

Guilherme Antônio Lopes de Oliveira  
Liliane Pereira de Souza  
(Organizadores)

A SOCIEDADE EM TEMPOS DE COVID-19

1.<sup>a</sup> edição

MATO GROSSO DO SUL  
EDITORA INOVAR  
2020

## Copyright © dos autores e autoras

Todos os direitos garantidos. Este é um livro publicado em acesso aberto, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que sem fins comerciais e que o trabalho original dos autores e autoras seja corretamente citado.

Dados da Catalogação Anglo-American Cataloguing Rules

---

S678

A sociedade em tempos de Covid-19. / Organizadores: Guilherme Antônio Lopes de Oliveira, Liliane Pereira de Souza. – Campo Grande, MS: Editora Inovar, 2020.  
1957 p.; il.

Áreas temáticas: Diversos autores.

ISBN: 978-65-86212-48-8

DOI: 10.36926/editorainovar-978-65-86212-48-8

1. Pandemia – Covid-19. 2. Saúde – Generalidades 3. Biotecnologia. 4. Ciência da informação. 5. Construção civil. 6. Direito. 7. Educação. 8. Filosofia. 9. História. 10. Interdisciplinar. 11. Meio ambiente. 12. Psicologia. 13. Saúde. 14. Serviço social. 15. Sociologia. 16. Tecnologias.  
I. Oliveira, Guilherme Antônio Lopes de. II. Souza, Liliane Pereira de.

CDU 001.2 : 616-022.6

CDD 616.241

NLM QW 168.5.C8

LOC RA644.C67

---

*Marcelo Diniz – Bibliotecário – CRB 2/1533. Resolução CFB nº 184/2017.*

**Os conteúdos dos capítulos são de responsabilidades dos autores e autoras.**

Revisão de texto: os autores.

### **Conselho Científico da Editora Inovar:**

Franchys Marizethe Nascimento Santana (UFMS/Brasil); Jucimara Silva Rojas (UFMS/Brasil); Maria Cristina Neves de Azevedo (UFOP/Brasil); Ordália Alves de Almeida (UFMS/Brasil); Otília Maria Alves da Nóbrega Alberto Dantas (UnB/Brasil).

**Editora Inovar**

www.editorainovar.com.br

79002-401 - Campo Grande – MS

2020

**A SOCIEDADE EM TEMPOS DE COVID-19**

**BIOTECNOLOGIA**

## CAPÍTULO 3

ESTUDO *IN SILICO* DO MEDICAMENTO OSELTAMIVIR PARA O TRATAMENTO DO SARS-COV-2 POR DOCKING MOLECULAR*IN SILICO* STUDY OF THE DRUG OSELTAMIVIR FOR TREATMENT OF SARS-COV-2 BY MOLECULAR DOCKING

Joabe Lima Araújo<sup>1</sup>  
Alice de Oliveira Sousa<sup>2</sup>  
Lucas Aires de Sousa<sup>3</sup>  
Gardênia Taveira Santos<sup>4</sup>

**RESUMO:** A Organização Mundial de Saúde declarou no dia 30 de janeiro de 2020, emergência de saúde pública de importância internacional, devido à disseminação do novo coronavírus. Até o momento, não há um medicamento específico para a doença, sendo de urgência a busca por candidatos a fármaco anti-SARS-CoV-2. Assim, este estudo teve como objetivo utilizar do medicamento oseltamivir para o tratamento do SARS-CoV-2 por docking molecular. O acoplamento foi realizado pelo software *Autodock Tools*. A proteína 3CL<sup>pro</sup> foi considerada rígida e o oseltamivir flexível. O algoritmo genético lamarckiano com busca global e pseudo-Solis e Wets com busca local foram adotados para este estudo. Pôde-se elucidar a efetividade do encaixe molecular entre o medicamento e a proteína-alvo 3CL<sup>pro</sup>, se mostrando promissor em inibir uma proteína-chave no processo de reprodução e transcrição viral, sendo recomendado estudo *in vitro* e estudo clínico em humanos.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; tratamento; acoplamento molecular, COVID-19.

**ABSTRACT:** The World Health Organization declared on January 30, 2020, a Public Health Emergency of International Importance, due to the spread of the new coronavirus. So far, there is no specific drug for the disease, and the search for candidates for anti-SARS-CoV-2 drugs is urgent. Thus, this study aimed to use the drug oseltamivir to treat SARS-CoV-2 by molecular docking. The coupling was performed using the *Autodock Tools* software. The 3CL<sup>pro</sup> protein was considered rigid and oseltamivir flexible. The Lamarckian genetic algorithm with global search and pseudo-Solis and Wets with local search were adopted for this study. It was possible to elucidate the effectiveness of the molecular fit between the drug and the 3CL<sup>pro</sup> target protein, showing promise in inhibiting a key protein in the process of viral reproduction and transcription, and an *in vitro* study and clinical study in humans is recommended.

**Keyword:** SARS-CoV-2; treatment; molecular docking, COVID-19.

## INTRODUÇÃO

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) foi isolado pelos cientistas chineses em 7 de janeiro de 2020, poucos dias após um surto de pneumonia decorrente desse novo vírus ocorrido em Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019 (Wang *et al.*, 2020). Esse patógeno é constituído por RNA de sentido positivo não segmentado, pertence à família *coronaviridae* de gênero *β-coronavirus* (Lu *et al.*, 2020).

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia, Departamento de Genética e Morfologia, s/n Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Brasília, DF 70910-900, Brasil.

<sup>2</sup>Grupo de Pesquisa em Ciências Naturais e Biotecnologia, Universidade Federal do Maranhão, s/n Avenida Aurila Maria Santos Barros de Sousa, Frei Alberto Beretta, Grajaú, MA 65940-000, Brasil.

<sup>3</sup>Grupo de pesquisa em Química Medicinal e Biotecnologia, QUIMEBIO, s/n Universidade Federal do Maranhão, São Bernardo, MA 65550-000, Brasil.

\* Email de correspondência: joabearaujobiotec@gmail.com

<sup>4</sup>Grupo de Pesquisa em Ciências Naturais e Biotecnologia, Universidade Federal do Maranhão, s/n Avenida Aurila Maria Santos Barros de Sousa, Frei Alberto Beretta, Grajaú, MA 65940-000, Brasil.

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia, s/n Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, MA 65900-410, Brasil.

<sup>4</sup> Departamento de Enfermagem, Universidade Estadual do Maranhão, Colinas, MA 65690-000, Brasil.

No dia 30 de janeiro de 2020 foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), emergência de saúde pública de importância internacional, devido à disseminação do vírus no mundo (Croda, 2020). A transmissão pode ocorrer de pessoa para pessoa através de gotículas salivares ou por gotículas espalhadas em uma superfície que foi infectada por uma pessoa ao tossir ou espirrar (Rothan, 2020). Sendo os sintomas mais comuns apresentados por pacientes, febre, dispneia, tosse seca, mal-estar, perda do olfato e paladar (Blanco-Melo, *et al.*, 2020) e em quadros mais graves apresenta pneumonia aguda grave, podendo levar a morte (Oliveira, 2020).

Até o momento, não há um medicamento específico para o combate ao COVID-19 (Oliveira, 2020). Por isso, a OMS aconselhou medidas de contenção para evitar alta propagação do novo coronavírus, bem como, o distanciamento social e uso de máscaras de proteção (Garcia, 2020). Dessa forma, vários cientistas estão engajados buscando alternativas de tratamento para o combate deste vírus, uma das técnicas mais usadas na busca por um agente inibitório é o reposicionamento de fármaco, por ser um método mais prático e de curto prazo, tendo em vista o longo processo de desenvolvimento de um novo fármaco (Guido, 2010). Com isso, várias drogas estão sendo estudadas e utilizadas para o tratamento do SARS-CoV-2, entre estas está o oseltamivir que foi desenvolvido para o vírus influenza (Muralidharan, 2020).

Neste estudo, utilizaremos do docking molecular, pois esse método permite prever sobre a melhor orientação de ajuste do ligante em uma proteína-chave, bem como, elucidar as interações moleculares (Morris, *et al.*, 2008). Assim, este estudo teve como objetivo utilizar do medicamento oseltamivir para o tratamento do SARS-CoV-2 por docking molecular.

## METODOLOGIA

### **Obtenções da geometria molecular do oseltamivir empregando-se de cálculos DFT.**

A estrutura química do oseltamivir foi projetada utilizando o software *GaussView 5.0* (Dennington *et al.*, 2008), gerando as matrizes de coordenadas cartesianas. Após, foi submetido a cálculos quânticos pelo software *Gaussian 09W* (Frisch *et al.*, 2010) utilizando o método DFT e o conjunto de bases 6-311++(d,p) de forma a obter a estrutura química tridimensional do medicamento para realização do acoplamento molecular, conforme apresentado no protocolo de Araújo *et al.* (2020).

### **2.2 Interação molecular entre o oseltamivir e a proteína-chave 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2 por docking molecular.**

A proteína-alvo 3CL<sup>pro</sup> foi obtida por meio do banco de dados do Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) (Kirchner & Guntert, 2011). Em seguida, foi realizada a remoção de moléculas de água, íons e outros resíduos, através do software *CHIMERA v.13.1* (Morris *et al.*, 2008) deixando a estrutura proteica “limpa” e preparada para receber o ligante. O processo de acoplamento molecular seguiu o método adotado por Fideles *et al.* (2020), utilizando o software *Autodock Tools (ADT) versão 1.5.6*. A proteína 3CL<sup>pro</sup> foi considerada rígida e o oseltamivir foi considerado flexível. O algoritmo genético lamarckiano (LGA) com busca global e pseudo-Solis e

Wets com busca local foram adotados para este dock, sendo realizadas 100 execuções independentes na simulação (Ramos et al., 2012). Os demais parâmetros de encaixe molecular foram definidos com valores padrão. A análise de interação molecular focou na efetividade do encaixe do medicamento a proteína-alvo, sendo elucidado a região ativa da proteína 3CL<sup>pro</sup> e os tipos de ligações formada com o medicamento oseltamivir.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de energia livre de ligação, constante de inibição e ligações por ponte de hidrogênio estão disponíveis na Tabela 1.

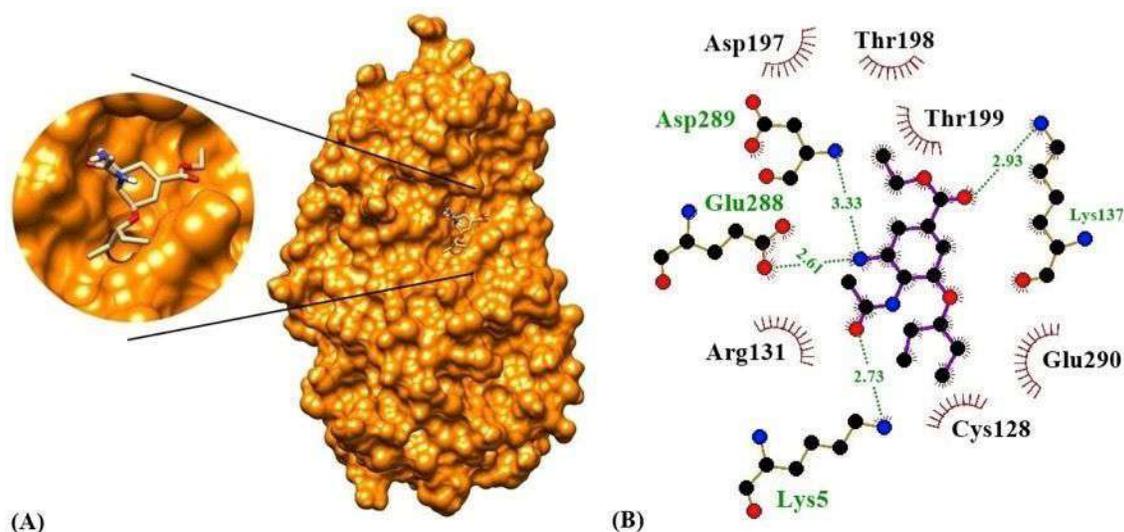
**Tabela 1.** Parâmetros de afinidade molecular para o medicamento oseltamivir e a proteína 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2.

Complexo (ligante-proteína)	$\Delta G_{\text{bind}}^a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Ki <sup>b</sup> ( $\mu\text{M}$ )	Execuções independentes	Número de conformações no primeiro cluster	Interação de aminoácidos por ligações de hidrogênio
Oseltamivir - 3CL <sup>pro</sup>	-5,25	142,87 $\mu\text{M}$	100	38	Lys5, Lys137, Glu288, Asp289

**Fonte:** Desenvolvido pelos próprios autores.

Foi realizado o acoplamento molecular entre a proteína 3CL<sup>pro</sup> e o oseltamivir, expresso na Figure 1. Essa interação apresentou 4 pontes de hidrogênio nos resíduos de aminoácidos Lys5, Lys137, Glu288 e Asp289 (Figura 1B), local onde a força intermolecular do complexo é mais intensa e energia livre de ligação de -5,25 Kcal.mol<sup>-1</sup>, além de uma constante de inibição de 142,87  $\mu\text{M}$  (Tabela 1).

**Figura 1.** Acoplamento molecular entre a proteína 3CL<sup>pro</sup> e o oseltamivir: a) Local do encaixe molecular na proteína-alvo; b) Interação molecular entre o oseltamivir e a proteína 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2.



**Fonte:** Desenvolvido pelos próprios autores.

Em estudos de Chen et al (2020), pôde ser observado que o uso do oseltamivir associado a outros antivirais apresentou melhoras significativas no estado clínico de pacientes acometido pelo novo coronavírus, onde a taxa de redução da carga viral no paciente foi de 76%. Isso corrobora com estes resultados preliminares *in silico*, sendo o oseltamivir uma possível alternativa para o tratamento do SARS-CoV-2, tendo necessidade de estudos *in vitro* para elucidar sua ação inibitória em células do SARS-CoV-2, assim como estudo em humanos em larga escala para obter resultados contundentes da sua eficácia no enfrentamento ao COVID-19.

## CONCLUSÃO

Atualmente o método de reposicionamento de fármaco tem se destacado por permitir o uso de um único medicamento para várias doenças. Neste caso, observamos que o oseltamivir que é um medicamento indicado para influenza, tem um grande potencial biológico no que se refere o SARS-CoV-2. Obteve forte interação molecular no sítio da proteína-alvo, portanto, o oseltamivir se apresenta como um candidato a fármaco contra o SARS-CoV-2, sendo necessária análise *in vitro* e estudos clínicos em humanos para viabilizar sua eficácia.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) pelo apoio à bolsa de estudos. Os autores também agradecem a Universidade de Brasília (UnB), Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e Universidade Estadual do Maranhão (UEMA) pelo incentivo a pesquisa e desenvolvimento científico.

## REFERÊNCIAS

- Blanco M, D. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. **Cell**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
- Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Croda J. H. R, et al. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100021>
- GUIDO, Rafael VC; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>
- Garcia L. P. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020023, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200021>

Lu R. et al. Caracterização genômica e epidemiologia do novo coronavírus de 2019: implicações para a origem do vírus e a ligação ao receptor. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

Morris G. M. et al. Ancoragem molecular. In: **Modelagem molecular de proteínas**. Humana Press, 2008. p. 365-382. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19)

Muralidharan N. et al. Estudos computacionais de reaproveitamento de medicamentos e sinergismo da ligação de lopinavir, oseltamivir e ritonavir com SARS-CoV-2 Protease contra COVID-19. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1752802>

Oliveira H, M. Jr. A disseminação da covid-19: um papel expectante e preventivo na saúde global. **J Hum Growth Dev**, v. 30, n. 1, p. 135-140, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.7322/jhgd.V30.9976>

Rothan H. A. et al. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, p. 102433, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

Wang C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 470-473, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)