculas mais promissoras dentre as previamente mencionadas.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta triagem virtual, a principal característica avaliada foi a potencial toxicidade das moléculas para selecionar o composto mais seguro para testes futuros. Entre os modelos de toxicidade analisados estavam: toxicidade AMES, hepatotoxicidade, dose máxima tolerada (humana), toxicidade oral aguda em ratos (LD50), toxicidade oral crônica em ratos, toxicidade em peixes, sensibilização da pele e toxicidade em *T. Pyriformis* (Tabela 1). Entre todas as moléculas verificadas, três compostos destacaram-se, sendo eles: Dipentamethylenethiuram disulfide (7188), Dimorpholinethiuram disulfide (12892) e Lutiram (575125). Esses compostos demonstraram baixa toxicidade para humanos, além de não apresentarem

toxicidade AMES (avaliação do potencial cancerígeno) nem hepatotoxicidade. Por outro lado, a molécula Tetraisopropylthiuram disulfide (95876) demonstrou ser o composto avaliado mais potencialmente tóxico.

**Tabela 1.** Dados de toxicidade dos compostos 3117-2761290 e disulfiram.

Moléculas	Toxicidade AMES (Sim/Não)	Hepatotoxicidade (Sim/Não)	Dose máxima dose tolerada (humana) (log mg/kg/dia)	Toxicidade oral aguda em ratos (LD <sub>50</sub> ) (mol/kg)	Toxicidade oral crônica em ratos (log mg/kg/day)	Toxicidade em <i>T. Pyriformis</i> (log ug/L)	Toxicidade em peixes (log mM)
3117	Não	Não	0,490	3,268	0,555	2,187	1,300
5455	Não	Não	0,801	3,176	1,107	1,786	1,962
7188	Não	Não	0,229	3,129	0,318	1,600	1,449
12892	Não	Não	0,229	3,015	0,846	1,108	2,209
25703	Não	Sim	0,531	2,081	1,081	0,186	3,175
30054	Não	Sim	0,291	2,470	0,866	0,484	2,546
33295	Não	Sim	0,112	2,553	0,015	2,855	1,140
34446	Não	Sim	0,128	2,489	0,590	0,517	2,215
34447	Não	Sim	0,015	2,855	1,140	0,539	1,918
34448	Não	Sim	-0,092	2,862	0,878	0,615	1,683
82747	Não	Não	0,395	2,456	0,866	3,230	-1,039
95876	Não	Não	-0,504	2,569	1,289	1,614	0,266
216008	Não	Sim	0,291	2,421	1,931	0,263	2,087
263095	Não	Sim	0,694	3,332	0,876	0,331	0,331
331896	Não	Sim	0,752	2,310	1,730	0,279	2,123
332717	Não	Sim	0,860	3,524	0,135	0,402	0,539
357976	Não	Não	0,669	3,284	0,341	0,551	1,483
406261	Não	Não	0,297	2,118	0,314	0,285	0,485
575125	Não	Não	0,341	3,162	0,580	1,540	1,683
2761290	Não	Não	0,879	3,540	0,103	0,396	0,831
Disulfiram	Não	Não	0,484	3,238	0,649	2,002	1,300

Fonte: próprio autor.

## 4 CONCLUSÃO

A avaliação de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas é essencial na busca por novos fármacos, especialmente antivirais para a COVID-19. Neste estudo, foram avaliados compostos organocalcogênios semelhantes ao dissulfiram. Dentre as 20 moléculas submetidas à avaliação *in silico*, os compostos 7188, 12892 e 95876 mostraram-se os menos tóxicos, sendo recomendados para estudos posteriores *in vitro* e *in vivo* a fim de que suas eficácias como antivirais sejam confirmadas.

## REFERÊNCIAS

La Monica, G.; Bono, A.; Lauria, A.; Martorana, A. (2022). Targeting SARS-CoV-2 main protease for treatment of COVID-19: Covalent inhibitors structure–activity relationship insights and evolution perspectives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(19), 12500-12534, doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01005.

Nogara, P. A.; Oimage, F. B.; Bolzan, G. R.; Delgado, C. P.; Aschner, M.; Orian, L.; Rocha, J. B. T. (2021). In silico Studies on the Interaction between Mpro and PLpro From SARS-CoV-2 and Ebselen, its Metabolites and Derivatives. *Molecular Informatics*, 40(8), 2100028, doi: 10.1002/minf.202100028.

Marahatha, R.; Shrestha, A.; Sharma, K.; Regmi, B. P.; Sharma, K. R.; Poudel, P., Basnyat, R. C.; Parajuli, N. (2022). In silico study of alkaloids: Neferine and berbamine potentially inhibit the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *Journal of Chemistry*, 2022, 7548802, doi: 10.1155/2022/7548802.