

## DESENHO MOLECULAR DE PEPTÍDEOS-DICALCOGENETOS COM POSSÍVEIS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS CONTRA O SARS-COV-2

CORREA, R. C.<sup>1</sup>, FREITAS, K. V. F.<sup>2</sup>, CAMARGO, L. S.<sup>3</sup>, NOGARA, P. A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil --  
rodrigocorrea.bg030@academico.ifsul.edu.br

<sup>2</sup>Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil –  
Kaylanefreitas.bg029@academico.ifsul.edu.br

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

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

### RESUMO

A infecção pelo SARS-CoV-2, agente responsável pela pandemia de COVID19, ocorre quando o vírus se liga a receptores nas células hospedeiras, permitindo sua entrada e subsequente replicação. O processo de replicação viral desencadeia respostas inflamatórias que podem resultar em complicações severas, ressaltando a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Este estudo explora o potencial do selênio e do enxofre como intervenções no combate à replicação viral, propondo que esses elementos possam substituir a glutamina em locais específicos, inibindo assim a proliferação do vírus. As propriedades físico-químicas das novas moléculas geradas foram avaliadas com base nas regras de Lipinski e Veber, que determinaram a viabilidade das moléculas como potenciais fármacos. Os resultados obtidos indicaram certas violações de parâmetros, descartando sua aplicação como possíveis antivirais. No entanto, esses dados prévios sugerem novas direções para a busca de novas moléculas eficazes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, pandemia, antivirais, protease, inibidores.

### 1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma família de vírus que podem causar doenças respiratórias em humanos, destacando-se o SARS-CoV-2, responsável pela pandemia de COVID-19. A infecção pelo SARS-CoV-2 começa quando o vírus se liga a receptores específicos nas células do hospedeiro, facilitando sua entrada. Após a internalização, o material genético do vírus, que consiste em RNA, é liberado no citoplasma celular. Este RNA é traduzido pela maquinaria celular, resultando na produção de proteínas virais essenciais, incluindo aquelas responsáveis pela replicação do RNA viral. Nesse processo, a protease principal (Mpro) do vírus é fundamental. Novas partículas virais são então formadas e liberadas da célula por meio de exocitose, permitindo a infecção de células adjacentes e a continuidade da propagação do vírus. A replicação viral ativa provoca respostas inflamatórias no organismo, que podem resultar em complicações graves, enfatizando a necessidade urgente de estratégias terapêuticas eficazes (Zhou et al., 2020). Nesse contexto, o uso de inibidores da Mpro contendo selênio e/ou enxofre tem despertado crescente interesse na pesquisa sobre intervenções antivirais, como observado para os compostos dissulfiram, disseleneto de difenila, e ebselen (Fukuto et al., 2012).

Compreender os mecanismos pelos quais esses elementos e moléculas atuam na prevenção da proliferação viral pode abrir novas perspectivas para abordagens terapêuticas. O presente estudo tem como objetivo planejar novos inibidores da Mpro por meio da modelagem molecular *in silico*, criando novas moléculas com ligações dicalcogênicas em uma estrutura tetrapeptídica, e com possíveis propriedades farmacológicas.

## **2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)**

Este estudo empregou abordagens computacionais para o planejamento e avaliação das propriedades de moléculas derivadas de peptídeos contendo ligações dicalcogênicas, semelhantes às presentes em compostos já estudados contra o SARS-CoV-2. Como estrutura base foram selecionados os peptídeos VLQS e TFQS, pois são sequências de aminoácidos comuns em substratos da Mpro. As ligações dicalcogênicas (S-S, Se-Se, S-Se e Se-S)

foram inseridas no resíduo anterior à glutamina (Q), pois esta é essencial para a interação com a protease viral. Para o design das moléculas, foi utilizada uma abordagem semelhante àquela aplicada por Lopes et al. (2018), que investigaram a modelagem molecular de híbridos peptídicos para o desenvolvimento de novos fármacos.

Utilizou-se as plataformas SwissADME e pKCSM para o design e avaliação das propriedades moleculares dos compostos. As propriedades analisadas foram massa molecular < 500 Da; número de doadores de ligações de hidrogênio  $\leq 5$ ; número de receptores de ligações de hidrogênio  $\leq 10$ ; coeficiente de partição octanol/água,  $\log P \leq 5$ ; ligações rotacionáveis  $\leq 10$ ; área de superfície polar  $\leq 140 \text{ \AA}^2$ ; e hepatotoxicidade.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das moléculas e suas propriedades físico-químicas foram comparadas com as regras de Lipinski e Veber (Quadro 1), ambas fundamentais na avaliação do potencial de fármacos. As massas moleculares variaram de 465,55 g/mol a 561,31 g/mol. Embora a maioria das moléculas excedam o limite de 500 g/mol recomendado pela regra de Lipinski, isso poderia ser aceitável, considerando que a flexibilidade estrutural e a especificidade do alvo viral podem compensar esse aspecto. Os valores de  $\log P$  variaram de -2,51 à -5,85 (IVd). De acordo com a regra de Lipinski, valores de  $\log P$  inferiores a 5 são desejáveis para uma boa absorção e permeabilidade, o que indica que todas as moléculas são altamente solúveis em água e possuem potencial para boa biodisponibilidade (Monica et al., 2022). As moléculas apresentaram entre 7 e 11 receptores de ligações de hidrogênio e de 8 a 11 doadores de ligações de hidrogênio, ultrapassando o limite de 5 doadores como estabelecido por Lipinski. Outra violação observada foi nas ligações rotacionáveis, em que todas as moléculas apresentaram 12 ligações rotacionáveis. Essa característica sugere uma alta flexibilidade para as interações com os alvos biológicos. As áreas superficiais variaram de 179,01  $\text{ \AA}^2$  à 184,05  $\text{ \AA}^2$ , ultrapassando o valor

recomendado por Veber ( $140 \text{ \AA}^2$ ) Por fim, a hepatotoxicidade foi observada apenas na molécula V(SS)QS, enquanto as demais mostraram menor potencial hepatotóxico. A ausência de hepatotoxicidade em várias moléculas sugere uma maior segurança para uso terapêutico. No entanto, ainda não está claro o papel do Se na hepatotoxicidade, uma vez que este elemento não é comum em fármacos aprovados e algoritmos talvez ainda não consigam avaliar suas características adequadamente. De maneira geral, estes dados preliminares não apresentaram moléculas com propriedades farmacológicas adequadas, sendo necessário mais estudos.

**Quadro 1.** Propriedades das moléculas deste estudo.

Molécula	Fórmula molecular	Massa Molecular (g/mol)	logP	Ligações rotacionáveis	Receptores de H	Doadores de H	Área Superficial ( $\text{\AA}^2$ )	Hepatotóxico?
V(SS)QS	$C_{16}H_{27}N_5O_7S_2$	465,55	-2,51	12	10	7	180,57	sim
V(SSe)QS	$C_{16}H_{27}N_5O_7SSe$	512,45	-3,54	12	9	7	182,40	não
V(SeS)QS	$C_{16}H_{27}N_5O_7SSe$	512,44	-3,54	12	9	7	182,40	não
T(SeSe)QS	$C_{16}H_{27}N_5O_7Se_2$	559,34	-4,57	12	8	7	184,04	não
V(SS)QS	$C_{15}H_{25}N_5O_8S_2$	467,52	-3,78	12	11	8	179,00	não
V(SSe)QS	$C_{15}H_{25}N_5O_8SSe$	514,41	-4,81	12	10	8	180,83	não
V(SeS)QS	$C_{15}H_{25}N_5O_8SSe$	514,41	-4,81	12	10	8	180,83	não
T(SeSe)QS	$C_{15}H_{25}N_5O_8Se_2$	561,31	-5,84	12	9	8	182,47	não

Fonte: próprio autor

#### 4 CONCLUSÃO

A avaliação de propriedades moleculares são essenciais na busca de novos fármacos, em especial antivirais para a COVID-19. Neste trabalho foram planejadas novas moléculas, híbridos peptídicos-organocalcogênicos, e avaliado suas propriedades como possíveis fármacos. Os compostos estudados aqui possuíam certas violações de parâmetros, o que descarta sua aplicação como possíveis antivirais. No entanto, esses dados prévios sugerem novas direções para a busca de novas moléculas eficazes contra o SARS-CoV-2.

#### REFERÊNCIAS

Fukuto, J. M.; et al. (2012). **The Role of Sulfur in the Antioxidant Defense System.** *Antioxidants & Redox Signaling*, 16(2), 185-203.  
doi:10.1089/ars.2011.3882.

LOPES, J. P. B.; SILVA, L.; FRANARIN, G. DA 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. (2018). **Design, Synthesis, Cholinesterase Inhibition and Molecular Modelling Study of Novel Tacrine Hybrids With Carbohydrate Derivatives.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26, 5566–5577.

MONICA, G. LA; 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.

ZHOU, P; YANG, X. L; WANG, X. G., HU, B., ZHANG, L., ZHANG, W., ... & CHEN, H. D. (2020). **A Pneumonia Outbreak Associated With a New Coronavirus of Probable Bat Origin.** *Nature*, 579(7798), 270-273.  
doi:10.1038/s41586-0202012-7