

# Previsão de atividade de candidatos a inibidores da protease principal do SARS-CoV-2 empregando a docagem covalente

**Layla Dorbação de Araújo (IC), Carlos Maurício R. Sant'Anna (PQ)\*.**

Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

\* santanna@ufrjr.br

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Química Fundamental. Antiga rodovia Rio-São Paulo, km 47, Instituto de Química, sala 45 23851-970 Centro - Seropédica, RJ - Brasil

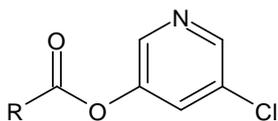
Palavras Chave: Docagem covalente, inibidores covalentes, protease principal, COVID-19.

## Introdução

Mesmo já havendo vacinas disponíveis para a COVID-19, as constantes mutações do SARS-CoV-2, coronavírus causador da pandemia, tornam a busca por fármacos antivirais necessária para que se tenha um tratamento eficaz dos pacientes com a doença, principalmente na sua forma mais grave<sup>1</sup>. Este vírus possui cerca de 80% de semelhança genética com o SARS-CoV-1, causador da Síndrome Respiratória Grave Aguda (SARS), que atingiu vários países em 2002.<sup>2</sup>

Assim, o objetivo deste trabalho foi analisar o potencial de inibidores da protease principal (M<sup>pro</sup>) do SARS-CoV-1 como candidatos a inibidores da M<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2, comparando-se as interações dos compostos em ambas as enzimas por métodos teóricos. Foram selecionados 9 inibidores da literatura (Fig. 1 e Tabela 1), que atuam por inibição covalente da M<sup>pro</sup> do SARS-CoV-1.<sup>1</sup>

**Figura 1.** Estrutura geral dos inibidores da protease principal (M<sup>pro</sup>) do SARS-CoV-1<sup>1</sup> avaliados nesse estudo.



Os compostos foram construídos e otimizados com o método semi-empírico PM6 disponível no programa *Spartan*<sup>14</sup> (Wavefunction, Inc). Para o estudo das interações com as enzimas foi usado o programa de docagem molecular *GOLD 2021.3.0* (CCDC). Foi usado o módulo de docagem covalente, visto que os compostos atuam como inibidores covalentes. A reação é uma substituição nucleofílica acílica no grupo éster dos ligantes, com o grupo 3-O-5-Cl-C<sub>5</sub>NH<sub>3</sub> sendo substituído pelo átomo de S do resíduo Cys145 da M<sup>pro</sup>. Na docagem covalente do programa *GOLD*, fez-se a ligação covalente entre esse átomo de S e o C carbonílico dos ligantes e a orientação/conformação do restante da estrutura foi definida com o algoritmo genético do programa. As soluções obtidas foram classificadas de acordo com a função de pontuação padrão do programa, ChemPLP. Quanto maior a pontuação, melhores são as interações previstas entre o fragmento do ligante e o sítio de ligação na proteína.

## Resultados e Discussão

**Tabela 1:** Pontuações dos ligantes nas M<sup>pro</sup> do SARS-CoV-1 e de SARS-CoV-2 (ChemPLP)

Lig.	Subs. R	Pontuação SARS-CoV-1	Pontuação SARS-CoV-2
1	2-tiofenil	9,4	11,7
2	2-furanil	8,2	10,0
3	2-indolil	20,5	21,3
4	6-indolil	20,3	22,3
5	7-indolil	18,1	22,9
6	<i>N</i> -acetil-5-indolil	28,2	24,2
7	<i>N</i> -tosil-5-indolil	21,6	36,6
8	5-indolil	21,6	20,7
9	4-indolil	18,1	23,2

Todos os ligantes são previstos como capazes de se ligar de forma favorável ao resíduo Cys145 da M<sup>pro</sup> do SARS-CoV-1, o que está de acordo com o fato de todos serem capazes de inibir a enzima *in vitro*<sup>1</sup>. Também se ligam favoravelmente ao resíduo Cys145 da M<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2; além disso observa-se que, com exceção dos compostos 6 e 8, todos os compostos se ligam melhor à M<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2.

## Conclusões

A partir da comparação dos resultados de docagem covalente com as enzimas M<sup>pro</sup> do SARS-CoV-1 e do SARS-CoV-2, o presente trabalho indica que os inibidores da enzima do SARS-CoV-1 são previstos como capazes de se ligar de forma até mais favorável na M<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2, sugerindo que são inibidores promissores da M<sup>pro</sup> do coronavírus causador da atual pandemia de COVID-19.

## Agradecimentos

Faperj, CNPq

YANG, J.; YANG, H. *RSC Med. Chem.*, 2021, 12, 1019-1246.

<sup>2</sup> PETROSILLO, N. *et al.*, *Clin. Microbiol. Infec.*, 2020, 26, 729-734.