

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE PROPRIEDADES TOXICOLÓGICAS DE DERIVADOS DA SACARINA COMO POSSÍVEIS ANTIVIRAIS CONTRA O SARS-COV-2

BARCELLOS, H. G.¹, PORCELLIS, D. A.², NOGARA, P. A.³

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

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

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

RESUMO

A busca por fármacos seguros e eficazes é uma tarefa essencial e muito onerosa e árdua. Assim, técnicas de química computacional permitem avaliar as características de centenas (até milhares) moléculas sem a necessidade da testagem de cada uma delas. Este estudo descreve os procedimentos *in silico* realizados na análise de moléculas estruturalmente semelhantes à sacarina e ebselen, a fim de encontrar possíveis antivirais capazes de inibir o novo coronavírus (SARS-CoV-2). A potencial toxicidade de derivados da sacarina foi determinada, sendo um composto destacado por não apresentar nenhum parâmetro que indicasse nocividade. Desta maneira, essa molécula poderia ser utilizada em futuros testes *in vitro* contra o vírus.

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

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus da síndrome respiratória aguda 2, também conhecido como SARS-CoV-2, foi a causa da pandemia global de COVID-19, impactando de maneira significativa a saúde pública mundial. Mesmo após extensivas pesquisas e testes, foram encontrados pouquíssimos medicamentos para o tratamento. Nesse sentido, a busca por novos fármacos capazes de servirem como antivirais contra o SARS-CoV-2 são fundamentais. A realização de experimentos com o auxílio de ferramentas *in silico* são indispensáveis, pois possibilitam prever as propriedades farmacocinéticas e as interações entre as macromoléculas alvos e os medicamentos, permitindo que os candidatos menos promissores sejam descartados antecipadamente, economizando tempo e recursos. Dentre os possíveis medicamentos sob análise científica atual estão os compostos organocalcogênios, como o benzoisoselenazolona ebselen, que se destacam por poder inibir as proteases virais que exercem um papel fundamental na infecção viral. A ligação covalente do enxofre

(S) ou selênio (Se) dessas moléculas à cisteína (Cys) das proteases é essencial para a inativação do SARS-CoV-2 (La Monica *et al.* 2022; Nogara *et al.* 2021). Assim, moléculas estruturalmente similares ao ebselen, como a sacarina (benzisotiazolinona), podem ter efeitos de inibição similares. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar as propriedades moleculares da sacarina e derivados, através de metodologias *in silico*, a fim de identificar possíveis antivirais contra o SARS-CoV-2.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

A estrutura da sacarina e 14 derivados (as principais diferenças estruturais se localizam na cadeia orgânica ligada ao átomo de nitrogênio (N), possuindo grupos *N*-acilamino alifáticos, cíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, mistos e aromáticos substituídos) foram obtidas da literatura, devido ao seu potencial de se ligar covalentemente à resíduos de Cys de proteínas (Wen *et al.* 2022). A sacarina e o ebselen foram utilizados como controle pois são compostos não tóxicos amplamente conhecidos. Para a avaliação da possível toxicidade destas moléculas, os programas SwissADME, ProTox-II e pkCSM (Marahatha *et al.* 2022) foram utilizados, eles avaliam as estruturas 2D das moléculas e comparam com os bancos de dados disponíveis que associam grupos químicos com propriedades químicas, físicas e biológicas. Através do programa SwissADME desenhamos os objetos de estudo, obtivemos seus códigos SMILES, que foram aplicados posteriormente nos outros programas a fim de que os mesmos examinassem suas estruturas moleculares e retornassem os resultados sobre as propriedades farmacocinéticas, toxicológicas e de *drug-likeness*. O ProTox-II 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 as propriedades moleculares e de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), que descrevem como os compostos interagem no organismo. Os resultados foram analisados a fim de encontrar a molécula mais promissora dentre as comentadas anteriormente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta triagem virtual, a potencial toxicidade das moléculas foi a principal característica avaliada para selecionar o composto mais seguro para testes posteriores. Entre os modelos de toxicidade analisados estão: toxicidade AMES, hepatotoxicidade, dose máxima dose 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). Dentre todas as moléculas verificadas, o composto W8c (que possui o substituinte metilciclohexanil) apresentou os melhores resultados, tais como, baixa toxicidade para humanos, ratos e peixes, e não apresentando toxicidade AMES (avaliação do potencial cancerígeno) e hepatotoxicidade. Por outro lado, a molécula W8m (que apresenta o substituinte 3-metoxibenzil) demonstrou ser o composto avaliado mais potencialmente tóxico. Destaca-se que os dados de W8c, para toxicidade em *T. Pyriformis* (usado para avaliação de citotoxicidade *in vitro*), toxicidade oral aguda e crônica em ratos, foram relativamente melhores quando comparados com as moléculas controles sacarina e ebselen.

Tabela 1. Dados de toxicidade dos compostos W8a-W8n, sacarina e ebselen.

Moléculas	Toxicidade AMES (Sim/Não)	Hepatotoxicidade (Sim/Não)	Dose máxima dose tolerada (humana) (log mg/kg/dia)	Toxicidade oral aguda em ratos (LD ₅₀) (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)
W8a	Não	Sim	1,07	2,54	2,00	0,67	1,62
W8b	Sim	Sim	-0,03	2,47	1,91	1,03	0,67
W8c	Não	Não	-0,36	2,43	1,88	1,02	0,34
W8d	Sim	Sim	0,17	2,74	1,62	0,48	-0,99
W8e	Sim	Sim	0,54	2,08	1,68	0,42	-0,89
W8f	Sim	Sim	0,74	1,86	1,91	0,64	0,34
W8g	Sim	Sim	0,73	1,98	1,84	0,68	0,01
W8h	Sim	Sim	0,72	1,98	1,83	0,68	-0,14
W8i	Sim	Sim	0,61	2,21	1,82	0,60	0,31
W8j	Sim	Sim	0,75	1,85	1,91	0,69	0,22
W8k	Sim	Sim	0,76	1,71	1,54	0,49	-0,04
W8l	Sim	Sim	0,68	1,95	1,43	0,51	-0,96
W8m	Sim	Sim	0,72	1,89	1,66	0,38	-0,99
W8n	Sim	Sim	0,65	2,13	1,13	0,47	-0,12
Ebselen	Não	Não	0,37	1,65	0,63	1,05	0,27
Sacarina	Não	Sim	0,78	2,32	2,09	0,32	1,96

Fonte: próprio autor.

4 CONCLUSÃO

A avaliação de propriedades farmacocinéticas e de toxicidade são essenciais na busca de novos fármacos, em especial antivirais para a COVID-19. Neste trabalho foram avaliados compostos organocalcogênicos similares ao ebselsen e sacarina, e dentre as 14 moléculas submetidas para avaliação *in silico*, o composto W8c sugere ser o menos tóxico, sendo indicado para estudos posteriores *in vitro*, a fim de confirmar sua eficácia como um antiviral.

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.

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.