

# TRIAGEM *IN SILICO* DE COMPOSTOS NATURAIS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS FÁRMACOS ATUANTES NO TRATAMENTO DA HERPES SIMPLEX

Vinícius Freitas Silva Bitencourt<sup>1</sup>, Aldo Barbosa Côrtes Filho<sup>2</sup>, Gildomar Lima Valásques Junior<sup>3</sup>, Danyo Maia Lima<sup>4</sup>.

## RESUMO

A triagem *in silico* de compostos permite a identificação de potenciais fármacos para o tratamento de diversas enfermidades. O objetivo deste estudo foi identificar compostos que atuem como inibidores do vírus Herpes Simplex. A metodologia se deu através de bancos de dados, como *Protein Data Bank* (PDB) - para identificar a estrutura cristalográfica da 6M5V - e o ZINC, de onde foram retiradas 502 moléculas presentes no semiárido nordestino, disponibilizadas pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Além disso, os programas AutodockTools 1.5.6.rc3 e AutoDock Vina, foram responsáveis por permitir a simulação do acoplamento dos compostos ao vírus do Herpes Simplex. Com base nos estudos e cálculos de acoplamento realizados, foi possível identificar diversas moléculas com a capacidade de atuar sobre o vírus da herpes. A hydroxy(methyl)dispiro[BLAH]dione, catalogada como ZINC 69482467, apresentou a energia de ligação mais favorável, equivalente a -8.8kcal/mol. Elas se enquadra na regra de Lipinski e Veber e pode ser classificada como um potencial fármaco antiviral, necessitando de estudos *in vitro* e *in vivo*, para que possa ser confirmada como segura para o consumo humano.

**Palavras-chave:** Acoplamento Molecular; Farmacologia; Herpes Simplex; Odontologia.

## ***IN SILICO* SCREENING OF NATURAL COMPOUNDS FOR THE IDENTIFICATION OF POTENTIAL DRUGS ACTING IN THE TREATMENT OF HERPES SIMPLEX**

### ABSTRACT

The docking allows the identification of potential drugs for the treatment of various illnesses. The aim of this study was to identify compounds that act as inhibitors of the Herpes Simplex. The methodology was carried out through databases, such as Protein Data Bank (PDB) - to identify the 6M5V crystallographic structure - and the ZINC, from where 502 molecules present in the northeastern semiarid were taken, made available by the State University of Feira de Santana (UEFS). In addition, AutodockTools 1.5.6.rc3 and AutoDock Vina were responsible for simulating the docking of compounds to the Herpes Simplex virus. Based on the studies and coupling calculations performed, it was possible to identify various molecules with the ability to act on Herpes Simplex. The hydroxy(methyl)dispiro[BLAH]dione, cataloged as ZINC 69482467, had the most favorable binding energy, equivalent to -8.8kcal/mol. She fall under the Lipinski and Veber rule and can be classified as potential antiviral drug, requiring *in vitro* and *in vivo* studies, so that can be seen as safe for human consumption. **Keywords:** Dentistry; Herpes Simplex; Docking Molecular; Farmacology

---

\* Financiamento: Bolsa Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq;

<sup>1</sup> Graduando em Odontologia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia;

<sup>2</sup> Mestrando em Bioquímica e Biologia Molecular - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia;

<sup>3</sup> Professor Titular, Programa Multicêntrico de Bioquímica e Biologia Molecular - PMBqBM, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia;

<sup>4</sup> Professor Titular, Pesquisador - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia;

## INTRODUÇÃO

A triagem *in silico*, pode ser entendida como um método computacional para o estudo de diversos compostos e estruturas. Com o avanço tecnológico, é possível realizar descobertas de relevância científica, utilizando-se apenas um computador. O que antes era restrito a laboratórios, com equipamentos sofisticados para o estudo *in vivo* ou *in vitro*, atualmente pode ser realizado *in silico*. Moléculas, enzimas, ligantes, receptores, proteínas, entre outros compostos, interagem por meio de programas de acoplamento e permitem a descoberta de novos fármacos. (RODRIGUES *et al.*, 2012).

A natureza está repleta de substâncias. É possível a criação de medicamentos a partir de diversas fontes, sejam elas: animais, plantas, fungos, bactérias. Ao longo dos anos, os seres vivos e seus componentes naturais vêm sendo estudados e, estão permitindo a descoberta e desenvolvimento da maioria dos fármacos utilizados na atualidade. (BARREIRO; BOLZANI 2009).

O vírus causador da herpes labial (Herpes Simplex), acomete cerca de 90% da população mundial. Sendo que 40 a 75% dos adultos possuem manifestações frequentes. Possui uma sintomatologia dolorosa e geralmente é adquirido ainda na infância, com transmissão através da saliva - seja dos pais, familiares, ou até mesmo no momento do parto -. É a doença viral mais comum do mundo, ficando atrás apenas de doenças respiratórias, como a gripe. (CONSOLARO; CONSOLARO 2009).

Ante o exposto, o presente estudo teve como objetivo realizar a triagem *in silico* de compostos naturais do semiárido nordestino, através da varredura computacional, para a identificação de potenciais fármacos inibidores do vírus Herpes Simplex, os quais possam agir como antivirais. Assim, podendo ser utilizados de forma alternativa e/ou complementar, aos tratamentos existentes na atualidade.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca no banco de estruturas 3D de macromoléculas: Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/>), para a seleção da estrutura cristalográfica da molécula 6M5V. Como filtros de seleção, foi considerada a presença de um inibidor ligante e o método experimental de difração de raio X, com resolução e valor de R maiores que 2,0 Å e 0,2, respectivamente.

Através do programa AutodockTools® 1.5.6.rc3, a estrutura tridimensional do alvo molecular foi preparada para os estudos de docking. No processamento da proteína, todos os ligantes e moléculas de solvente foram removidos. Além disso, átomos de hidrogênio e cargas para adequação da estrutura química da proteína foram adicionados. A determinação do sítio ativo foi feita com base na posição do ligante junto à proteína. O *grid box* foi centrado no sítio ativo da molécula, também utilizando o programa AutodockTools® 1.5.6.rc3, e as coordenadas do espaço de procura estabelecidas em um espaço de 1 Å. As coordenadas e dimensões determinadas pela caixa de ancoragem foram registrados.

Um total de 502 moléculas do semiárido estão disponíveis no banco de dados ZINC®, disponibilizado pela Universidade Estadual de Feira de Santana (<https://zinc.docking.org/catalogs/uefsnp/substances/>). Destas, foram separadas as moléculas que se enquadram nos parâmetros da regra de Lipinski e Veber para que fosse feito o acoplamento. As moléculas presentes no formato .mol2 sofreram conversão para o formato .pdbqt, com o auxílio do programa Autodock Tools® 1.5.6.rc3.

A seleção das moléculas pela regra de Lipinski e Veber, baseia-se na análise do número de grupos doadores de elétrons; área de superfície polar; peso molecular; número de ligações rotativas e; Log P, para identificar a solubilidade e permeabilidade dos fármacos na membrana celular. (Lipinski et al., 2001; Veber et. al., 2002)

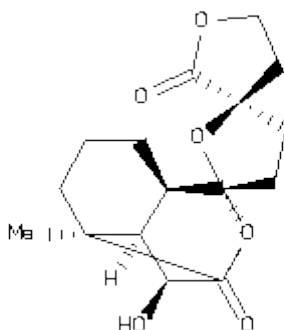
O docking ou acoplamento molecular, ocorreu por meio do Autodock Vina®, na sua configuração padrão. A preparação dos arquivos de input com extensão .pdbqt foi realizada através do programa Autodock Tools® 1.5.6.rc3.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para os estudos e cálculos de acoplamento, foi utilizada a proteína identificada no PDB (*Protein Data Bank*), como: 6M5V. A energia de ligação da 6M5V com o sítio de ligação do Herpes Simplex, é de: -7.4 kcal/mol. Quanto mais negativa for a interação do composto com o sítio de ligação, significa que houve um menor nível de desordem no momento do acoplamento, liberando menos energia e favorecendo uma ligação mais límpida. Assim sendo, as moléculas do semiárido que obtiveram uma energia de ligação inferior a -7.7kcal/mol, foram classificados como possíveis compostos eficazes para atuar como um fármaco antiviral para o tratamento da herpes simplex.

Dentre as 05 substâncias presentes no semiárido que melhor interagiram com o sítio de ligação do vírus, classificando-se como potenciais drogas orais antivirais, tem-se, com valor de energia de ligação: -8.8kcal/mol, a molécula zinc\_69482467, catalogada como hydroxy(methyl)dispiro[BLAH]dione (Figura 01).

**FIGURA 01.** Estrutura 2D da molécula zinc\_69482467



Fonte: ZINC Database Irwin & Shoichet, (2005)

**TABELA 01.** Parâmetros de avaliação para a biodisponibilidade oral da molécula zinc\_69482467 (hydroxy(methyl)dispiro[BLAH]dione)

Parâmetros	ZINC 69482467	Valores de referência
Número de elétrons doadores	1	<5
Número de elétrons aceptores	6	<10
Peso Molecular (g.mol <sup>-1</sup> )	350.411	<500.000
LogP	1.10	<5
Número de ligações	0	≤ 10

## giratórias

Área de superfície polar (Å <sup>2</sup> )	-13.25	≤ 140
--	--------	-------

Fonte: ZINC Database (Irwin & Shoichet, 2005), (Lipinski et al., 2001; Veber et. al., 2002)

\* Valores de referência obtidos através do: ZINC Database (Irwin & Shoichet, 2005)

\*\* Valores de referência (Lipinski et al., 2001; Veber et. al., 2002)

Das 502 moléculas do semiárido testadas, aproximadamente 28% apresentaram uma energia de ligação mais negativa quando interagidas com o Herpes Simplex, do que o ligante 6M5V, utilizado como parâmetro para os testes de acoplamento. Desta forma, infere-se que, em tese, existe a possibilidade da utilização de pelo menos 140 moléculas do semiárido nordestino, para o desenvolvimento de fármacos que atuem no tratamento da Herpes Simplex.

## CONCLUSÃO

A triagem *in silico* de compostos, tem sido bastante favorável para a descoberta de novos fármacos com potencial ação anti-inflamatória, antipirética, antimicrobiana e antiviral (objeto deste estudo). São necessários estudos complementares *in vivo* e *in vitro* para maior segurança e corroboração dos resultados obtidos *in silico*, porém, o acoplamento virtual mostra-se como um grande avanço para a saúde mundial.

## REFERÊNCIAS

- Barreiro, E. J. & Bolzani, V. S. (2009). Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Química Nova Sociedade Brasileira de Química*, 32 (3), 679-688.
- Berman, H. M., Westbrook., J, Feng Z., Gilliland G., Bhat, T. N., Weissig. H, Shindyalov, I.N & Bourne, P.E. (2000). *The Protein Data Bank Nucleic Acids Research*, 28, 235-242.
- CONSOLARO, Alberto; CONSOLARO, Maria Fernanda MO. Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 14, p. 16-24, 2009.
- Rodrigues, R. P., Mantoani, S. P., de Almeida, J. R., Pinsetta, F. R., Semighini, E. P., da Silva, V. B., & da Silva, C. H. T. (2012). Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos. *Revista Virtual de Química*, 4(6), 739-776.
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.

## AGRADECIMENTOS

