

REGRA DOS 5 DE LIPINSKI: UMA ABORDAGEM COMPUTACIONAL PARA A IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS ANTIVIRAIS CONTRA O SARS-COV-2

CHIBIAQUE, R. C.¹, BARCELLOS, H. G.², PORCELLIS, D. A.³, NOGARA, P. A.⁴

¹ Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil –
rodrigocorrea.bg051@academico.ifsul.edu.br

² Instituto Federal Sul-Rio-Grandense (IFSUL) – Bagé – RS – Brasil –
henrybarcellos.bg022@academico.ifsul.edu.br

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

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

RESUMO

A busca por medicamentos eficazes contra o SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, é uma prioridade global. Este estudo utiliza técnicas de química computacional para analisar moléculas com semelhanças estruturais com a sacarina e ebselen, tendo o objetivo de encontrar possíveis medicamentos antivirais. A análise, guiada pelas Regras de cinco de Lipinski, revelou que compostos com menores valores de logP teriam maior probabilidade de se tornar um fármaco oralmente ativo.

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

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, desencadeou uma corrida global em busca de soluções terapêuticas eficazes. A necessidade urgente de desenvolver tratamentos para combater os impactos devastadores da doença motivou intensas investigações em diversas áreas da pesquisa biomédica. Métodos *in silico* tem sido utilizados para acelerar o processo de descobrimento de fármacos, empregando conhecimentos de informática, química, biologia, física e bioquímica. Por exemplo, as Regras de Lipinski (também conhecidas como a "Regra dos cinco de Lipinski", foram propostas por Christopher Lipinski, um pesquisador na área de química medicinal) avaliam as características físico-químicas de uma determinada molécula e se essa poderia apresentar atividade farmacológica viável, sendo a sua administração por via oral. Para isso, os parâmetros avaliados

são: massa molar < 500 g/mol; número de doadores de ligações de hidrogênio < 5; número de receptores de ligações de hidrogênio < 10, LogP < 5 (coeficiente de partição que relaciona as concentrações da substância em octanol e em água). Essas propriedades tendem a afetar a absorção e biodisponibilidade. Assim, compostos que apresentam mais de uma violação nessas regras não teriam propriedades adequadas para medicamentos (Kang *et al.* 2022; Nogara *et al.* 2015). Dentre os possíveis fármacos estudados, se destaca o ebselen, um organocalcogênio com inúmeras propriedades farmacológicas, sendo assim um bom bloco molecular para encontrar novos compostos biologicamente ativos, tais como a sacarina e derivados (Madabeni *et al.* 2021). Considerando a importância de desenvolver e encontrar novos antivirais para a COVID-19, este trabalho propõe realizar uma triagem virtual de derivados da sacarina baseando-se nas Regras de Lipinski.

2 METODOLOGIA

As estruturas da sacarina e seus derivados foram obtidas da literatura devido ao seu potencial de ligação covalente aos grupos tióis de resíduos de cisteína, que é uma característica importante pra antivirais contra o SARS-CoV-2 (When *et al.* 2022; Madabeni *et al.* 2021). Sacarina e ebselen foram utilizados como controles pois são moléculas farmacologicamente seguras. Para avaliar as Regras de Lipinski os programas SwissADME e ProTox-II foram utilizados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A principal diferença entre as moléculas se encontra na ramificação ligada ao nitrogênio do anel benzisotiazolinona, possuindo cadeias alifáticas, aromáticas e heteroaromáticas. Os dados obtidos são apresentados na Tabela 1, na qual observa-se que todos os compostos não violaram às Regras de Lipinski, sugerindo que teoricamente estas moléculas possuem uma boa absorção e biodisponibilidade oral. Isso provavelmente se deve as estruturas desses compostos apresentarem grupos farmacofóricos que são frequentemente encontrados em medicamentos clinicamente aprovados (Roskoski, 2023). Aqui destaca-se o composto W8a, pois seu baixo valor de logP sugere uma maior biodisponibilidade, uma vez que também está mais próximo dos valores das moléculas controle sacarina e ebselen.

Tabela 1. Análise *in silico* das propriedades físico-químicas da sacarina, seus derivados, e ebselen, baseado nas Regras de 5 de Lipinski.

Moléculas	Massa Molar (g/mol)	Doadores de H	Receptores de H	logP
W8a	268,29	1	6	2,36
W8b	322,36	1	6	3,21
W8c	322,38	1	6	3,53
W8d	366,39	1	6	4,30
W8e	330,36	1	6	3,71
W8f	334,32	1	6	3,29
W8g	350,78	1	6	3,80
W8h	395,23	1	6	3,91
W8i	384,33	1	6	4,17
W8j	330,36	1	6	3,46
W8k	346,36	1	7	3,16
W8l	395,23	1	6	3,91
W8m	346,36	1	7	3,16
W8n	384,33	1	6	4,17
Ebselen	274,18	0	2	2,05
Sacarina	183,18	1	4	1,53

Fonte: autores.

4 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos, utilizando como referência a regra de Lipinski, revelam que todos os compostos estudados apresentam um potencial promissor para futuros testes *in vitro* contra o SARS-CoV-2. As informações coletadas sugerem que o composto W8a destaca-se como aquele com maiores chances de se tornar um fármaco oralmente ativo e bem-sucedido. Essa constatação ressalta a importância do W8a como candidato viável para investigações mais aprofundadas visando o desenvolvimento de tratamentos eficazes contra a COVID-19.

REFERÊNCIAS

Kang, N., Heo, S. Y., Cha, S. H., Ahn, G., & Heo, S. J. (2022). In Silico Virtual Screening of Marine Aldehyde Derivatives from Seaweeds against SARS-CoV-2. *Marine Drugs*, 20(6), 399, doi: 10.3390/md20060399.

Madabeni, A., Nogara, P. A., Oimage, F. B., Rocha, J. B. T., & Orian, L. (2021). Mechanistic insight into SARS-CoV-2 Mpro inhibition by organoselenides: The ebselen case study. *Applied Sciences*, 11(14), 6291, doi: 10.3390/app11146291.

Nogara, P. A., Saraiva, R. D. A., Caeran Bueno, D., Lissner, L. J., Lenz Dalla Corte, C., Braga, M. M., Rosemberg, D. B., Rocha, J. B. T. (2015). Virtual screening of acetylcholinesterase inhibitors using the Lipinski's rule of five and ZINC databank. *BioMed Research International*, 2015, 870389, doi: 10.1155/2015/870389.

Roskoski Jr, R. (2023). Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological Research*, 106774, doi: 10.1016/j.phrs.2023.106774.

Wen, W., Cao, H., Xu, Y.; Ren, Y., Rao, L., Shao, X., Chen, H., Wu, L., Liu, J., Su, C., Peng, C., Huang, Y., Wan, J. (2022). N-Acylamino Saccharin as an Emerging Cysteine-Directed Covalent Warhead and Its Application in the Identification of Novel FBPase Inhibitors toward Glucose Reduction. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(13), 9126-9143, doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c00336.