

ESTUDO MOLECULAR *IN SILICO* SOBRE A INTERAÇÃO DO EBSELEN E DERIVADOS LIGADOS A CISTEÍNA NAS PROTEASES Mpro e PLpro DO SARS-COV-2

Guilherme Schmitt Rieder¹; Pablo Andrei Nogara¹; João Batista Teixeira da Rocha¹

¹Universidade Federal de Santa Maria

Introdução: O genoma do novo coronavírus (SARS-CoV-2) codifica duas proteases virais que exercem um papel central na infecção viral, a protease viral principal (Mpro) e a protease semelhante a papaína (PLpro). O ebselen (EbSe) é um composto organosselênio, que está em ensaios clínicos por apresentar uma baixa toxicidade em humanos. Estudos *in vitro* mostraram que o EbSe é um potencial inibidor da Mpro e PLpro, no qual o átomo de selênio (Se) do EbSe se ligaria covalentemente ao grupo tiol (SH) das cisteínas (Cys) dos sítios ativos das proteases, inibindo-as. No plasma, o EbSe é transportado ligado a proteínas que possuem grupos tíóis (principalmente a albumina). Portanto, após a absorção pelas células, o Ebse seria encontrado ligado com grupos –SH de proteínas e de compostos de baixa massa molecular (Cys e GSH). Neste estudo, analisou-se a interação do EbSe e alguns análogos ligados a Cys (Cys; principal tiol de baixa massa molecular no plasma) com os sítios ativos da Mpro e PLpro. Verificou-se as distâncias entre o átomo de Se, ou S dos compostos, com o átomo de S das Cys dos sítios ativos das proteases e a estabilidade das interações. **Métodos:** Utilizamos o programa Vina 1.1.1, para a realização do docking local, focado no sítio ativo das proteases. As estruturas da Mpro e PLpro foram obtidas do Banco de Dados de Proteínas (PDB) com os códigos 6LU7 e 7JN2, respectivamente. As estruturas dos ligantes foram criadas no software Avogadro 1.1.1 seguido pela otimização geométrica semi-empírica PM6. Os conformeros de cada ligante foram organizados em clusters (RMSD $\leq 2\text{Å}$), e o cluster de menor energia foi selecionado e analisado no Discovery Studio Visualizer. Para as análises estatísticas de ANOVA de duas vias, foi utilizado 2 confôrmeros pertencentes ao cluster de menor energia de cada ligante para a obtenção de um N=2, utilizando o programa Graphpad Prism 8. **Resultados:** EbSe e análogos ligados a cisteína tiveram uma menor distância entre o Se (ligantes) e -S do centro ativo da Mpro em comparação com a PLpro. A interação dos análogos e do EbSe...S (Cys) sugere que a Cys do sitio ativo das proteases poderia formar uma ligação covalente com os ligantes. Também vimos que a distância da interação entre o S (ligantes) e –S (Cys) das proteases possui uma distância menor na Mpro. Em relação a comparação das interações Se-S e S-S dos compostos ligados a Cys, com a Cys das proteases, vimos que em ambas, a interação S-S possui um distância menor que a interação Se-S. Em geral, Ebs-Cys e seus análogos apresentaram menores valores de ΔG com a Mpro do que com a PLpro. Esses resultados estão de acordo com estudos *in vitro* onde a Mpro foi inibida com maior potência pelo EbSe e análogos, quando comparados com a PLpro. **Conclusão:** O EbSe-Cys e seus derivados podem interagir nos sítios ativos da Mpro e PLpro, ratificando que compostos organosselenios são uma importante classe de

moléculas a ser estudada como potenciais inibidores covalentes das proteases do SARS-CoV-2.