

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 4

ESTUDO *IN SILICO* DO POTENCIAL BIOLÓGICO DO ANTIVIRAL ZANAMIVIR FRENTE À  
POTEÍNA-CHAVE 3CL<sup>PRO</sup> DO SARS-COV-2

*IN SILICO* STUDY OF THE BIOLOGICAL POTENTIAL OF ZANAMIVIR ANTIVIRAL AGAINST THE 3CL<sup>PRO</sup> KEY  
PROTEIN OF SARS-COV-2

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:** O COVID-19 é uma doença respiratória aguda grave causada pela SARS-CoV-2, que já infectou mais de 10 milhões de pessoas em todo o mundo. Os primeiros casos registrados foram identificados na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. Neste estudo, a atividade biológica do zanamivir foi analisada frente à proteína-chave 3CL<sup>PRO</sup> do SARS-CoV-2, usando a ferramenta de acoplamento molecular. O encaixe foi realizado pelo software *Autodock Tools*. A proteína 3CL<sup>PRO</sup> foi considerada rígida e o zanamivir flexível. O algoritmo genético lamarckiano com busca global e pseudo-Solis e Wets com busca local foram adotados para este estudo. O medicamento apresentou potencial biológico para inibir o vírus, agindo intensamente nos resíduos de aminoácidos Asp289, Asp197, Glu288, Lys5, Lys137 e Thr199. Assim, este medicamento se mostra promissor como alternativa de tratamento ao SARS-CoV-2, sendo necessária análise *in vitro* e estudos em humanos para elucidar sua ação inibitória.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2, pandemia, medicamento, acoplamento molecular.

**ABSTRACT:** COVID-19 is a severe acute respiratory disease caused by SARS-CoV-2, which has infected more than 10 million people worldwide. The first recorded cases were identified in the city of Wuhan, China, in December 2019. In this study, the biological activity of zanamivir was analyzed against the SARS-CoV-2 key protein 3CL<sup>PRO</sup>, using the molecular docking tool. The docking was performed by the *Autodock Tools* software. The 3CL<sup>PRO</sup> protein was considered rigid and zanamivir flexible. The Lamarckian genetic algorithm with global search and pseudo-Solis and Wets with local search were adopted for this study. The drug showed biological potential to inhibit the virus, acting intensely on the amino acid residues Asp289, Asp197, Glu288, Lys5, Lys137 and Thr199. Thus, this drug is promising as a treatment alternative to SARS-CoV-2, requiring *in vitro* analysis and study in humans to elucidate its inhibitory viability.

**Keyword:** SARS-CoV-2, pandemic, medication, molecular docking.

## INTRODUÇÃO

O COVID-19 é uma doença respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2, novo  $\beta$ -*coronavírus* identificado que infecta humano (Oliveira, 2020). Os primeiros casos registrados foram na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019 (Singhal, 2020). Desde então, esse vírus tem se propagado ao redor do mundo infectando cerca de 10.028.614 pessoas, segundo levantamento do Centro de Pesquisa de Coronavírus da Universidade Johns Hopkins, Estados Unidos (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

<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.

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.

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>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> 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.

Estudos relatam que a contaminação por SARS-CoV-2 possui uma ligação epidemiológica com o mercado atacadista de frutos do mar em Huanan, local onde há venda de animais vivos (Huids et al., 2020). A transmissão em humanos acontece através de um hospedeiro intermediário ou de humano para humano, sendo esta forma a mais rápida da disseminação da doença, pois ela acontece através de gotículas salivares ou por contato direto (Lai et al., 2020).

Geralmente os sintomas clínicos apresentados pelos pacientes com COVID-19, são: febre, dor de cabeça, diarreia, dispneia, coriza e em casos mais graves apresenta um quadro de pneumonia (Da Silva et al., 2020).

Atualmente não existe um tratamento específico para o SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020). Por esse motivo, há uma busca constante da comunidade científica pra encontrar alternativas de prevenção ou tratamento desta doença. Uma das técnicas mais rápidas e eficazes é o reposicionamento de fármacos, pois esse método permite encontrar agentes inibidores para doenças infecciosas, além de ser mais acessível obtém resultados em curto prazo (Guido et al., 2010).

Neste estudo, avaliamos a eficiência antiviral do medicamento zanamivir através do docking molecular. Este método é um importante avanço no planejamento e descoberta de novos agentes biológicos, pois consiste na predição da conformação ativa de um ligante no sitio ativo de uma macromolécula, bem como, demonstrar as interações moleculares (Guido, 2008). Assim, este estudo teve como objetivo analisar a atividade biológica do zanamivir frente á poteína-chave 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2, utilizando a ferramenta de docking molecular.

## **METODOLOGIA**

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

A estrutura química do zanamivir 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).

### **Interação molecular entre o zanamivir 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 & Güntert, 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 zanamivir 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 zanamivir.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O medicamento zanamivir apresentou-se promissor ao se ligar a proteína 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2, obtendo forte interação molecular no local ativo, apresentando uma energia livre de ligação de  $-5,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e constante de inibição de  $129,35 \mu\text{M}$ , expressos na (Tabela 1).

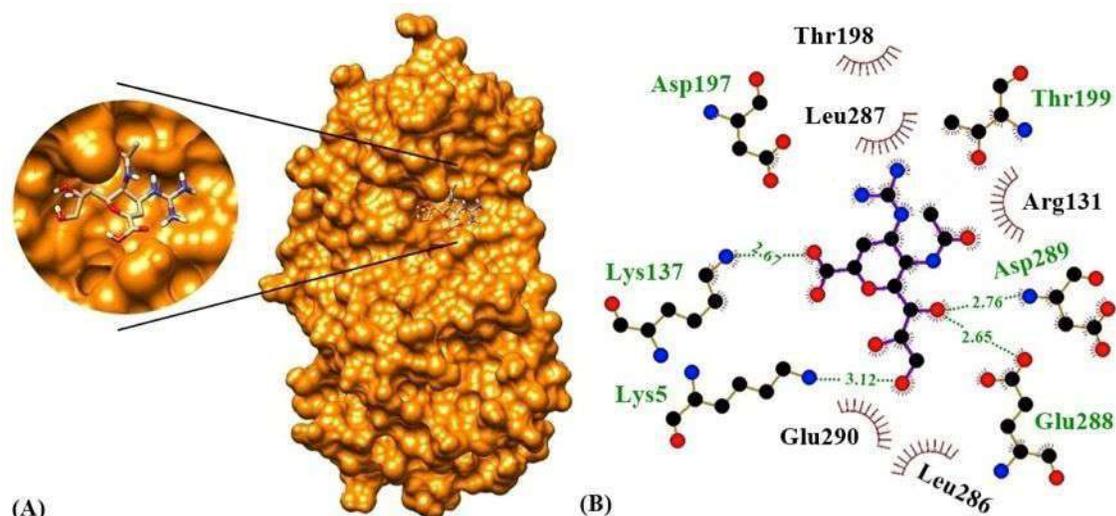
**Tabela 1.** Parâmetros de afinidade molecular para o medicamento zanamivir e a proteína 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2.

Complexo (ligante- proteína)	$\Delta G_{\text{bind}}^a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$K_i^b$ ( $\mu\text{M}$ )	Execução s independe ntes	Número de conformação s no primeiro cluster	Interação de aminoácidos através de ligações de hidrogênio
zanamivir- 3CL <sup>pro</sup>	-5,3	129,35 $\mu\text{M}$	100	11	Asp289, Asp197, Glu288, Lys5, Lys137, Thr199

**Fonte:** Desenvolvido pelos próprios autores.

Esse complexo formou 6 pontes de hidrogênio nos resíduos de aminoácido Asp289, Asp197, Glu288, Lys5, Lys137 e Thr199 (Figura 1B), local onde acontece forte interação molecular com a proteína 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2 (Figura 1A) (Khan et al., 2009). A 3CL<sup>pro</sup> é a enzima chave no processamento de poliproteína de coronavírus, sendo a principal proteína de reprodução e transcrição viral e possui similaridade com outras proteínas virais celulares, tornando-se importante no processo de reprodução de novas proteínas, assim, sua inibição impossibilita a replicação viral do patógeno no organismo (Anand et al., 2002).

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



**Fonte:** Desenvolvido pelos próprios autores.

Estes resultados preliminares de interação molecular entre o zanamivir e a proteína 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2 se mostram significativos para estudos posteriores com ensaios *in vitro* e estudos clínicos com pacientes acometidos por COVID-19, pois este, tem a importância de elucidar a viabilidade do medicamento frente ao SARS-CoV-2, como alternativa de tratamento (Choy et al., 2020).

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos por docking molecular nesse estudo se mostraram promissores conferindo energias livre de ligação estáveis, obtendo uma energia livre de ligação atrativa para a principal proteína do SARS-CoV-2 (3CL<sup>pro</sup>) com forte ação inibitória no sítio ativo. Dessa forma, o medicamento se mostra com grande potencial biológico de inibição do vírus agindo intensamente nos resíduos de aminoácidos Asp289, Asp197, Glu288, Lys5, Lys137 e Thr199. Sendo recomendados novos estudos *in vitro* e em humanos, elucidando sua viabilidade como alternativa de enfrentamento ao COVID-19.

## 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

Araújo J. L., et al. Predição computacional de alvos moleculares de um complexo metálico de rutênio com episiopiloturina e óxido nítrico. **Revista de Saúde**, v.11, n. 1, p. 42-48, 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.21727/rs.v11i1.2197>

Anand K, et al. Structure of coronavirus main proteinase reveals combination of a chymotrypsin fold with an extra  $\alpha$ -helical domain.. **The EMBO Journal**, v. 21, n. 13 p. 3213-3224, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf327>

Choy K. T, et al. Remdesivir, lopinavir, emetina e homoharringtonina inibem a replicação de SARS-CoV-2 in vitro. **Pesquisa antiviral**, p. 104786, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>

Da Silva, M. H. A, et al. A fragilidade do sistema de saúde brasileiro e a vulnerabilidade social diante da COVID-19. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 33, 2020. Disponível em: <https://doi:10.5020/18061230.2020.10724>

Dennington RD, Keith TA, Millan JM. GaussView, v. 5.0.8, Semicchem, Inc.: **Shawnee KS**, 2008.

Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. Gaussian09, Revision C.01; Gaussian, Inc.: **Wallingford, CT**, 2010.

Fideles L. de S, et al. Role of Rutin in 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis: Prevention of Histological Damage and Reduction of Inflammation and Oxidative Stress. **Molecules**, v. 25, p. 2786e, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25122786>

Huids L, A. E. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **Int J Infect Dis**, v. 91, p. 264-266, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>

Guido R. V. C & Andricopulo, A. D. O. G. 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>

Guido R. V. C & Andricopulo, A. D. Modelagem Molecular de Fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 4, p. 24-36, 1 jul. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.19142/rpq.v2i4.66>

Kirchner D. K & Güntert, P. Objective identification of residue ranges for the superposition of protein structures. **BMC bioinformatics**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>

Lai, Chih-Cheng, et al. Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e doença do vírus corona-2019 (COVID-19): a epidemia e os desafios. **Revista internacional de agentes antimicrobianos**, p. 105924, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>

Morris G. M, Huey R., Olson A. J. Using autodock for ligand-receptor docking. **Current protocols in bioinformatics**, v. 24, n. 1, p. 8.14. 1-8.14. 40, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24>

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>

Ramos R. M, et al. Interaction of wild type, G68R and L125M isoforms of the arylamine-N-acetyltransferase from Mycobacterium tuberculosis with isoniazid: a computational study on a new possible mechanism of resistance. **Journal of molecular modeling**, v. 18, n. 9, p. 4013-4024, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1383-6>

Singhal, Tanu. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>

Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell research**, v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>