

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, Liliâne 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, Liliâne 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 5

REPOSICIONAMENTO DO FÁRMACO RIMANTADINA PARA O TRATAMENTO DO NOVO  
CORONAVÍRUS POR ESTUDO DE DOCKING MOLECULARREPOSITIONING OF THE DRUG RIMANTADINE FOR THE TREATMENT OF THE NEW CORONAVIRUS BY  
MOLECULAR DOCKING STUDYJoabe 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 SARS-CoV-2, até 28 de junho de 2020, já infectou 10.012.244 pessoas em todo o mundo, levando a 499.486 óbitos, sendo as Américas o atual epicentro da doença. A OMS aconselha os países a adotar medidas de isolamento social para mitigar a propagação do vírus, pois não há tratamento para a doença. Assim, este estudo teve como objetivo reposicionar o fármaco rimantadina para o tratamento do novo coronavírus por estudo de docking molecular. O acoplamento foi realizado pelo software *Autodock Tools*. A proteína 3CL<sup>pro</sup> foi considerada rígida e a rimantadina flexível. O algoritmo genético lamarckiano com busca global e pseudo-Solis e Wets com busca local foram adotados para este estudo. A rimantadina apresentou energia livre de ligação estável de -6,13 Kcal.mol<sup>-1</sup>, tendo êxito no encaixe molecular à proteína 3CL<sup>pro</sup>, mostrando-se promissor com interações intensas, sendo recomendado análises *in vitro* para elucidar seu potencial biológico em células do SARS-CoV-2.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavírus, docking molecular, pandemia.

**ABSTRACT:** SARS-CoV-2, until June 28, 2020, has already infected 10,012,244 people worldwide, leading to 499,486 deaths, with the Americas being the current epicenter of the disease. WHO advises countries to adopt measures of social isolation to mitigate the spread of the virus, as there is no treatment for the disease. Thus, this study aimed to reposition the drug rimantadine for the treatment of the new coronavirus by molecular docking study. The docking was performed using the *Autodock Tools* software. The 3CL<sup>pro</sup> protein was considered rigid and rimantadine flexible. The Lamarckian genetic algorithm with global search and pseudo-Solis and Wets with local search were adopted for this study. Rimantadine showed a free energy of stable binding of -6.13 Kcal.mol<sup>-1</sup>, being successful in the molecular fitting to the 3CL<sup>pro</sup> protein, showing promise with intense interactions, being recommended *in vitro* analyzes to elucidate its biological potential in SARS-CoV-2 cells.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, molecular docking, pandemic.

## INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 foi identificado pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em 7 de janeiro de 2020, pertencente a família *Coronaviridae* de ordem *Nidovirales* (Zhou et al., 2020). Esta é a terceira espécie de coronavírus que causa problema respiratório grave em humanos, sendo as outras duas o SARS-CoV e o MERS-CoV (Huang et al., 2019). Os sintomas apresentados por pessoas infectadas irão variar conforme a característica imune do paciente,

<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.

<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>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>4</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.

sendo as mais frequentes, febre, irritação na garganta, perda do olfato e paladar, dor de cabeça, dores muscular, dificuldade em respirar e opacidade radiológica do pulmão em vidro fosco nos casos mais graves (Corman et al., 2019).

Segundo o painel do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas (CCES) (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>) da Universidade Johns Hopkins (UJH) até o dia 28 de junho de 2020 o vírus já infectou cerca de 10.012.244 pessoas em todo o mundo, levando 499.486 a óbito, sendo as Américas o atual epicentro da doença, onde os Estados Unidos e o Brasil possuem os maiores casos de infecções e mortes no mundo.

O início do surto ocorreu em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, com casos de pneumonia com causa desconhecida que logo se intensificaram e toda a cidade foi acometida pelo vírus (Zhu et al., 2020). Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia do novo coronavírus e aconselhou países a adotarem medidas de isolamento social para amenizar a disseminação do vírus, como também, preservar sistemas de saúde de um possível colapso, pois até o momento não existe tratamento para a doença (Neher et al., 2020).

Dessa forma, cientistas se empenham para encontrar alternativas de tratamento para o SARS-CoV-2 (Pacheco et al., 2020). Sendo bastante usadas técnicas computacionais para elucidar possível atividade biológica contra o COVID-19, entre elas, o docking molecular é uma ferramenta promissora em prever conformação, posição, orientação do ligante dentro dos sítios da proteína-alvo e avaliação da afinidade de ligação (Meng et al., 2011). Assim, este estudo teve como objetivo reposicionar o fármaco rimantadina para o tratamento do novo coronavírus por estudo de docking molecular.

## **METODOLOGIA**

### **Obtenção da geometria molecular da rimantadina empregando-se de cálculos DFT.**

A estrutura química da rimantadina foi projetada utilizando o software *GaussView 5.0* (Araújo et al., 2020a), gerando as matrizes de coordenadas cartesianas. Após, foi submetido a cálculos quânticos pelo software *Gaussian 09W* (Araújo et al., 2019) 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. (2020b).

### **Interação molecular entre a rimantadina 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 a rimantadina foi considerado flexível. O algoritmo genético lamarckiano (LGA) com busca global e pseudo-Solis e Wets com busca local foram adotados para este docking, 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 rimantadina.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

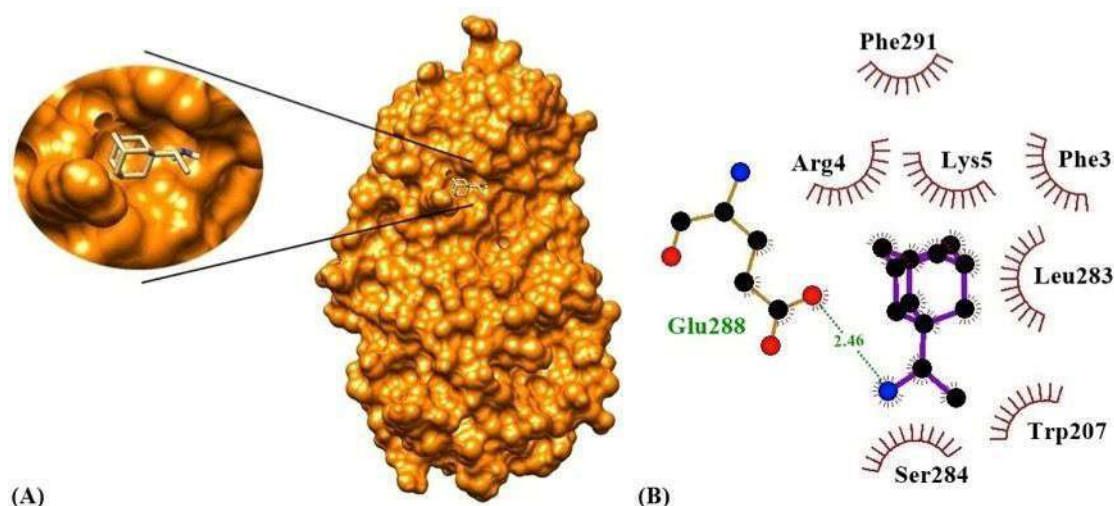
A rimantadina obteve efetividade no encaixe molecular a proteína-chave 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2 com energia livre de ligação de  $-6,13 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  e constante de inibição de  $31,98 \mu\text{M}$  (Tabela 1). Estes resultados ressaltam a forte ação do medicamento no sítio ativo da proteína (De Miranda et al., 2020), onde a interação mais intensa do complexo ocorre no resíduo de aminoácido Glu288 que forma uma ponte de hidrogênio entre os átomos (O) e (N) com distância de  $2,46 \text{ \AA}$  (Figure 1B).

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

Complexo (ligante-proteína)	$\Delta G_{\text{bind}}^a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$K_i^b$ ( $\mu\text{M}$ )	Execuções independentes	Número de conformações no primeiro cluster	Interação de aminoácidos através de ligações de hidrogênio
Rimantadina - 3CL <sup>pro</sup>	-6,13	31,98 $\mu\text{M}$	100	61	Glu288

**Fonte:** Desenvolvido pelos próprios autores.

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



**Fonte:** Desenvolvido pelos próprios autores.

Estes resultados demonstram que a rimantadina possui potencial biológico atrativo em estudos frente a principal proteína do SARS-CoV-2 (Huey et al., 2007), tendo uma forte interação por ponte de hidrogênio no resíduo de aminoácido Glu288 e energia livre de ligação estável, indicando forte ação farmacológica no local ativo da proteína 3CL<sup>pro</sup>. Nos resíduos de aminoácido Arg4, Lys5, Leu282, Phe291, Phe3, Ser284 e Trp207 que realizam as interações hidrofóbicas nas bordas do local ativo da proteína (Figura 1B).

A forte interação molecular e a ação inibitória do medicamento tornam atrativos estudos *in vitro* com a rimantadina frente a células do SARS-CoV-2, pois foi possível observar a intensa interação molecular do medicamento a proteína 3CL<sup>pro</sup>, responsável por desempenhar a mediação de replicação e transcrição viral (Anand et al., 2002). Desta forma, sua inibição impediria o desenvolvimento do patógeno, o que torna esses resultados preliminares promissores.

## CONCLUSÃO

O acoplamento molecular entre o medicamento rimantadina e a proteína 3CL<sup>pro</sup> demonstra resultados atrativos neste estudo *in silico*, onde foi possível elucidar a efetividade no encaixe molecular do medicamento à proteína com energia livre de ligação estável de  $-6,13 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  e forte ação inibitória no local ativo da 3CL<sup>pro</sup>, em especial no resíduo de aminoácido Glu288, local onde se concentra a ligação mais intensa do complexo (Rimantadina-3CL<sup>pro</sup>), sendo recomendado análises *in vitro* para elucidar seu potencial biológico em células do SARS-CoV-2.

## 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.

## REFERÊNCIA

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>

Araújo J. L, et al. Evaluation by Molecular Docking of Inhibitors of the Enzyme Pteridine Reductase 1 from Leishmania. **Revista Prevencao de Infeccao e Saúde**, v. 5, p. e9056, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.26694/repis.v5i0.9056>

Araújo J. L, et al. Molecular Docking and Evaluation of Antileishmania Activity of a Ruthenium Complex with Epiisopiloturine and Nitric Oxide. **Journal of Biosciences and Medicines**, v. 8, n. 5, p. 42-53, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.4236/jbm.2020.85005>

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

Corman V. M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, p. 2000045, 2020. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2807%2F1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

De Miranda J. A. L, et al. Troxerutin Prevents 5-Fluorouracil Induced Morphological Changes in the Intestinal Mucosa: Role of Cyclooxygenase-2 Pathway. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 1, p. 10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph13010010>

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>

Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Huey R, et al. A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. **Journal of computational chemistry**, v. 28, n. 6, p. 1145-1152, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.20634>

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>

Meng X. Y, et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current computer-aided drug design**, v. 7, n. 2, p. 146-157, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>

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>

Neher R. A, et al. Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. **Swiss medical weekly**, v. 150, n. 1112, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20224>

Pacheco T. J. A, et al. Panorama mundial de estudos com a hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-4, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3288.p1-4.2020>

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>

Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, p. 1054-1062, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Zhu N, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>