

# Prospecção de Proteínas do Novo Coronavírus, COVID-19, e Potencial da Bioinformática na Busca de Novas Drogas Promissoras

## Prospection of Novel Coronavirus COVID-19 Proteins and Bioinformatic Potential in Search of New Promising Drugs

Ruan Sousa Bastos<sup>1</sup>

Cassio Silva Sousa<sup>5</sup>

Jefferson Santos Oliveira<sup>2</sup>

Marcelo Henrique Vilhena da Silva<sup>3</sup>

Francisco das Chagas Alves Lima<sup>4</sup>

Jefferson Almeida Rocha<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, MA, Brasil

<sup>3</sup>Instituto Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

<sup>4</sup>Universidade Estadual do Piauí, Teresina, PI, Brasil

<sup>5</sup>Universidade Federal do Maranhão, Campus de São Bernardo, MA, Brasil

### Resumo

O vírus da COVID-19, 2019-nCoV ou SARS-Cov-2, soma mais de 290 mil casos e 12 mil mortes pelo mundo. Não existem estudos clínicos indicando tratamentos eficazes, e a identificação de agentes antivirais adequados constitui-se um passo crucial no combate à pandemia. O presente trabalho constitui o levantamento de proteínas do SARS-Cov-2 a partir do Protein Data Bank (PDB), elegíveis como alvos para docagem de substâncias inibitórias. Posteriormente, foram realizados testes *in silico*, com dois alvos enzimáticos em interação com os fármacos Ledipasvir e Ombitasvir. A prospecção no PDB reportou 29 proteínas. Selecionou-se 6vsb e 6m17 para docagem com Ledipasvir, resultando energias de interação iguais a -6.88 e -6.25kJ/mol, respectivamente. Para os mesmos alvos, o fármaco Ombitasvir obteve -5,96 e -4,53kJ/mol. O estudo evidenciou o avanço nas pesquisas relacionadas à COVID-19, apresentando 29 estruturas enzimáticas. Os fármacos Ledipasvir e Ombitasvir apresentaram parâmetros favoráveis para a continuação de estudos *in vitro* e clínicos.

Palavras-chave: COVID-19. Prospecção. Docagem Molecular.

### Abstract

COVID-19 disease, caused by the 2019-nCoV virus or SARS-Cov-2, adds up to just over 290 thousand cases and 12 thousand deaths worldwide. No clinical studies are indicating effective treatments, and the identification of suitable antiviral agents is a crucial step in combating the pandemic. This research constitutes a survey of SARS-Cov-2 proteins from the Protein Data Bank (PDB), eligible as targets for docking of inhibitory substances. later, *in silico* tests were performed with two enzymatic targets in interaction with the drugs Ledipasvir and Ombitasvir. Prospecting in the PDB reported 29 proteins. 6vsb and 6m17 were selected for docking with Ledipasvir, resulting in interaction energies equal to -6.88 and -6.25kJ / mol, respectively. For the same targets, the drug Ombitasvir obtained -5.96 and -4.53kJ / mol. The study showed the advances in COVID-19 research, presenting 29 structures. The drugs tested showed favorable parameters for continuing *in vitro* and clinical studies.

Keywords: COVID-19. Prospection. Docking Molecular.

Área Tecnológica: Prospecção Científica e Tecnológica e Saúde Humana.



# 1 Introdução

Em dezembro de 2019, órgãos de saúde chineses reportaram surto de pneumonia desconhecida na cidade de Wuhan. Causada pelo vírus 2019-nCov e, posteriormente, denominada COVID-19, a síndrome respiratória soma 81.499 casos confirmados na China, incluindo 3.207 mortes em 22 de fevereiro de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Na mesma data foram reportados casos na Itália, Espanha, Irã, Alemanha, Estados Unidos, França e em mais 180 países, totalizando 294.110 casos e 12.944 mortes pelo mundo, conferindo *status* de pandemia à COVID-19. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, temos 1.546 casos e 25 mortes (BRASIL, 2020). Não existe confirmação de estudos clínicos indicando medicamentos eficazes para o tratamento, e a identificação de agentes antivirais adequados constitui-se um passo crucial (WANG *et al.*, 2020).

Esforços têm sido feitos no sequenciamento do 2019-nCov. Esse processo providencia informações acerca das proteínas chaves do funcionamento do vírus, além de permitir comparações com diferentes cepas encontradas em diferentes localidades e ao longo do tempo de transmissão, indicando suas mutações e possibilitando o rastreamento de epicentros de contaminação; e constitui também o primeiro passo para o desenvolvimento de métodos de detecção. No Brasil, o sequenciamento foi conduzido pelo CADDE Project, uma parceria entre Instituto Adolfo Lutz e o Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo (CENTRE FOR ARBOVIRUS DISCOVERY, DIAGNOSIS, 2020). O genoma foi descrito com base nos dois primeiros pacientes brasileiros e apresentou cepas diferentes, sendo o primeiro representativo de sequências genômicas encontradas na região de Lombardia, Itália, e o segundo aponta semelhanças com sequências de vírus diretamente da China, também encontrado em material genético colhido na Inglaterra, Austrália, França, Estados Unidos, Singapura, Taiwan e Suécia.

O 2019-nCov (também identificado como SARS-Cov-2) é um vírus de RNA de polaridade positiva, da ampla família dos Coronavírus, sendo o terceiro a provocar síndromes respiratórias agudas (HUI, 2020). Os outros dois vírus, SARS-CoV e o MERS-CoV foram os patógenos responsáveis por epidemias propagadas na província de Guangdong, China, em 2002 e no Oriente Médio em 2012, respectivamente (ZHU *et al.*, 2020). Com base em todo o material genético descrito, é conhecido que sua infecção ocorre por interação da proteína S do vírus com a enzima de conversão de angiotensina 2 (ACE2), presente na membrana plasmática de células humanas. Substâncias inibidoras desse processo são ótimas candidatas a fármacos de combate à COVID-19.

O campo da bioinformática conhecido como modelagem molecular trabalha com a representação das estruturas bioquímicas e simulação de suas interações, e leva em consideração seus aspectos físico-químicos, em especial a dinâmica molecular (ANDREI *et al.*, 2003). Auxilia a farmacologia no planejamento de novos inibidores através da análise de docagem molecular, onde substâncias diversas são simuladas em relação a uma macromolécula alvo para previsão de situações de interação enzimática, agilizando no processo de investigação biomédica, sem muitos custos operacionais.

Objetiva-se com este trabalho fazer o levantamento de proteínas do vírus da COVID-19 depositadas no banco de dados PDB, que podem ser alvos de estudos específicos sobre esse patógeno. Também foram realizados testes *in silico* utilizando-se as ferramentas de bioinformá-

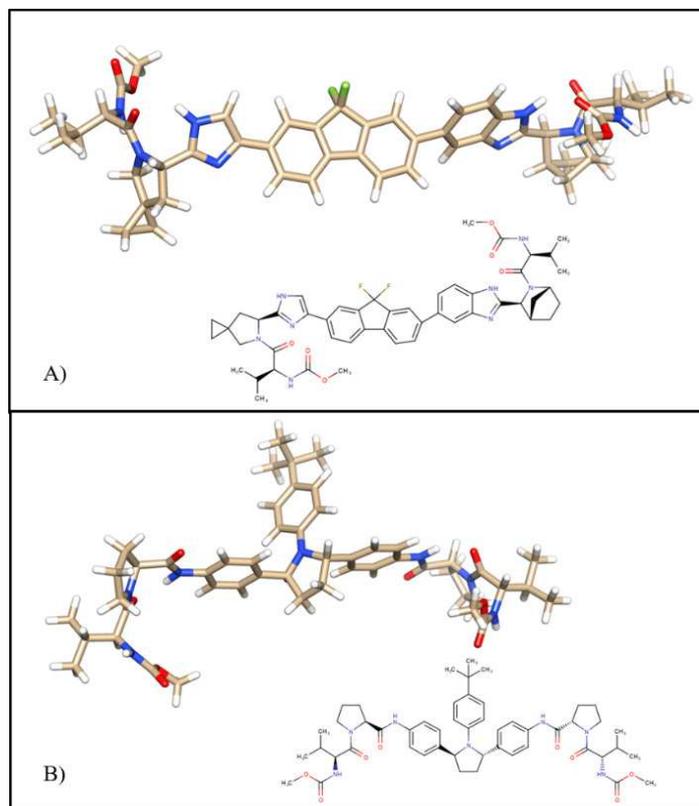
tica para avaliar o potencial inibitório dos fármacos Ledispavir e Ombitasvir com dois (2) alvos enzimáticos.

## 2 Materiais e Métodos

Para a realização da pesquisa efetuou-se uma busca de proteínas em banco de dados do Protein Data Bank (PDB) para novo coronavírus, até março do ano de 2020. Os descritores utilizados na busca foram: “nCov-2019”, “COVID-19” e “SARS-Cov-2”. As informações foram tabeladas de forma que as proteínas foram selecionadas para testes de docagem molecular.

O estudo *in silico* ocorreu utilizando como ligante os fármacos da mesma família do Favipiravir, recentemente estudado como uma possível droga para o tratamento da COVID-19 (DONG; HU; GAO, 2020), Ledispavir e Ombitasvir (Figura 1), medicamentos antivirais usados no tratamento de hepatite C crônica (KUMARI; NGUYEN, 2015). Ambos foram desenhados no *software* MarvinSketch (CSIZMADIA, 1999) e otimizados com o uso de cálculos e simulações computacionais no Gaussian 09 (FRISCH *et al.*, 2009), utilizando-se o método semiempírico PM6, que usa parâmetros Hamiltoniados (STEWART, 2007), e obtendo-se a melhor conformação estrutural. A docagem molecular foi realizada pelo *software* AutoDock Tools (MORRIS *et al.*, 2009), interagindo os ligantes com os alvos enzimáticos da COVID-19 obtidos no banco de dados PDB com os códigos 6m17 e 6vsb; foi criada uma caixa cúbica de 60x60x60 nos sítios ativos HIS378 e ASN801, respectivamente. As análises buscaram a menor energia de ligação, assim como as taxas de inibição, conforme Bastos (2019) e Rocha *et al.* (2018).

**Figura 1** – Ligantes otimizados dos fármacos em 3D e sua estrutura em 2D: A) Ledispavir B) Ombitasvir



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

## 3 Resultados e Discussão

O presente estudo apontou os códigos e enzimas obtidos até março de 2020 e as simulações de interação biológica com os alvos do SARS-Cov-2, indicando o fármaco de melhor resposta.

### 3.1 Prospecção de Proteínas do Protein Data Bank (PDB)

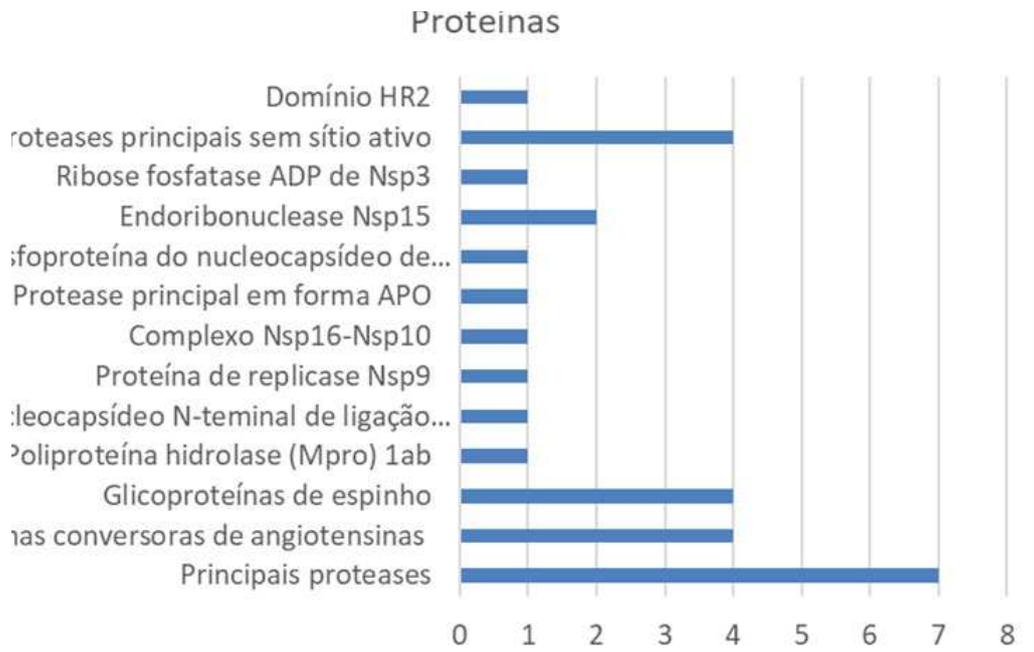
Foram encontrados 29 códigos de estruturas proteicas relacionadas a 13 enzimas da COVID no PDB, até março de 2020 (Figura 2 e Tabela 1).

A primeira estrutura protéica do coronavírus COVID-19 (6LU7) foi publicada no dia 05 de fevereiro de 2020 por Jin *et al.* (2020). Essa enzima é uma hidrolase (Mpro), também conhecida como protease principal, e é essencial para a maturação proteolítica do vírus, além de ser bem elucidada contra o primeiro Coronavírus SARS-COV (LEE *et al.*, 2005). Duas enzimas 6M0J e 6M17 atuam convergindo a angiotensina, um hormônio peptídico que controla a vasoconstrição e a pressão sanguínea. Essa proteína também pode explorar a proteína de membrana ACE2 para infecção do hospedeiro. O ACE2 também funciona como acompanhante para o tráfego de membranas do transportador de aminoácidos (YAN *et al.*, 2020).

A glicoproteína S de espinho 6VSB é utilizada pelo 2019-nCoV para poder entrar entrada nas células hospedeiras. A proteína S é uma proteína de fusão trimérica classe I que existe em uma conformação de prefusão metaestável, e que sofre um rearranjo estrutural substancial para fundir a membrana viral com a membrana da célula hospedeira (WRAPP *et al.*, 2020). As proteínas 6VYB e 6VXX, também, utilizam a glicoproteína do pico transmembranar (S), que forma homotrímeros que se projetam da superfície do vírus. A estrutura S é formada por duas subunidades funcionais responsáveis pela ligação ao receptor da célula hospedeira e pela união das membranas virais e celulares. Como a glicoproteína S do coronavírus é exposta na superfície e tem contato com a entrada nas células hospedeiras, essa proteína é o principal alvo dos anticorpos e na formulação de uma vacina (WALLS *et al.*, 2020).

As estruturas proteicas (5R7Y, 5R7Z, 5R80, 5R81, 5R82, 5R83, 5R84, 6Y84, 6Y2E, 6Y2F, 6Y2G e 6M03) compreendem um grupo de proteases da COVID-19. A proteína 6M3M está ligada a um nucleocapsídeo N-terminal de ligação do domínio do RNA viral. A proteína 6W4B representa a replicase Nsp9. A proteína 6W4H, o complexo proteico Nsp16-Nsp10. As proteínas 6W01 e 6VWW, as endoribonucleases Nsp15. A fosfoproteína 6VYO representa um domínio do nucleocapsídeo de ligação ao RNA viral. A proteína 6W02 é uma ribose ADP fosfatase de Nsp3 e a proteína 6LVN apresenta o domínio HR2. Com a elucidação das estruturas dessas proteínas que representam um importante papel no metabolismo do vírus, pode-se, a partir de estudos *in silico*, desenvolver métodos quânticos para a produção de novos fármacos que possam atuar como inibidores em algumas delas.

**Figura 2** – Quantidade de enzimas depositadas no banco de dados do Protein Data Bank (PDB) com os termos nCov-2019, COVID-19 ou SARS-Cov-2



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

**Tabela 1** – Enzimas e identificação PDB de proteínas depositadas no banco de dados do Protein Data Bank (PDB) com o termo nCov-2019, COVID-19 ou SARS-Cov-2

ENZIMAS	IDENTIFICAÇÃO PDB DAS ENZIMAS
Principais proteases	5R7Y, 5R7Z, 5R80, 5R81, 5R82, 5R83, 5R84
Enzimas conversoras de angiotensinas	6LZG, 6M0J*, 6M17*( <sup>1</sup> ), 6VW1
Glicoproteínas de espinho	6VXX( <sup>4</sup> ), 6VYB( <sup>4</sup> ), 6LXT, 6VSB( <sup>2</sup> )
Poliproteína hidrolase (Mpro)	6LU7( <sup>3</sup> )
Nucleocapsídeo N-terminal de ligação do domínio do RNA	6M3M
Proteína de replicase Nsp9	6W4B
Complexo Nsp16-Nsp10	6W4H
Protease principal em forma APO	6M03
Fosfoproteína do nucleocapsídeo de ligação do RNA	6VYO
Endoribonuclease Nsp15	6W01, 6VWW
Ribose fosfatase ADP de Nsp3	6W02
Proteases principais sem sítio ativo	6Y84, 6Y2E, 6Y2F, 6Y2G,
Domínio HR2	6LVN

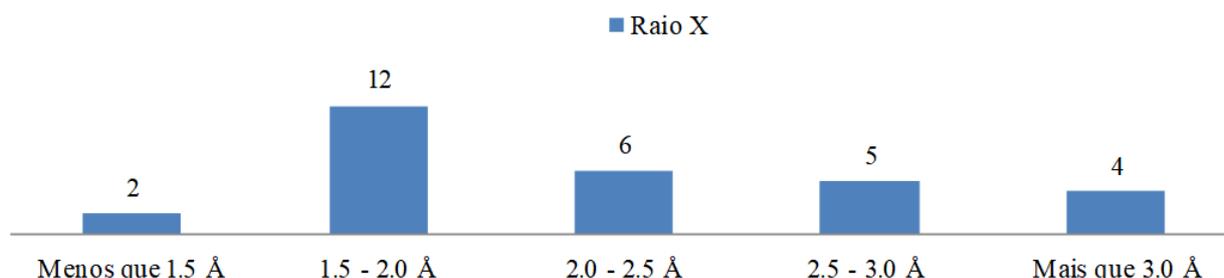
(YAN *et al.*, 2020); (<sup>2</sup>) (WRAPP *et al.*, 2020); (<sup>3</sup>) (JIN *et al.*, 2020).

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Grande parte das proteínas apresentam um tamanho na resolução das difrações de raio x de 1,5 a 2,0 Å com 12 enzimas e de 2,0 a 2,5 com 6 proteínas (Figura 3). As proteínas possuem um tamanho relativamente pequeno.

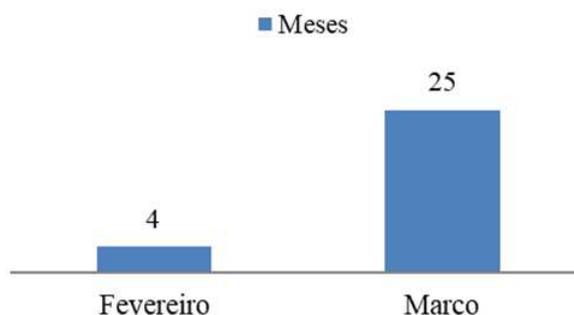
As publicações de proteínas no banco de dados do PDB com os termos nCov-2019, COVID-19 ou SARS-Cov-2 tiveram início crescente em fevereiro de 2020, com 4 proteínas, e até março de 2020 já apresentaram mais 24 estruturas proteicas (Figura 4). Isso mostra o crescente aumento das pesquisas sobre a elucidação da estrutura viral para que se possa entender os mecanismos no corpo ou mesmo utilizar as ferramentas de bioinformática e química quântica computacional no estudo de antivirais.

**Figura 3** – Resolução da difração de raio x das enzimas no banco de dados do Protein Data Bank (PDB) com os termos nCov-2019, COVID-19 ou SARS-Cov-2



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

**Figura 4** – Anos de publicação das proteínas no banco de dados do Protein Data Bank (PDB) com os termos nCov-2019, COVID-19 ou SARS-Cov-2



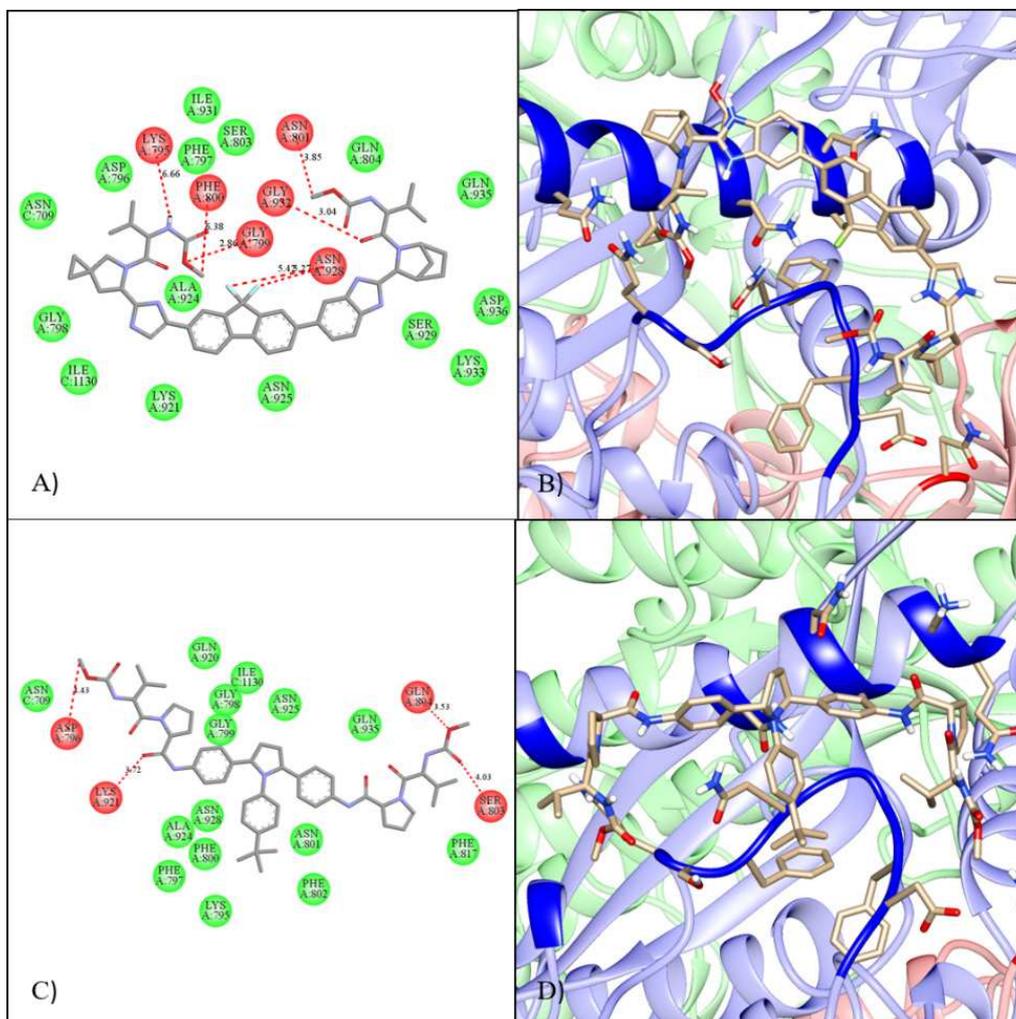
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

### 3.2 Docagem Molecular

Os melhores resultados para as simulações de interação biológica com os alvos do SARS-Cov-2 ocorreram com o fármaco Ledipasvir. A enzima 6vsvb obteve uma energia de interação de  $-6,88 \text{ kcal.mol}^{-1}$  (Tabela 2), e com isso apresentou uma taxa de inibição enzimática de  $9,0 \mu\text{M}$ , reagindo com 15 resíduos hidrofóbicos e formando 6 ligações hidrogênio com distâncias de  $3,85 \text{ Å}$  (ASN801),  $5,27 \text{ Å}$  e  $5,42 \text{ Å}$  (ASN928),  $2,86 \text{ Å}$  (GLY799),  $3,04 \text{ Å}$  (GLY932),  $6,66 \text{ Å}$  (LYS795),  $6,38 \text{ Å}$  (PHE800) (Figura 5). A interação do Ombitasvir com essa mesma enzima apresentou o menor resultado, produzindo uma energia de ligação de  $-4,53 \text{ kcal mol}^{-1}$  e valor excelente da constante de inibição com  $450,14 \mu\text{M}$ , também interagindo com 15 resíduos hidrofóbicos e formando somente quatro ligações de hidrogênio nos aminoácidos ASP796 ( $4,43 \text{ Å}$ ), GLN804 ( $3,53 \text{ Å}$ ), LYS921 ( $3,72 \text{ Å}$ ), SER803 ( $4,03 \text{ Å}$ ) (Figura 5). Esse alvo é a chave para o desenvolvimento de vacinas e para os diagnósticos, pois se trata da glicoproteína do CoV(S), responsável diretamente pela penetração das células do hospedeiro, criando a fusão das membranas viral e

celular. Uma vez ocorrendo a inibição da mesma, acarretará em uma dificuldade para o vírus penetrar as células, dificultando a infecção (GAGNÉR *et al.* 2019).

**Figura 5** – Docagem molecular do alvo 6vsb: A) Interações moleculares da Ledipasvir em 2D (em vermelho as pontes de hidrogênio); B) Ledipasvir na posição do sítio ativo visto nas fitas de ribbon; C) visualização em 2D da Ombitasvir e suas interações; e D) sua posição nas fitas de ribbon



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

As interações hidrofóbicas permitem a interação do ligante (o fármaco) com o receptor (enzima da COVID-19) por meio da aproximação hidrofóbica; nas camadas de água, isso se torna importante na investigação de fármacos, pois realiza o reconhecimento da macromolécula e o fator de ativação. As ligações de hidrogênios são as mais importantes quando se fala na química das interações biológicas, pois são responsáveis pela manutenção das proteínas. As interações ocorrem entre os átomos O-H, N-H e F-H. Muitos fármacos são reconhecidos por possuir esse tipo de interação molecular, como exemplo um antiviral Saquinavir (BARREIRO; FRAGA, 2014).

**Tabela 2** – Parâmetros de afinidade molecular entre os fármacos Ledipasvir e Ombitasvir com enzimas da COVID-19

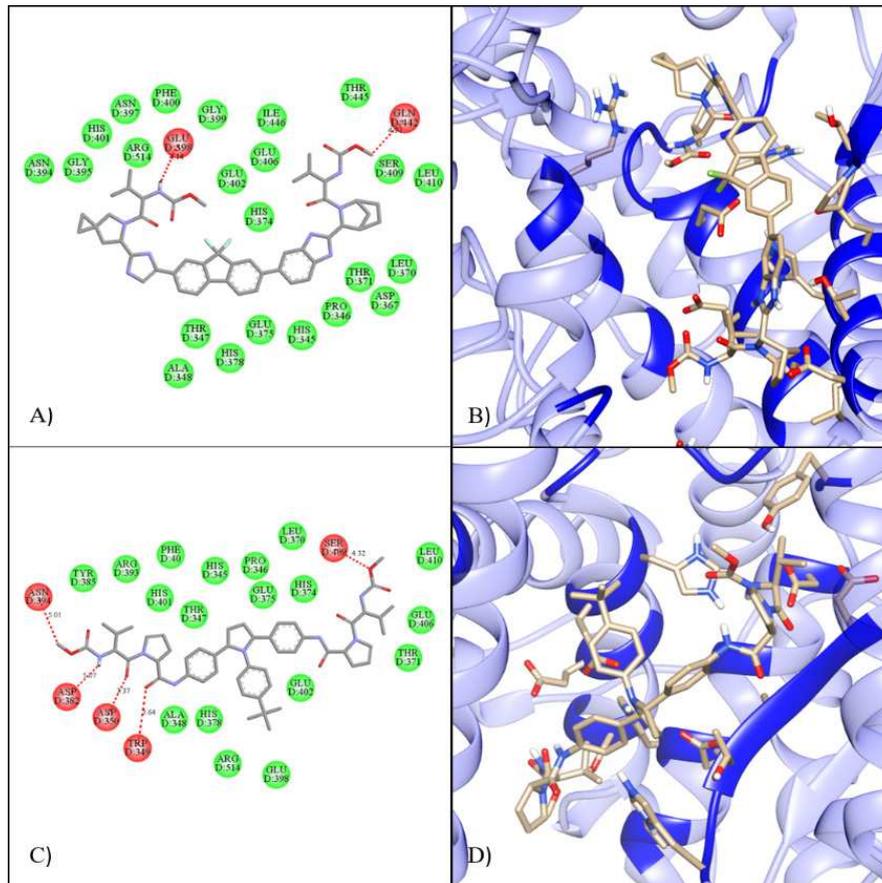
COMPLEXO (PROTEÍNA-LIGANTE)	$\Delta G_{\text{BIND}}^A$ (KCAL MOL <sup>-1</sup> )	K <sub>I</sub> <sup>B</sup> (μM)	AMINOÁCIDOS QUE INTERAGEM ATRAVÉS DE LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO	AMINOÁCIDOS QUE FAZEM INTERAÇÕES HIDROFÓBICAS
Ledipasvir-6vsb	-6,88	9,0 μM	ALA924, ASN709, ASN925, ASP796, ASP936, GLN804, GLN935, GLY798, ILE1130, ILE931, LYS921, LYS933, PHE797, SER803, SER929	ASN801, ASN928, GLY799, GLY932, LYS795, PHE800
Ledipasvir-6m17	-6,25	26,06 μM	ALA348, ARG514, ASN394, ASN397, ASP367, GLU375, GLU402, GLU406, GLY395, GLY399, HIS345, HIS374, HIS378, HIS401, ILE446, LEU370, LEU410, PHE400, PRO346, SER409, THR347, THR371, THR445	GLN442, GLU398
Ombitasvir-6m17	-5,96	42,55 μM	ALA348, ARG393, ARG514, GLU375, GLU398, GLU402, GLU406, HIS345, HIS374, HIS378, HIS401, LEU370, LEU410, PHE40, PRO346, THR347, THR371, TYR385	ASN394, ASP350, ASP382, SER409, TRP349
Ombitasvir-6vsb	-4,53	450,14 μM	ALA924, ASN709, ASN801, ASN925, ASN928, GLN920, GLN935, GLY798, GLY799, ILE1130, LYS795, PHE797, PHE800, PHE802, PHE817	ASP796, GLN804, LYS921, SER803

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

O segundo alvo, 6m17, também está relacionado à glicoproteína S. Separada em duas subunidades de S1 e S2, quando liberadas se ligam diretamente à ACE2, uma enzima conhecida por estar relacionada a membranas na superfície do pulmão, também responsável pela vasoconstrição e pressão sanguínea (YAN *et al.*, 2020), dessa forma comprovando a ação da COVID-19 diretamente no pulmão e causando problemas respiratórios, como já é observado. Nessa enzima, o melhor fármaco foi o Ledipasvir com inibição de 26,06 μM e uma energia de ligação de -6,25 kcal.mol<sup>-1</sup>, interagindo com 23 resíduos hidrofóbicos e duas ligações de hidrogênio em distâncias de 4,97Å (GLN442) e 4,14Å (GLU398) (Figura 6). O Ombitasvir obteve uma energia de ligação de -5,96 kcal.mol<sup>-1</sup> e uma constante inibitória de 42,55 μM, gerando 5 ligações hidrogênio ASN394 (5,01Å), ASP350 (3,37Å), ASP382 (5,07Å), SER409 (4,32Å), TRP349 (3,64Å) e 18 interações hidrofóbicas.

Vários fatores podem influenciar na utilização de medicamentos, mesmo os já presentes no mercado. A presença de outras doenças e fatores de risco devem ser estudados antes da liberação do uso, já que são somente analisados nos testes clínicos, pois algumas doenças podem afligir diretamente nos resultados obtidos. Outros fatores também podem influenciar, como idade, gênero e até mesmo gravidez. Cabe ao FDA (*Food and Drug Administration*) supervisionar e avaliar os fármacos nos Estados Unidos antes da liberação da comercialização, e também ficar responsável em fiscalizar a eficácia de diferentes tratamentos (KATZUNG; TREVOR, 2017).

**Figura 6** – Docagem molecular do alvo 6m17: A) Interações moleculares da Ledipasvir em 2D (em vermelho as pontes de hidrogênio); B) Ledipasvir na posição do sítio ativo visto nas fitas de ribbon; C) visualização em 2D da Ombitasvir e suas interações; e D) sua posição nas fitas de ribbon



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

## 4 Considerações Finais

O estudo evidenciou o grande avanço nas pesquisas da COVID-19. Com o sequenciamento do genoma foi possível a diversos pesquisadores obterem as 29 estruturas enzimáticas depositadas no banco de dados PDB, proporcionando dessa forma o avanço de pesquisas através da bioinformática, que realiza testes diretamente nesses alvos.

Foi realizada a análise dos fármacos Ledipasvir e Ombitasvir através de *softwares* computacionais com essas estruturas, resultando em parâmetros favoráveis para a realização de testes *in vitro* e clínicos usando principalmente a Ledipasvir. Vale ressaltar que, mesmo com os resultados comprovando a ação dos fármacos com enzimas de COVID-19, não devem ser utilizados, pois ainda são necessários os testes clínicos e um acompanhamento para analisar os resultados e os possíveis efeitos colaterais provocados.

As ferramentas de bioinformáticas são essenciais para agilizar o processo de investigação de potenciais inibidores e rotas de ação dos fármacos, dessa forma economizando em testes biológicos sem fatores que possam contribuir com resultados favoráveis. Com a certeza da ação de uma determinada estrutura, os processos de testes são acelerados de forma a contribuir com a busca de vacinas e medicamentos contra esse patógeno.

## 5 Perspectivas Futuras

Com as ferramentas disponíveis na atualidade, é possível realizar testes com diferentes fármacos já existentes buscando aqueles com melhores resultados. Isso resultará em testes clínicos que irão avaliar a eficácia e ação nos hospedeiros da COVID-19. Espera-se que com essas informações seja possível incentivar os demais pesquisadores a realizarem suas avaliações, de maneira que a ciência avance e agilize a busca de medicamentos eficazes para tratar esse vírus que está causando pandemia em diversos países.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) e à Universidade Federal do Maranhão (UFMA) pelo incentivo.

## Referências

ANDREI, César Cornélio *et al.* **Da Química Medicinal à química combinatória e modelagem molecular-um curso prático**. Barueri: Editora Manole, 2003.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. São Paulo: Artmed, 2014.

BASTOS, R. S. **Estudo prospectivo, química quântica computacional e atividade antibacteriana in vitro do complexo di- $\mu$ -cloro-bis [cloro (4,7-dimetil-1, 10-fenantrolina) cádmio (ii)]**. 2019. 117f. Monografia (Graduação Ciências Naturais – Química) – Universidade Federal do Maranhão, UFMA, Grajaú, 2019.

BRASIL. **Coronavírus: 18 mortes e 1.128 casos confirmados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46571-coronavirus-18-mortes-e-1-128-casos-confirmados>. Acesso em: 22 fev. 2020.

CENTRE FOR ARBOVIRUS DISCOVERY, DIAGNOSIS. **First cases of coronavirus disease (COVID-19) in Brazil, South America (2 genomes, 3rd March 2020)**. [S.l.: s.n.], [2020]. Disponível em: <http://virological.org/t/first-cases-of-coronavirus-disease-covid-19-in-brazil-south-america-2-genomes-3rd-march-2020/409>. Acesso em: 23 mar. 2020.

CSIZMADIA, Peter. **Marvin Sketch and MarvinView: molecule applets for the World Wide Web**, 1999.

Cui, J.; Li, F.; Shi, Z. L. Origem e evolução dos coronavírus patogênicos. **Nat. Rev. Microbiol.**, [S.l.], n. 17, p. 181-192, 2019.

FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09**. Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2009.

DONG, Liying; HU, Shasha; GAO, Jianjun. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Drug Discoveries & Therapeutics**, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 58-60, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>. Acesso em: 23 mar. 2020.

- GAGNÉR, Viktor Ahlberg *et al.* Clustering of atomic displacement parameters in bovine trypsin reveals a distributed lattice of atoms with shared chemical properties. **Scientific Reports**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 1-14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55777-5>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- HUI, D. S. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China - International Journal of Infectious Diseases. **International Journal of Infectious Diseases**, [S.l.], v. 91, n. PG, p. 264-266, Fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- JIN, Zhenming *et al.* Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. **bioRxiv**, [S.l.], 29 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.964882>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica-13**. São Paulo: McGraw Hill Brasil, 2017.
- KUMARI, Radhika; NGUYEN, Mindie H. Fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1. **Expert opinion on pharmacotherapy**, [S.l.], v. 16, n. 5, p. 739-748, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1013938>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- LEE, Ting-Wai *et al.* Crystal structures of the main peptidase from the SARS coronavirus inhibited by a substrate-like aza-peptide epoxide. **Journal of molecular biology**, [S.l.], v. 353, n. 5, p. 1.137-1.151, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.09.004>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, [S.l.], v. 30, p. 2.785-2.791, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- PDB. **Protein Data Bank**. [2020]. Disponível em: <http://www.rcsb.org/pdb/>. Acesso em: 19 mar. 2020.
- ROCHA, Jefferson A. *et al.* Computational quantum chemistry, molecular docking, and ADMET predictions of imidazole alkaloids of Pilocarpus microphyllus with schistosomicidal properties. **PloS one**, [S.l.], v. 13, n. 6, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198476>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- STEWART, James J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of Molecular modeling**, [S.l.], v. 13, n. 12, p. 1.173-1.213, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00894-007-0233-4>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- WALLS, Alexandra C. *et al.* Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. **Cell**, [S.l.], 9 de março de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- WANG, Manli *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Novel Coronavirus (COVID-19) Situation Dashboard**. [2020]. Disponível em: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>. Acesso em: 22 fev. 2020.

WRAPP, Daniel *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science**, [S.l.], v. 367, n. 6.483, p. 1.260-1.263, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>. Acesso em: 23 mar. 2020.

YAN, Renhong *et al.* Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, [S.l.], v. 367, Issue 6485, p. 1.444-1.448, 27 Mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>. Acesso em: 23 mar. 2020.

ZHU, Na *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], n. 382, p. 727-733, 20 Feb. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>. Acesso em: 23 mar. 2020.

## Sobre os Autores

### Ruan Sousa Bastos

*E-mail:* sonruanquimica@gmail.com

Mestrando em Química Medicinal e Modelagem Molecular.

Endereço profissional: Rua Augusto Corrêa, n. 1, Campus Universitário do Guamá, Belém, PA. CEP: 66075-110.

### Cassio Silva Sousa

*E-mail:* 129mexicano@gmail.com

Graduando em Ciências Naturais/Química.

Endereço profissional: Campus de São Bernardo, Rua Projetada, s/n, Bairro Planalto, São Bernardo, MA. CEP: 65550-000.

### Jefferson Santos Oliveira

*E-mail:* jefferson352@gmail.com

Mestre em Ciências dos Materiais.

Endereço profissional: Campus de Imperatriz, Rua Bayma Júnior, s/n, Bom Jesus, Imperatriz, MA. CEP: 65915-240.

### Marcelo Henrique Vilhena da Silva

*E-mail:* marcelo.silva@ifpa.edu.br

Mestre em Engenharia Industrial.

Endereço profissional: Av. Alm. Barroso, n. 1.155, Marco, Belém, PA. CEP: 66093-020.

### Francisco das Chagas Alves Lima

*E-mail:* fdcalima@gmail.com

Doutor em Química.

Endereço profissional: Universidade Estadual do Piauí, UESPI, Teresina, PI. CEP: 64001-280.

### Jefferson Almeida Rocha

*E-mail:* jeffersonbiotec@gmail.com

Doutor em Biotecnologia.

Endereço profissional: Campus de São Bernardo, Rua Projetada, s/n, Bairro Planalto, São Bernardo, MA. CEP: 65550-000