



ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DE SISTEMAS SUBPRODUTOS EM CAMADAS DE GRAFENO UTILIZANDO DINÂMICA MOLECULAR.

DIAS, Heloisa Maria¹; DAVILA, Liliana Yolanda²; ³

RESUMO

O SARS-CoV-2, responsável pela pandemia de COVID-19, é um coronavírus que causa uma variedade de sintomas, desde febre até pneumonia grave. A proteína Mpro desempenha um papel crucial na replicação viral, quebrando proteínas virais em subunidades funcionais. Este trabalho tem como objetivo estudar teoricamente as interações entre o Mpro e ligantes como Riboflavina, Dopamina, Adrenalina e Triptofano, utilizando simulações de docking molecular para identificar potenciais inibidores do Mpro. A metodologia incluiu a preparação do Mpro, remoção de moléculas indesejadas e a realização de docking com AutoDock Vina, centralizando-se no sítio ativo da proteína. Os resultados mostraram que a Riboflavina e a Adrenalina apresentaram as interações mais fortes, com energias de ligação de -5.228 e -5.042 kcal/mol, respectivamente, marcando um bom encaixe no sítio de ligação. A Dopamina e o Triptofano também mostraram potencial, com energias de -4.722 e -4.163 kcal/mol. As interações estudadas não apenas foram apresentadas para o entendimento do desenvolvimento de inibidores do Mpro, mas também abrem caminhos para futuras investigações sobre terapias alternativas contra a COVID-19. A utilização de simulações computacionais, como o docking molecular, é fundamental para a identificação

Palavras-chave: COVID- 19, Proteína Mpro, docking molecular, ligantes

I. INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

¹ Bolsista do Programa de Iniciação Científica (PIBIC/PIBITI). Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), Centro de XXXX. e-mail.

² Voluntário do Programa de Iniciação Científica (PIVIC). Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), Centro de XXXX. e-mail.

³ Professora Doutora da Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás (UFG), coordenadora do projeto de extensão. sousa@hotmail.com



O SARS-CoV-2, um coronavírus identificado pela primeira vez em Wuhan, China, é o agente causador da COVID-19, uma síndrome respiratória aguda grave que rapidamente se espalhou pelo mundo, resultando em uma pandemia. A transmissão do vírus ocorre principalmente por meio de gotículas contaminadas e pode desencadear uma ampla gama de sintomas, como febre, tosse e fadiga até pneumonia severa, problemas de coagulação e, em casos extremos, levar à morte.[1]

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi registrado no final de fevereiro de 2020, espalhando-se rapidamente por todo o País. O vírus é classificado como um RNA de fita simples, e morfologicamente, apresenta glicoproteínas de espícula (S), proteínas de envelope (E), proteínas de membrana (M) e, em seu interior, o RNA viral associado à proteína nucleocapsídeo (N) [2, 3].

Dentre as proteínas do Sars Cov-2, está a Mpro que desempenha um papel fundamental na replicação viral, sendo responsável por quebrar uma cadeia de proteínas virais em suas subunidades funcionais. Este trabalho utilizou simulações computacionais para explorar a interação da Mpro com diferentes ligantes, visando identificar potenciais inibidores da replicação viral.

Vale destacar que o estudo teórico das interações de moléculas com camadas de grafeno, prevista para esta etapa do estudo, será abordado em uma fase subsequente. Nessa futura etapa, será realizada uma análise teórica das interações entre essas moléculas e as camadas de grafeno utilizando dinâmica molecular. Devido às limitações de tempo, essa parte não pôde ser concluída no presente estudo.

II. BASE TEÓRICA



O SARS-CoV-2, responsável pela pandemia de COVID-19, viu o surgimento de novas variantes ao longo do tempo, resultando em mudanças na transmissibilidade e nos sintomas da doença. Algumas variantes que inicialmente eram infecciosas apenas entre animais acabaram sendo infecciosas também em humanos[3]. Essa infecção se espalhou rapidamente, alcançando um pico de 4 mil mortes diárias em abril de 2021. Em resposta a essa emergência, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. A transmissão do vírus ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias e aerossóis liberados durante tosse ou espirros, além do contato com superfícies contaminadas. O número básico de reprodução do SARS-CoV-2 varia entre 1,4 e 3,9, o que indica que, na ausência de medidas preventivas, uma pessoa infectada pode contagiar entre 1,4 e 3,9 outras pessoas.[2,4]

O envelope viral do SARS-CoV-2, derivado da célula hospedeira, contém glicoproteínas importantes, como a proteína spike (S), que é essencial para a entrada do vírus nas células humanas. A proteína Spike, projetada na superfície do vírus, se liga ao receptor ACE2 nas células hospedeiras, facilitando a infecção. A proteína da membrana (M) contribui para a estrutura viral, enquanto a proteína nucleocapsídeo (N) envolve e protege o RNA viral, que contém as instruções genéticas para a replicação do vírus. [5]

A protease principal (Mpro) é uma das proteínas não estruturais do SARS-CoV-2 e apresenta uma conformação que forma dois pares de cadeias idênticas, as quais têm um formato que se assemelha a um coração. Cada cadeia da Mpro é composta por três domínios: o Domínio I, que abrange aminoácidos de 8 a 101; o Domínio II, que vai de 102 a 184 e forma o sítio onde a proteína realiza sua reação química, além de ajudar na união das duas cadeias; e o Domínio III, que é



essencial para a união das duas cadeias da proteína. O sítio ativo da Mpro contém dois aminoácidos fundamentais para sua atividade catalítica: a Histidina 41 e a Cisteína 145.[6]

Vale destacar que o estudo teórico das interações de moléculas com camadas de grafeno, prevista para esta etapa do estudo, será abordado em uma fase subsequente. Nessa futura etapa, será realizada uma análise teórica das interações entre essas moléculas e as camadas de grafeno utilizando dinâmica molecular. Devido às limitações de tempo, essa parte não pôde ser concluída no presente estudo.

III. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo o estudo teórico de sistemas de subprodutos da interação entre a proteína Mpro e diferentes ligantes (Riboflavina, Dopamina, Adrenalina, Triptofano), por meio de simulações de docking molecular. Através dessas simulações, buscou-se compreender as interações intermoleculares, as propriedades estruturais bem como investigar os mecanismos de interação e avaliar a viabilidade dos ligantes como alvo de potenciais inibidores da Mpro.

IV. METODOLOGIA

Neste trabalho, foram utilizados os softwares PyMOL e Chimera para a visualização e análise das estruturas moleculares. A preparação da proteína incluiu a remoção de moléculas indesejadas, como água, íons e ligantes não relevantes. Os ligantes utilizados foram Riboflavina, Dopamina, Triptofano e Adrenalina, cujas estruturas foram obtidas de bancos de dados.

O docking molecular foi realizado utilizando o Chimera e o AutoDock Vina. A caixa de pesquisa foi centrada no sítio ativo da proteína, com as seguintes coordenadas: $X = -14.43$, $Y = 12.22$, $Z = -12.24$, e tamanhos $X = 16.9$, $Y = 9.52$, $Z = 9.23$, com espaçamento de 0.375 \AA e exaustividade de 8. A análise incluiu a



determinação das energias de ligação para avaliar a afinidade dos ligantes com a Mpro.

Além disso, foi feita uma visualização preliminar da proteína Mpro em interação com uma camada de grafeno no PyMOL, visando futuros estudos de dinâmica molecular.

V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio do docking molecular realizado, foi possível observar e analisar as interações da proteína com os ligantes. As interações foram analisadas com base na energia de ligação (afinidade) e nos desvios padrões de coordenadas (RMSD). Os valores de afinidade que serão apresentados mostram a força de interação entre os ligantes e o sítio ativo da proteína.

Tabela 1: maiores valores de afinidade de cada ligante com a Mpro.

Ligante	Afinidade	Libra RMSD (Å)	RMSD ub (Å)
Riboflavina	-5.228	0,000	0,000
Dopamina	4,722	0,000	0,000
Adrenalina	-5.042	0,000	0,000
Triptofano	-4.163	0,000	0,000

Os dados mostram que a riboflavina apresentou uma energia de ligação de -5,228 kcal/mol no modo 1 e um RMSD de 0, indicando uma configuração estável e um bom encaixe no sítio de ligação.



A dopamina apresenta uma afinidade com um valor de 4,722kcal/mol e uma configuração RMSD de 0 Å, com uma interação razoável. Já a adrenalina demonstrou uma afinidade um pouco maior se comparado com o ligante anterior de -5,042 kcal/mol.

VI. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do docking molecular mostram que a Riboflavina e a Adrenalina têm as interações mais fortes com a proteína Mpro, com base na afinidade e estabilidade das interações, as quais apresentam um valor de energia de -5,228 e -5,042 kcal/mol, respectivamente. Por outro lado, dopamina e triptofano também mostraram potencial de interação com a Mpro, com afinidades de -4,722 e -4,163 kcal/mol, respectivamente. Embora essas moléculas não sejam tradicionalmente consideradas inibidores específicos de enzimas, suas interações oferecem contribuições que podem orientar o desenvolvimento de futuros inibidores da Mpro para combater a replicação viral do SARS-CoV-2.

Compreender a interação entre a Mpro e esses ligantes é essencial não apenas para desenvolver potenciais inibidores, mas também para explorar estratégias terapêuticas alternativas contra a COVID-19. O uso de técnicas de simulação computacional, como o docking molecular, não apenas permite a predição das interações dessas moléculas com a Mpro, mas também identifica locais de ligação específicos e aminoácidos críticos envolvidos nessas interações, fornecendo informações fundamentais para o desenvolvimento de novos tratamentos.

VII. REFERÊNCIAS

[1] LANA, R. M.; COELHO, F. C.; GOMES, M. F. da C.; CRUZ, O. G.; BASTOS, L. S.; VILLELA, D. A. M.; CODEÇO, C. T. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, n. 3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019620>.



[2] BERAUD, G. et al. Impact of vaccination on the presence and severity of symptoms in hospitalized patients with an infection of the Omicron variant (B.1.1.529) of the SARS-CoV-2 (subvariant BA.1). *Clinical Microbiology and Infection*, 29 642e650, 2023.

[3] BACHMANN, L;BRAGA, G.U.L. Implementação e caracterização radiométrica de lâmpadas emissoras de UV-C como alternativa para inativação de microrganismos em ambientes públicos.

[4] ANDERSEN, K.G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26, 450–452, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.

[5]DÍAZ-CASTRILLÓN, F. Y TORO-MONTOYA, A. (2020). sars cov-2/covid-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab*, 24.

[6] HAMEEDI, M. A., T. PRATES, E., GARVIN, M. R., MATHEWS, I. I., AMOS, B. K., DEMERDASH, O., BECHTHOLD, M., IYER, M., RAHIGHI, S., KNELLER, D. W., KOVALEVSKY, A., IRLE, S., VUONG, V.-Q., MITCHELL, J. C., LABBE, A., GALANIE, S., WAKATSUKI, S., & JACOBSON, D. (2022). Structural and functional characterization of NEMO cleavage by SARS-CoV-2 3CLpro. *Nature Communications*, 13(1), 5285. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32922-9>

VIII. AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Profa. Dr Liliana Yolanda Ancalla Dávila, pela orientação ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também à Universidade Federal do Norte do Tocantins - UFNT, ao Instituto Nacional de Eletrônica Orgânica - INEO e ao Laboratório de Pesquisa em Materiais para Aplicações em Dispositivos Eletrônicos - LABMADE, pelo ambiente acadêmico e pelas valiosas oportunidades de aprendizado, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Tocantins (FAPT-Brasil) pelo suporte financeiro para a execução deste trabalho.