ESTUDO DE DOCKING E DIN MICA MOLECULAR DOS PRINCIPAIS INIBIDORES DE PROTEASE PRINCIPAL DO SARS-COV-2

Faustino Djata[1]
Pedro Paulino João [2]
Joseano João André Rodrigues [3]
Domingos Maweze Gabriel[4]
Aluísio Marques Da Fonseca[5]

RESUMO

No final de 2019, o SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2) foi a causa de uma pneumonia desconhecida, mas logo depois foi retratado como o coronavírus 2019 (COVID-19). A COVID-19 é uma pandemia global em andamento que tem tirado e ameaçado muitas vidas em todo o mundo. Antes de desenvolver agentes imunizantes para combater o SARS-CoV-2, foram realizadas triagens com diversos medicamentos conhecidos. No entanto, a eficácia para combater os problemas graves não foi satisfatória. Logo depois, devido ao seu potencial de replicação e infecção, o SARS-CoV-2 apresentou novas variantes, resultado do acúmulo de mutações na sequência e estrutura da glicoproteína Spike (S), que é de longe a proteína mais crítica para o SARS-CoV-2. Essa proteína participa diretamente na replicação da infecção pelo SARS-CoV-2, patogenicidade, transmissão e evolução. Em suas mutações, podem carregar as novas variantes que geralmente têm o potencial de serem mais transmissíveis e, portanto, podem atenuar a imunidade induzida pelos imunizadores. O objetivo deste trabalho foi encontrar teoricamente os principais inibidores da glicoproteína S do SARS-CoV-2, utilizando a metodologia de design de drogas De Novo, na busca por novos agentes antivirais, com a ajuda do pacote computacional MolAiCal, que utilizou aprendizado de máquina e inteligência artificial.

Palavras-chave: possíveis inibidores do SARS-CoV-2; Spike-S; Docking Molecular da doença.

UNILAB, CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA, Discente, djatafaustino@gmail.com[1]
UNILAB, CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA , Discente, pedropaulinojo434@gmail.com[2]
UNILAB, CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA , Discente, jjoseano56@gmail.com[3]
UNILAB, CURSO DE LICÊNCIATURA EM QUÍMICA, Discente, domingosgabriel917@gmail.com[4]
UNILAB, CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA, Docente, aluisiomf@unilab.edu.br[5]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

Os coronavírus humanos só eram conhecidos por causarem novas infecções respiratórias com formas semelhantes às do resfriado comum até meados de 2002, sem qualquer preocupação por parte da saúde pública. No entanto, perto do final daquele ano, uma nova cepa de coronavírus surgiu, causando um surto de síndrome respiratória grave que estava ligado a pneumonia, insuficiência respiratória e fatalidade em Foshan City na província de Guangdong, na China. A doença inicialmente afetou pessoas que trabalhavam em mercados, restaurantes onde a vida selvagem carnívora é consumida, como as civetas, eram mantidos em recintos em condições inadequadas para consumo como alimento (GUAN et al., 2020). Mais tarde, descobriu-se que esses animais serviam como hospedeiros para o SARS-CoV, uma nova cepa do vírus, (LAU et al., 2015) (LAU et al., 2015). O surto de SARS-CoV foi associado a mutações que surgiram em um coronavírus de morcegos, o hospedeiro natural da maioria dos coronavírus. O genoma do coronavírus codifica quatro proteínas estruturais, nomeadamente Spike (S), Envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeo (N). Nessas quatros proteínas estruturais escolheu-se proteína Spike (S) para o estudo e descoberta de novos possíveis inibidores.

2. Covid-19 e Coronavírus

No final de 2019, o SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) apareceu e causou uma pneumonia desconhecida. Que agora é conhecida como doença de coronavírus 2019 (COVID-19). O COVID-19 é uma pandemia global em curso que ceifou e ameaçou muitas vidas em todo o mundo. Junto com as vacinas mais rápidas já desenvolvidas para combater o SARS-CoV-2, porém as eficiências destas são mínimas com problemas críticos ao combate da doença. Coronavírus é um pequeno vírus variando em dimensão de 65 a 125 nm e é um vírus de RNA de cadeia simples. As glicoproteínas Spike são o tipo de proteínas de fusão que realizam um papel essencial na ligação viral através de fenômenos de reconhecimentos e sua eventual entrada nas células hospedeiras(HADI et al., 2020). A proteína spike está presente na superfície externa do SARS-CoV-2 em uma forma homodimétrica e se liga ao receptor ACE2 humano, permitindo a entrada do vírus nos pulmões.

3. Proteína S

A proteínas S homodiméricas altamente glicosilada pode ser dividida em duas subunidades S1 e S2 por proteólise dependente de Hospedeiro; a subunidade S1 contém um domínio de ligação ao DNA Receptor (RBD), medeia o reconhecimento do receptor host, enquanto a subunidade S2 ancora o pico no envelope Vírus, facilitam a fusão e a entrada das membranas celulares virais em células virais(HUANG et al., 2020; XIA, 2021). Após a subunidade S1 e sua interação Receptores do hospedeiro, mudanças conformacionais desencadeiam mais clivagem da subunidade S2 no local imediatamente S2' Quantidade de peptídeo de fusão cuja exposição resultou em fusão membrana e invasão viral.

4 Docking molecular

O docking molecular é um método computacional amplamente aplicado na área de química computacional e biologia estrutural. Ela exerce um papel importante no avanço do desenvolvimento de medicamentos, auxiliando a entender as interações de ligação mais prováveis entre um ligante e um receptor macromolecular biológico, permitindo calcular a energia de interação a partir de funções de pontuação ou de scoring. (MENG et al., 2011). Os métodos da investigação da afinidade entre ligante e receptor ou a atividade biologia são formadas por dois componentes fundamentais: o algoritmo de busca e de função de avaliação, responsáveis respectivamente por investigar diferentes conformações e orientações dos ligantes dentro da proteína alvo; e responsável por calcular a afinidade de ligação das conformações geradas, classificando-as e

ISSN: 2447-6161

caracterizando a forma de ligação mais favorável do ligante ao alvo molecular, onde é identificado a formação do complexo com menor energia.

METODOLOGIA

A estrutura cristalina do SARS-CoV-2 Spike S (PDB ID, 7B62) foi fornecida pelo PDB Data Bank (https://www.rcsb.org/). O ligante co-cristalizado foi excluído do cristal do SARS-CoV-2 Spike S, para o design de drogas De novo e a deep learning (DL), respectivamente. O arquivo de grade de SARS-CoV-2 Spike foi produzido para o crescimento de fragmentos pelo pacote do MolAICal (https://molaical.github.io). Os fragmentos iniciais de crescimento do SARS-CoV-2 Spike foram um esqueleto base da estrutura do ligante nativo. A estrutura de SARS-CoV-2spike foi preparada para a triagem virtual usando MGLTools(Morris et al., 2009). As cargas gasteigere hidrogênios polares foram adicionadas no SARS-CoV-2 spike, que foram salvos no formato molecular PDBQT. A cavidade para o design de drogas foi definida pelo ligante co-cristalizado do SARS-CoV-2 Spike.

2. Modelo deep learning e design de drogas De novo

O MolAICal contém o modelo gerador de deep learning da droga, que treinado a partir de 21.064 fragmentos de medicamentos aprovados pela FDA. Os 90 fragmentos gerados pelo MolAICal e outros 30 básicos fragmentos foram misturados para crescimento de fragmentos na cavidade do SARS-CoV-2 M pro, que gerou um resultado satisfatório para a pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pontuação de acessibilidade sintética dos ligantes de crescimento foram salvos no arquivo de resultados estatísticos, no final da simulação. Um total de 30 gerações de ciclo foram realizadas para todo o processo de design de drogas. Um total de seis processos paralelos de design de medicamentos foram realizados no SARS CoV-2 Spike. Os ligantes gerados do SARS-CoV-2 Spike foram salvos entre 480 e 785 do peso molecular. Foram executados um total de 30 multicores de CPU paralelamente para todo processo de crescimento molecular. Todo o processo de projeto de drogas combinado com modelo de deep learning e programação clássica foram feitas automaticamente pelo pacote projetado

do MolAICal. Os parâmetros de docking molecular, incluindo os resultados e interações ligante-proteína e pontes de hidrogênio para compostos selecionados e drogas de referência, são fornecidos a abaixo:

ligante	Cluster	Energy	AS
HIT298	[10]	-10.02	74.12
HIT304	[10]	-11.12	58.96
BLA	_	_	8.2

CONCLUSÕES

ISSN: 2447-6161

Neste estudo, analisou a evolução dos coronavírus, desde sua descoberta como causadores de infecções leves até o surgimento de cepas altamente virulentas, como o SARS-CoV e o SARS-CoV-2. A mutação genética e a adaptação desses vírus ao ambiente humano, especialmente no contexto da pandemia de COVID-19, destacam a importância da pesquisa em busca de inibidores eficazes. Utilizou-se as técnicas inovadoras como o docking molecular para entender as interações entre ligantes e proteínas virais, identificando candidatos promissores para combater o SARS-CoV-2. Esta abordagem, baseada em metodologias computacionais avançadas, oferece uma esperança no desenvolvimento de tratamentos eficazes contra ameaças virais emergentes, promovendo avanços significativos na luta contra a pandemia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a UNILAB e a PBIC -FUNCAP e ao meu professor porque, tudo que faço foi graças ao treinamento do orientador, as atividades executadas foram feitas por
supervisão do professor, que incansavelmente se fez presente para auxiliar e tudo, serei sepre grato por tudo sempre será eterno orientador nessa trajetória de aprendizagem.

REFERÊNCIAS

GUAN, W.; NI, Z.; HU, Yu; LIANG, W.; OU, C.; HE, J.; LIU, L.; SHAN, H.; LEI, C.; HUI, D. S. C.; DU, B.; LI, L.; ZENG, G.; YUEN, K.-Y.; CHEN, R.; TANG, C.; WANG, T.; CHEN, P.; XIANG, J.; LI, S.; WANG, Jin-lin; LIANG, Z.; PENG, Y.; WEI, L.; LIU, Y.; HU, Ya-hua; PENG, P.; WANG, Jian-ming; LIU, J.; CHEN, Z.; LI, G.; ZHENG, Z.; QIU, S.; LUO, J.; YE, C.; ZHU, S.; ZHONG, N. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine, [s. l.], v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.

HADI, J.; DUNOWSKA, M.; WU, S.; BRIGHTWELL, G. Control Measures for SARS-CoV-2: A Review on Light-Based Inactivation of Single-Stranded RNA Viruses. Pathogens, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 737, 2020.

HUANG, Y.; YANG, C.; XU, X.; XU, W.; LIU, S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. Acta Pharmacologica Sinica, [s. l.], v. 41, n. 9, p. 1141–1149, 2020.

LAU, S. K. P.; FENG, Y.; CHEN, H.; LUK, H. K. H.; YANG, W.-H.; LI, K. S. M.; ZHANG, Y.-Z.; HUANG, Y.; SONG, Z.-Z.; CHOW, W.-N.; FAN, R. Y. Y.; AHMED, S. S.; YEUNG, H. C.; LAM, C. S. F.; CAI, J.-P.; WONG, S. S. Y.; CHAN, J. F. W.; YUEN, K.-Y.; ZHANG, H.-L.; WOO, P. C. Y. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus ORF8 Protein Is Acquired from SARS-Related Coronavirus from Greater Horseshoe Bats through Recombination. Journal of Virology, [s. l.], v. 89, n. 20, p. 10532–10547, 2015.

MENG, X.-Y.; ZHANG, H.-X.; MEZEI, M.; CUI, M. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. Current computer-aided drug design, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 146–157, 2011.

XIA, X. Domains and Functions of Spike Protein in SARS-Cov-2 in the Context of Vaccine Design. Viruses, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 109, 2021.