

ESTUDO TEÓRICO EM CANDIDATOS A INIBIDORES DA PROTEASE PRINCIPAL DO SARS- COV-2: UMA APLICAÇÃO DA DOCAGEM COVALENTE.

IX Reunião Anual de Iniciação Científica da UFRJ (RAIC 2021/2022) e III Reunião Anual de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (RAIDTec 2021/2022) - UFRJ, 0ª edição, de 15/05/2023 a 19/05/2023
ISBN dos Anais: 978-65-5465-041-0

ARAÚJO; Layla Dorbação de¹, SANT'ANNA; Carlos Maurício Rabello de²

RESUMO

Introdução: A pandemia que acometeu o mundo COVID-19, ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, já possui vacina eficaz para auxiliar na proteção da população contra a enfermidade. No entanto, graças às constantes mutações do vírus, ainda é necessário a busca por fármacos antivirais para auxiliar no tratamento de pacientes, principalmente os que são acometidos de formas mais graves¹. Também é válido ressaltar que não é a primeira vez que há casos de doenças causadas por coronavírus, e o SARS-CoV-1, causador do SARS (Síndrome Respiratória Grave Aguda), que atingiu vários países em 2002, possui 80% de semelhança genética com o SARS-CoV-2². **Objetivo:** O objetivo do presente trabalho foi avaliar potenciais inibidores da protease principal (M^{pro}) do SARS-CoV-1 como candidatos a inibidores do SARS-CoV-2, realizando uma comparação das interações dos compostos em ambas as enzimas utilizando métodos teóricos. **Métodos:** Foram selecionados nove compostos da literatura que atuam por inibição covalente da M^{pro} do SARS-CoV-1. Esses compostos foram construídos e otimizados através do método semiempírico PM6, disponível no programa Spartan'14 (Wavefunction, Inc) e, para o estudo das interações com a enzima, foi usado o método da docagem covalente através do programa GOLD 2021.3.0 (CCDC)¹. A reação é uma substituição nucleofílica acílica no grupo éster dos ligantes, tendo o grupo 3-O-5-Cl-C₅NH₃ substituído pelo átomo de S do resíduo Cys145 da M^{pro}. É feita a ligação entre S e o C carbonílico do éster pela docagem covalente, sendo a orientação/conformação do restante da estrutura definida a partir do algoritmo genético do programa. As soluções obtidas foram classificadas a partir da função de pontuação padrão do GOLD, ChemPLP, sendo que quanto maior é essa pontuação, melhores são as interações previstas entre o fragmento do ligante e o sítio de ligação da proteína. **Resultados e discussão:** Todos os ligantes foram previstos como ligantes favoráveis no resíduo Cys145 da M^{pro}, do SARS-CoV-1, o que está de acordo com a literatura, pois todos foram capazes de inibir a enzima *in vitro*.¹ Todos também se ligaram favoravelmente ao resíduo Cys145 da M^{pro} do SARS-CoV-2; além disso, com exceção de dois compostos, todos se ligaram melhor à M^{pro} do SARS-CoV-2. **Conclusão:** Conclui-se que, comparando os resultados da docagem covalente com as enzimas M^{pro} do SARS-CoV-1 e do SARS-CoV-2, o presente trabalho indica que os inibidores covalentes da enzima do SARS-CoV-1 relatados na literatura são previstos como capazes de se ligar de forma até mais favorável na M^{pro} do SARS-CoV-2, sugerindo que são inibidores promissores para uso como antivirais no tratamento de COVID-19. **Referências:** ¹ YANG, Jinfei; YANG, Huihui. A review of the latest research on M^{pro} targeting SARS-COV inhibitors. RSC Medicinal Chemistry, [s. l.], ano 2021, v. 12, n. 7, p. 1019-1246, 14 abr. 2021. ² PETROSILLO, N. et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?. Clinical Microbiology and Infection, [s. l.], ano 2020, v. 26, ed. 6, p. 729-734, 28 mar. 2020.

PALAVRAS-CHAVE: Modelagem molecular, docagem molecular, protease principal, COVID-19

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRJ, layladorbacao@gmail.com

² Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRJ, santanna@ufrj.br