

Docking Molecular da main protease do covid-19 com compostos obtidos via bioprospecção de plantas medicinais

Molecular Docking of COVID-19's Main Protease with Compounds Obtained through Medicinal Plant Bioprospecting

Bianca Aline Paszczuk¹, Orlando de Aguiar Lourenço², Chirlei Glienke³, Marcos Brown Gonçalves⁴

RESUMO

Considerando a função de replicação e transmissão viral, a Main Protease (MPro) tem sido objeto de estudos para o desenvolvimento de fármacos com ação inibidora, representando uma estratégia promissora para a intervenção em novas infecções por SARS-COV-2. Neste contexto, a docagem molecular é em geral a primeira ferramenta de triagem de compostos para avaliar a interação desses com proteínas virais. Logo, para este trabalho utilizamos um banco de dados de moléculas bioativas obtidas por bioprospecção de uma espécie de planta medicinal chamada *Vochysia divergens* Pohl, onde a interação destas com a MPro do SARS-COV-2 foram dispostas de acordo com a afinidade e conformação.

PALAVRAS-CHAVE: Modelagem Molecular, Plantas Medicinais, SARS-COV-2.

ABSTRACT

Considering the viral replication and transmission function, the Main Protease (MPro) has been the subject of studies for the development of drugs with inhibitory action, representing a promising strategy for intervention in new SARS-CoV-2 infections. In this context, molecular docking is generally the first tool for screening compounds to evaluate their interaction with viral proteins. Therefore, for this work, we used a database of bioactive molecules obtained through the bioprospecting of a species of medicinal plant called *Vochysia divergens* Pohl, where the interaction of these molecules with SARS-CoV-2's MPro was arranged according to affinity and conformation.

KEYWORDS: Molecular Modeling, Medicinal Plants, SARS-CoV-2.

Introdução

Os desafios sem precedentes impostos pela pandemia de COVID-19 desencadearam a pior crise humana e econômica deste século. Conforme destacado no Relatório de 2020 sobre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), a pandemia trouxe implicações que dificultam o cumprimento dos ODS, evidenciando como essa catástrofe afetou principalmente as populações mais vulneráveis e agravou as desigualdades já existentes. Além disso, houve um aumento significativo no número de pessoas que recaíram na situação de extrema pobreza. Diante desse cenário desafiador, uma série de estudos está em andamento na tentativa de minimizar os impactos causados pela pandemia, incluindo pesquisas voltadas para o tratamento, prevenção e controle da COVID-19.

¹ Bolsista da Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: paszczuk@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 0089830906320707.

² Aluno voluntário do Colégio Militar do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

³ Docente no Departamento Acadêmico de Física. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: browngon@gmail.com. ID Lattes: 2535484439420670.

⁴ Docente no Departamento de Genética. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: cglienke@ufpr.br. ID Lattes: 6592581685493038.

Uma das abordagens iniciais no campo dos estudos farmacêuticos é o chamado "docking molecular", cujo objetivo é prever a interação de um ligante com o sítio alvo de uma biomolécula. Essa ferramenta computacional gera uma classificação das prováveis conformações da interação entre proteína e ligante, permitindo a avaliação de candidatos para testes laboratoriais como potenciais inibidores de proteínas-chave de patógenos. Ela é capaz de prever a afinidade de um composto pelo alvo, indicando onde essas interações podem ocorrer e os tipos de interações químicas que podem se estabelecer entre o receptor e o ligante.

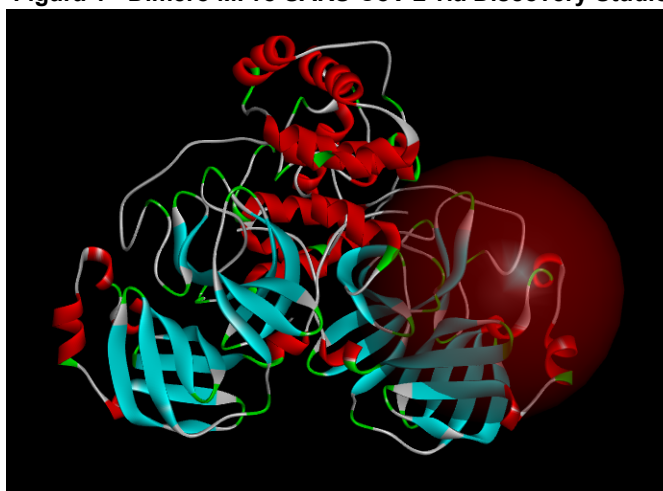
Os compostos selecionados para análise neste estudo são produzidos por fungos endofíticos que habitam o interior de plantas medicinais sem causar danos a estas últimas. A investigação da atividade desses organismos está relacionada à bioprospecção, um processo de busca para identificar e obter compostos químicos, biomoléculas ou organismos que possam ser utilizados na produção de fármacos ou medicamentos. Essa prática desempenha um papel fundamental na descoberta de novos princípios ativos com potencial terapêutico.

Assim, o objetivo deste trabalho foi empregar o docking molecular para avaliar as interações entre ligantes e a proteína MPro do COVID-19 utilizando diferentes extratos obtidos da planta *Vochysia divergens* Pohl. Esta espécie vegetal é encontrada no bioma do Pantanal e é popularmente utilizada no tratamento de infecções e asma.

Metodologia

A estrutura cristalina escolhida para análise foi a MPro SARS-CoV-2 (código PDB 6Y84) obtida no site Protein Data Bank. Utilizando o programa Discovery Studio 4.5 (conforme a figura 1 abaixo), foi adicionado hidrogênio polar à estrutura e uma grid box foi gerada para cobrir a região de busca conformacional na cavidade catalítica utilizando o programa AutoDockTools 1.5.7.

Figura 1 - Dímero MPro SARS-CoV-2 via Discovery Studio



Fonte: A autora (2023).

Usando o Prompt de Comando do Windows, foi executado comandos para gerar um arquivo de texto (log.txt) contendo os conformeros obtidos em ordem decrescente em relação a afinidade eletrônica, sendo melhor a mais negativa. Também foi gerado um

arquivo output (output.pdbqt) para observar as interações dos ligantes através do programa Discovery Studio.

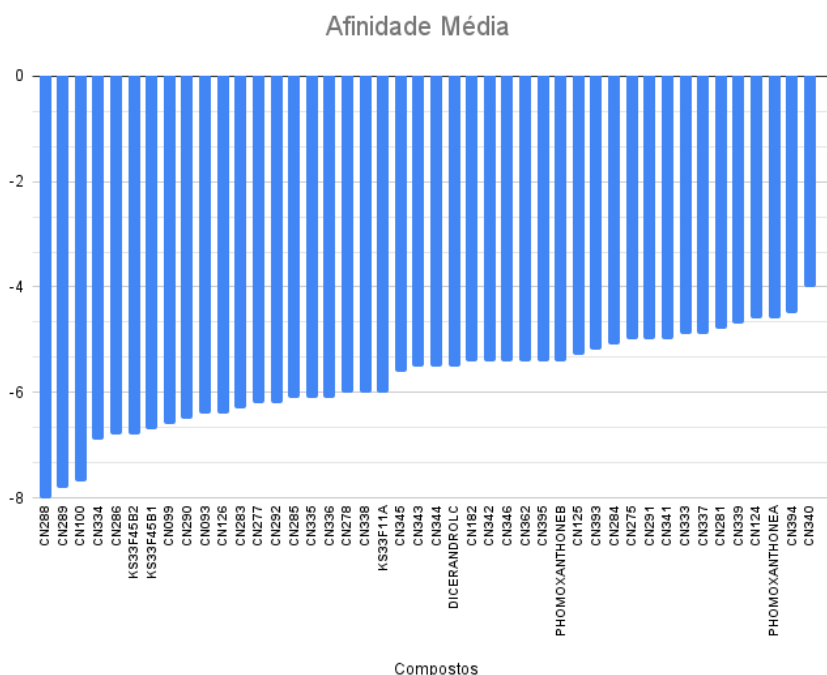
Ao final do processo uma série de conformações foi obtido, classificados por suas energias de ligação receptor-ligante. A análise qualitativa das interações foi conduzida com o programa Discovery Studio.

Resultados e discussões

De acordo com a literatura, a MPro possui quatro cavidades (S1, S2, S3 e S4), sendo a S1 a localização da díade catalítica composta pelos resíduos de cisteína 145 e histidina 41. A docagem foi realizada considerando essa informação para gerar o espaço de busca conformacional.

A afinidade de interação da MPro do COVID-19 com os ligantes foi obtida utilizando o AutoDock Vina, que resulta em uma classificação das possíveis conformações. Ao todo, foram realizados testes com 44 compostos na mesma área onde havia sido delimitada a grid box e com os resultados, foi construído um gráfico relacionando o valor médio das interações

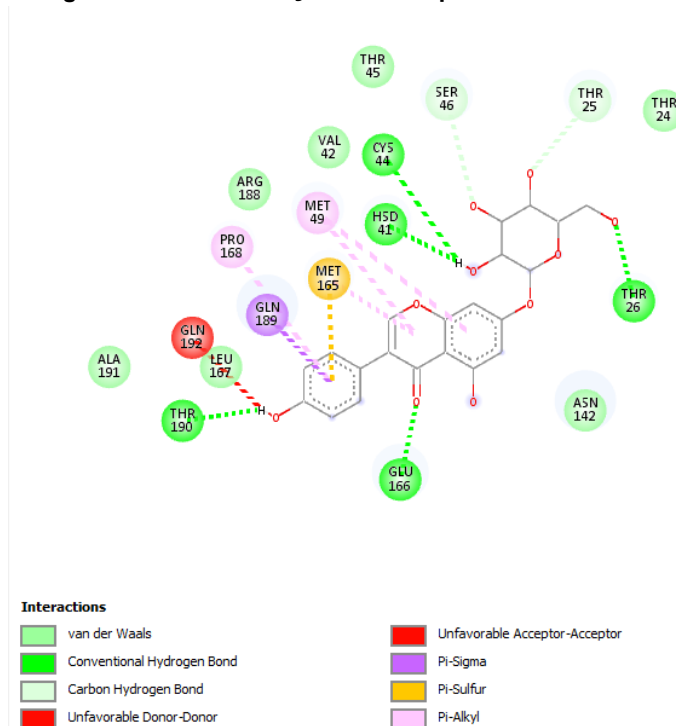
Gráfico 1 - relação entre compostos *versus* afinidade



Fonte: a autora (2023).

O melhor resultado foi da molécula CN288 onde é possível notar, através do diagrama bidimensional (Figura 2), a relação do alto módulo da afinidade média e o número de interações fortes como as ligações de hidrogênio, que são favorecidas pela estrutura e pela composição da molécula, formada majoritariamente por funções orgânicas oxigenadas.

Figura 2 - Diagrama 2D das interações do composto CN288 no sítio catalítico da MPro



Fonte: a autora (2023).

De acordo com Glienke (2012), já existem estudos que demonstram a importância de extratos de microrganismos endofíticos isolados de *V. divergens* por promover resultados antibacteriano, antifúngicos e citotóxicos contra células tumorais. Logo, é possível que haja outras aplicações para esses extratos.

Conclusões

A utilização do método de docking molecular para a Mpro do SARS-CoV-2 mostrou as possíveis interações das moléculas que podem apresentar atividade contra o novo coronavírus. Tais resultados serão utilizados para a realização da dinâmica molecular clássica e posteriormente relacionados com estudos in-vitro.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio de bolsa de extensão universitária da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

BIOVIA, Dassault Systèmes. Discovery Studio 4.5. San Diego: Dassault Systèmes, 2023.

GLIENKE, C.; TONIAL, F.; GOMES-FIGUEIREDO, J. et al. Antimicrobial activity of endophytes from Brazilian medicinal plants. In Antimicrobial agents. **InTech**. 2012.

Disponível em:

https://cdn.intechopen.com/pdfs/38652/InTech-Antimicrobial_activity_of_endophytes_from_brazilian_medicinal_plants.pdf. Acesso em: 31 jul. 2023.

GONÇALVES, S. Q. B. .; ELOI ALVES DA SILVA FILHO; OSMAIR VITAL DE OLIVEIRA; ARLAN DA SILVA GONÇALVES. CORONAVÍRUS E SUA PROTEASE PRINCIPAL: UMA VISÃO PARA O PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS POR DOCAGEM MOLECULAR.

Revista Ifes Ciência , [S. I.], v. 6, n. 1, p. 63-72, 2020. DOI: 10.36524/ric.v6i1.626.

LINLIN ZHANG ET AL. , CRYSTAL STRUCTURE OF SARS-COV-2 MAIN PROTEASE PROVIDES A BASIS FOR DESIGN OF IMPROVED α -KETOAMIDE INHIBITORS.

Science 368,409-412 (2020). DOI: 10.1126/science.abb3405.

MORRIS, G. M. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Computational Chemistry*, 2009, 16, p. 2785-91.

Owen, C.D., Lukacik, P., Strain-Damerell, C.M., Douangamath, A., Powell, A.J., Fearon, D., Brandao-Neto, J., Crawshaw, A.D., Aragao, D., Williams, M., Flaig, R., Hall, D.R., McAuley, K.E., Mazzorana, M., Stuart, D.I., von Delft, F., Walsh, M.A. SARS-CoV-2 main protease with unliganded active site (2019-nCoV, coronavirus disease 2019, COVID-19).

Protein Data Bank. DOI: 10.2210.