

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS
CÂMPUS DE BAURU

ALEX PIFER COLEONE

REATIVIDADE LOCAL DE COMPOSTOS BIOATIVOS: ESTUDO DE ESTRUTURA
ELETRÔNICA DE PEPTÍDEOS E ANTIVIRAIS

Bauru

2024

ALEX PIFER COLEONE

REATIVIDADE LOCAL DE COMPOSTOS BIOATIVOS: ESTUDO DE ESTRUTURA
ELETRÔNICA DE PEPTÍDEOS E ANTIVIRAIS

Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências e Tecnologia de Materiais do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP.

Orientador: Prof. Dr. Augusto Batagin Neto

Co-orientador: Prof. Dr. Filipe C. D. A. Lima

Bauru

2024

C692r	<p>Coleone, Alex</p> <p>Reatividade local de compostos bioativos : estudo de estrutura eletrônica de peptídeos e antivirais / Alex Coleone / Alex Coleone. -- Bauru, 2024</p> <p>127 f.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Bauru</p> <p>Orientador: Augusto Batagin Neto</p> <p>Coorientador: Filipe Camargo Dalmatti Alves Lima</p> <p>1. Peptídeos. 2. Estrutura Eletrônica. 3. Antivirais. 4. índices de Reatividade. 5. Víroses. I. Título.</p>
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ALEX PIFER COLEONE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 28 dias do mês de outubro do ano de 2024, às 9h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ALEX PIFER COLEONE, intitulada **Reatividade local de compostos bioativos: estudo de estrutura eletrônica de peptídeos e antivirais**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. AUGUSTO BATAGIN NETO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Ciências e Tecnologia / Instituto de Ciências e Engenharia - Unesp/Câmpus de Itapeva, Prof. Dr. JOSÉ ROBERTO DE SOUZA DE ALMEIDA LEITE (Participação Virtual) do(a) Faculdade de Medicina / Universidade de Brasília, Profa. Dra. ALEXANDRA PATRÍCIA REGO PLÁCIDO DO NASCIMENTO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Química e Bioquímica / Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Prof. Dr. DEUBER LINCON DA SILVA AGOSTINI (Participação Virtual) do(a) Departamento de Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia - Unesp/Câmpus de Presidente Prudente, Prof. Dr. RAFAEL PLANA SIMÕES (Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Agrônômicas de Botucatu - Unesp. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: __ APROVADO __ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. AUGUSTO BATAGIN NETO



Documento assinado digitalmente
AUGUSTO BATAGIN NETO
Data: 05/12/2024 11:44:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dedicatória

Dedico este trabalho a todas as pessoas, que infelizmente, partiram tão cedo por causa da COVID-19. Que Deus, em sua infinita misericórdia, os receba em seus braços amorosos.

Agradecimentos

É difícil redigir esta seção porque os auxílios recebidos não restringem-se apenas a informações para complementar e enriquecer esse trabalho, mas também conselhos, incentivos e boa conversa, que fazem com que tenhamos inspiração e força para seguirmos em frente. Portanto se aqui deixei de agradecer alguém, peço desculpas antecipadas.

Agradeço a Deus por tudo e por todas as bênçãos dadas que permitiram que eu sempre seguisse em frente.

Agradeço aos meus professores espirituais Lord Bodhisattva Mei Ling e Grand Master Choa Kok Sui por suas técnicas, bênçãos e ensinamentos que têm feito toda a diferença ao longo desses últimos anos.

Agradeço a meus pais Paulo e Zelinda por toda a ajuda ao longo dos anos.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Augusto Batagin Neto por toda a orientação deste trabalho e também pelas oportunidades.

Agradeço aos Professores Andrei Zvelindovsky, Manuela Mura e Daniel Came pelo período de pesquisa e aprendizado na Universidade de Lincoln (UK).

Agradeço ao Prof. Dr. José Roberto Leite (UnB) e a Dr^a. Alexandra Plácido (Biopropectum) pelas oportunidades de pesquisa.

Aos meus amigos Pedro Kuroda e Welken Charlois, agradeço pela amizade, bom convívio durante a graduação do curso de Física e por toda a ajuda que me deram, e, sempre que podem, continuam dando.

À CAPES por todo o fomento do meu doutorado tanto no Brasil quanto no Reino Unido (Processo: 88887.508044/2020-00 e Processo: 88887.977401/2024-00 Print).

A Todos vocês deixo aqui o meu humilde “Muito Obrigado”.

“A mais bela experiência que podemos ter é a do mistério. É a emoção fundamental que está na origem da verdadeira arte e da verdadeira ciência. Quem não sabe disso e não consegue mais se surpreender, se maravilhar, está morto, e seus olhos se apagaram.”

(Albert Einstein)

“Uma pessoa inteligente não tem a mente fechada. Ela não age como um avestruz, enterrando a cabeça na terra para fugir de novas ideias e a um aperfeiçoamento maior. Uma pessoa inteligente não é crédula. Ela não aceita as ideias cegamente. Uma pessoa inteligente estuda e assimila as ideias totalmente para então avaliá-las à luz da razão. Ela testa essas novas ideias através da experimentação e de sua própria experiência. Uma pessoa inteligente estuda essas ideias com uma mente clara e objetiva.”

(Grand Master Choa Kok Sui)

Coleone, A. P. **Reatividade local de compostos bioativos: estudo de estrutura eletrônica de peptídeos e antivirais**. 2024. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Materiais) - Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP, Bauru/SP, 2024.

Resumo

Apesar da intensa e acelerada atividade da comunidade científica na busca por novos medicamentos para suprimir infecções virais como a COVID-19, o cenário futuro ainda é incerto. Dentre os diversos compostos a serem avaliados, certos antivirais e peptídeos bioativos definem-se como compostos promissores, podendo apresentar grande flexibilidade constitucional e diversificados mecanismos de ação. Contudo, a ausência de relações significativas de estrutura-atividade destes compostos faz com que a obtenção de compostos otimizados baseie-se em um grande número de atividades experimentais/exploratórias. No presente trabalho técnicas de modelagem molecular foram empregadas no estudo antivirais e peptídeos bioativos no sentido de se interpretar mecanismos de ação e estabelecer padrões de identificação de sítios ativos. Os resultados obtidos do estudo de antivirais sugerem que o mecanismo de ação de fármacos como o Remdesivir e Favipiravir pode ser compreendido em termos de sua similaridade química com elementos constituintes das bases nitrogenadas presentes no RNA viral, em especial tais análises definem uma metodologia de identificação de novos compostos antivirais promissores. Em relação aos peptídeos, baseado em estudos de orbitais de fronteiras de aminoácidos e sequências curtas, nossos resultados permitiram identificar que a dominância de determinados resíduos na reatividade de cadeias peptídicas pode ser prevista considerando-se apenas suas unidades constituintes e a posição relativa entre elas. Tal abordagem facilita a interpretação de dados teóricos e experimentais associados à prospecção de novos peptídeos com potencial aplicação antiviral, permitindo identificar, *a priori*, regiões bioativas nas cadeias e propor novas estruturas com padrão de reatividade específicos.

Palavras-Chave: Cálculos de estrutura eletrônica, Peptídeos, Índices de reatividade, abordagem molecular.

Abstract

Despite the intense and accelerated efforts of the scientific community in the search for new drugs to suppress viral infections, such as COVID-19, the future outlook remains uncertain. Among the various compounds under evaluation, certain antivirals and bioactive peptides emerge as promising candidates, offering significant structural flexibility and diverse mechanisms of action. However, the absence of significant structure-activity relationships for these compounds means that the optimization of compounds relies on a large number of experimental/exploratory activities. In this study, molecular modeling techniques were employed to investigate antivirals and bioactive peptides, aiming to interpret mechanisms of action and establish patterns for identifying active sites. The results obtained from the antiviral study suggest that the mechanisms of action of drugs like Remdesivir and Favipiravir can be understood in terms of their chemical similarity to constituents of the nitrogenous bases found in viral RNA. These analyses, in particular, define a methodology for identifying new promising antiviral compounds. Regarding peptides, based on studies of frontier orbitals of amino acids and short sequences, our results allowed us to identify that the dominance of specific residues in the reactivity of peptide chains can be predicted by considering only their constituent units and their relative positions. This approach facilitates the interpretation of theoretical and experimental data associated with the exploration of new peptides with potential antiviral applications, enabling the identification of bioactive regions within the chains and the proposal of new structures with specific reactivity patterns.

Keywords: Electronic structure calculations, Peptides, Reactivity indexes, molecular approach.

Lista de Figuras

Figura 1. Imagem Ilustrativa do Vírus Ebola no organismo de um hospedeiro.....	21
Figura 2. Imagem Ilustrativa do Vírus da Febre Amarela.....	22
Figura 3. Imagem Ilustrativa do Vírus da Influenza.....	24
Figura 4. Imagem Ilustrativa do Vírus das hepatites a) A e b) C.....	25
Figura 5. Imagem Ilustrativa do Vírus do Sarampo.....	27
Figura 6. Imagem Ilustrativa do Herpes Simplex Virus (HSV).....	28
Figura 7. Imagem Ilustrativa do Papiloma vírus.....	29
Figura 8. Imagem Ilustrativa do Vírus da Rubéola.....	31
Figura 9. Imagem Ilustrativa do Vírus da Caxumba.....	32
Figura 10. Imagem Ilustrativa do Vírus da dengue.....	34
Figura 11. Imagem Ilustrativa do Vírus HIV.....	35
Figura 12. Imagem Ilustrativa do Vírus SARS-CoV-2.....	37
Figura 13. Morcego-ferradura.....	40
Figura 14. Estrutura viral SARS-CoV-2.....	42
Figura 15. Ligações peptídicas.....	45
Figura 16. Ilustração de um peptídeo e de uma proteína.....	46
Figura 17. Estrutura e nomenclatura dos aminoácidos.....	47
Figura 18. Exemplos de peptídeos bioativos. a) peptídeo α -helicoidal (PDB: 2MAG); b) peptídeo de folha β (PDB: 1ZMQ); c) peptídeo estendido (PDB: 1G8C); d) A mistura de peptídeos α -helicoidal e folha β (PDB: 1MM0); e) Mistura de α -helicoidal e peptídeo estendido (PDB: 5ID5). f) Mistura de folha β e peptídeo estendido (PDB: 5X04).....	49
Figura 19. Exemplificação de uma análise comparativa por DAM e classificação dos sistemas com base nos valores relativos obtidos.....	59
Figura 20. Análise comparativa entre os graus de maciez química global dos antivirais Remdesivir e Favipiravir e nucleotídeos A, C, G, e U.....	61

Figura 21. Mapas de cor de IFCA's obtidos para os antivirais Remdesivir e Favipiravir e nucleotídeos de RNA. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	61
Figura 22. Análise comparativa do grau de química local dos antivirais Remdesivir e Favipiravir com nucleotídeos. P, S e B indicam átomos presentes nos grupos fosfato, açúcar e nucleobase, respectivamente.....	63
Figura 23. Mapa Doador-Aceitador dos antivirais Remdesivir e Favipiravir com nucleotídeos.....	64
Figura 24. a) Análise comparativa entre os graus de maciez química global do antiviral Favipiravir e aminoácidos de maior interação reportados em estudos de docking molecular da literatura. b) Docking Favipiravir com a proteína 6LU7.....	65
Figura 25. Análise comparativa entre a maciez química local dos átomos de Favipiravir e AA interagentes para diferentes combinações: a) S+/S- , b) S-/S+, c) S0/S0.....	66
Figura 26. Mapas de cor de IFCA's obtidos para o antiviral Favipiravir e AA interagentes. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	67
Figura 27. a) Análise comparativa entre os graus de maciez química global do antiviral Remdesivir e aminoácidos de maior interação reportados em estudos de docking molecular da literatura. b) Docking Remdesivir com a proteína 6LU7.....	68
Figura 28. Análise comparativa entre a maciez química local dos átomos de Remdesivir e AA interagentes para diferentes combinações: a) S+/S- , b) S-/S+, c) S0/S0.....	69
Figura 29. Mapas de cor de IFCA's obtidos para o antiviral Remdesivir e AA interagentes. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	70

Figura 30. Mapa Doador-Aceitador dos antivirais Remdesivir (verde), Favipiravir (vermelho) e AA interagentes.....	71
Figura 31. Alinhamento de níveis de energia de fronteira dos AA: espécies não-zwitteriônicas (vermelho) e zwitteriônicas (azul).....	73
Figura 32. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências GFGWG, GGWFG, GWGFG. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	74
Figura 33. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências FGGGW,GFGGW, GGFGW, GGGFW. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	74
Figura 34. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências GGGWF, GGWGF, GWGGF, WGGGF. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	75
Figura 35. Orbitais de fronteira das sequências peptídicas hipotéticas.....	76
Figura 36. Variações dos orbitais de fronteira do triptofano em relação à configuração, se está carregado positivamente, negativamente ou neutro.....	79
Figura 37. Evolução dos valores de EHOMO e ELUMO para cada aminoácido com base em suas posições em relação às terminações.....	80
Figura 38. a) IFCAs do peptídeo A (TWYFITPYIPDK); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito das terminações é também estimado).....	82
Figura 39. IFCAs do peptídeo B (FLPGILAKGLL-NH ₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado).....	83
Figura 40. IFCAs do peptídeo oPT2 (GVFDIIKDAGKQLVAHATGKIAEKV-NH ₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado).....	85

Figura 41. IFCA do peptídeo oPT4 (GVFDIIKGAGKQLIAHAMGKIAEKV-NH ₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado).....	86
Figura 42. IFCA do peptídeo PLS-H5 (FLSLIPHAINAVSAIAKHF-NH ₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado).....	88
Figura 43. IFCA do peptídeo PLS-H6 (FLSLIPTAINAVSALAKHF-NH ₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado).....	89
Figura 44. Mapas de cor de IFCA obtidos para as sequências DGGGF, GDGGF, GGDGF, GGGDF. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	91
Figura 45. Mapas de cor de IFCA obtidos para as sequências GGGFD, GGFGD, GFGGD, FGGGD. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	91
Figura 46. Mapas de cor de IFCA obtidos para as sequências GDGFG, GGFDG, GFGDG. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f +, f - e f 0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres.....	92
Figura 47. IFCA do peptídeo oPT2 (GVFDIIKDAGKQLVAHATGKIAEKV-NH ₂) gerado por homologia; b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado).....	94
Figura 48. IFCA do peptídeo oPT4 (GVFDIIKGAGKQLIAHAMGKIAEKV-NH ₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado).....	95

Lista de Tabelas

Tabela 1. Materiais avaliados.....	54
---	-----------

Lista de símbolos

A	Adenina
AA	Aminoácidos
ACE2	Enzima conversora de angiotensina 2 (do inglês <i>angiotensin-converting enzyme 2</i>)
AE	Afinidade eletrônica
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
APN	Enzima aminopeptidase N (do inglês <i>aminopeptidase N</i>)
B	Nucleobases
B3LYP	Funcional de troca híbrido de 3 parâmetros de Becke e de correlação de Lee-Yang-Parr
C	Citosina
COVID-19	Doença causada por coronavírus 2019 (do inglês <i>coronavirus disease 2019</i>)
COVs	Coronavírus
DFT	Teoria do funcional da densidade (do inglês <i>density functional theory</i>)
DPP4	Dipeptidil peptidase 4 (do inglês <i>dipeptidyl peptidase-4</i>)
E	Proteína do envelope
E_{HOMO}	Energia do HOMO
E_{LUMO}	Energia do LUMO
FMO	Orbitais moleculares de fronteira (do inglês <i>frontier molecular orbitals</i>)
G	Guanina
HCoV	Human Coronavirus (Coronavírus Humano)
HF	Hartree-Fock (abordagem)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês <i>human immunodeficiency virus</i>)

HOMO	Orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês <i>highest occupied molecular orbital</i>)
HPV	Papilomavírus humano (do inglês <i>human papiloma virus</i>)
HSV-x	Vírus da herpes simplex tipo x (x = 1 ou 2)
HXV	Vírus da hepatite tipo X (sendo X = A, B, C, D e E)
IFCA	Índices de Fukui condensados sobre o átomo
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energia (do inglês <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
M	Glicoproteína da membrana
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio (do inglês <i>Middle East respiratory syndrome</i>)
MERS-CoV	Coronavírus responsável pela síndrome respiratória do oriente médio (do inglês <i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>)
N	Proteína do nucleocapsídeo
ORF	Região de leitura aberta (do inglês <i>open reading frame</i>)
P	Fosfato (do inglês <i>phosphate</i>)
PI	Potencial de ionização
PIB	Produto interno bruto
RBD	Domínios de ligação ao receptor (do inglês <i>receptor binding domains</i>)
RGB	Escala de cor vermelho-verde-azul (do inglês <i>red-green-blue</i>)
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês <i>ribonucleic acid</i>)
S	Açúcar (do inglês <i>sugar</i>)
Sp	Glicoproteína espicular
SARS	Síndrome respiratória aguda grave (do inglês <i>severe acute respiratory syndrome</i>)
SARS-CoV	Coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave (do inglês <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>)
SARS-CoV-2	Coronavírus-2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave (do inglês <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>)

TARV	Tratamento antirretroviral
U	Uracila
YFV	Vírus da febre amarela (do inglês <i>yellow fever virus</i>)
PDB	Protein Data Bank (Banco de Dados de Proteínas)

Sumário

1. Introdução.....	18
1.1. Motivação do estudo.....	18
1.2. Doenças antivirais.....	20
1.2.1. Ebola.....	20
1.2.2. Febre Amarela.....	21
1.2.3. Influenza.....	23
1.2.4. Hepatites Virais.....	24
1.2.5. Sarampo.....	26
1.2.6. Herpes.....	27
1.2.7. Papilomavírus.....	28
1.2.8. Rubéola.....	30
1.2.9. Caxumba.....	31
1.2.10. Dengue.....	32
1.2.11. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	34
1.3. SARS-CoV-2.....	35
1.3.1. Introdução.....	35
1.3.2. Origem.....	37
1.3.3. Morcego-ferradura (Rhinolophus sinicus).....	38
1.3.4. Taxonomia do vírus.....	40
1.3.5. Constituição do vírus.....	41
1.4. Peptídeos.....	43
1.4.1. Visão Geral.....	43
1.4.2. Peptídeos bioativos.....	47
1.5. Antivirais.....	50
1.6. Cálculos de estrutura eletrônica e estudos de peptídeos bioativos.....	51
2. Objetivos.....	53
2.1. Objetivos gerais.....	53
2.2. Objetivos específicos.....	53
3. Materiais e Metodologia.....	54
3.1. Materiais.....	54
3.2. Otimização das estruturas.....	55
3.3. Estudos de reatividade.....	56
3.4. Maciez Química.....	57
3.5. Mapa doador-aceitador (DAM).....	58

4. Resultados	60
4.1. Antivirais.....	60
4.2. Peptídeos.....	72
4.2.1. Aminoácidos isolados e sequências curtas.....	72
4.2.2. Peptídeos reportados na literatura e com atividade antiviral promissora...	81
5. Conclusões	96
Referências Bibliográficas	99
Apêndice A	124
Apêndice B	125

1. Introdução

1.1. Motivação do estudo

SARS-CoV-2, também popularmente conhecido como o novo coronavírus, foi identificado pela primeira vez no final do ano de 2019 na cidade de Wuhan, na China. Tal vírus compartilha cerca de 80% de sua identidade genômica com SARS-CoV, que surgiu em 2002-2003 [1], sendo o causador da doença de acrônimo COVID-19. Por ser altamente contagioso em humanos, o SARS-CoV-2 levou a uma pandemia de COVID-19, resultando em um número expressivo de mortes ao redor de todo o mundo.

Além das vítimas fatais da pandemia, houve alarmantes problemas econômicos a nível global [2]. O contato social entre as pessoas foi afetado severamente, reduzindo a produção industrial e o consumo de produtos/serviços pela população, levando a um aumento dos preços e redução do produto interno bruto (PIB) dos países.

Embora atualmente existam vacinas para combater a COVID-19, ainda persiste o problema da disseminação do vírus e da falta de vacinas em algumas partes do planeta [3] e problemas de re-infecção. Assim, há ainda uma grande necessidade de se produzir medicamentos antivirais eficazes para ajudar a conter a progressão desta doença e de outras similares [3,4].

Dentre os potenciais compostos com ação antiviral, destacam-se os compostos peptídicos. De forma geral, peptídeos são sequências relativamente curtas de resíduos de aminoácidos (compostos quaternários cuja estrutura básica envolve um grupo amina e um grupo carboxilo) conectados via ligações peptídicas. O termo proteína aplica-se quando centenas ou milhares de resíduos de aminoácidos estão presentes na composição de um polipeptídeo [5,6].

Os peptídeos são utilizados como fármacos desde 1920, quando a insulina purificada do pâncreas canino e bovino foi incorporada no mercado farmacêutico [7]. Com a síntese de peptídeos em fase sólida, novas drogas se tornaram disponíveis, contudo, sua aplicação foi historicamente limitada. Atualmente, no entanto, o emprego de drogas peptídicas está sendo reconsiderado [7,8].

Em especial, compostos peptídicos têm sido apontados como potenciais agentes antivirais com variados mecanismos de ação, como: i) desestabilização direta de envelopes virais [9-12]; ii) inibição do complexo fusional viral [13-15]; iii) ligação a glicoproteínas e/ou carboidratos [16] (bloqueio de interação com proteínas do hospedeiro); e iv) imunomodulação da célula hospedeira [17,18]; o que evidencia a sua potencialidade como compostos bioativos contra o SARS-CoV-2. Dada a ampla gama de mecanismos de ação possíveis, drogas peptídicas podem ainda ser utilizadas em conjunção com outros antivirais, podendo atuar como agentes retardantes.

O surgimento do coronavírus trouxe à tona a necessidade premente de se desenvolver novos estudos e abordagens para se viabilizar uma preparação antecipada para o enfrentamento de infecções. De fato, a pandemia de COVID-19 evidenciou algumas lacunas no conhecimento científico e na capacidade de resposta a novos patógenos. Uma das lições é a importância da vigilância contínua e da pesquisa ativa em relação a vírus e outros microrganismos potencialmente patogênicos. Neste contexto, é necessário o monitoramento constante dos padrões epidemiológicos, identificando novos vírus ou variações genéticas que possam surgir e compreendendo sua capacidade de causar doenças e se disseminar entre as populações [17-19].

Outro aspecto crucial é o investimento em pesquisa de vacinas e terapias antivirais. A pandemia mostrou o poder das vacinas na prevenção de doenças e na redução da gravidade das infecções. No entanto, é importante o contínuo desenvolvimento de tecnologias mais avançadas e rápidas a fim de se criar vacinas adaptadas a novos patógenos. Além disso, terapias antivirais específicas podem ser vitais para tratar indivíduos que já foram infectados. A colaboração global também se destacou como uma necessidade fundamental. O compartilhamento de informações entre países e organizações é vital para detectar, monitorar e responder a surtos de doenças. Neste sentido, coletar dados de diferentes partes do mundo pode ajudar a entender melhor a disseminação de infecções e a desenvolver estratégias de contenção mais eficazes [20,21].

O presente trabalho consiste na investigação das propriedades eletrônicas, conformacionais e de reatividade de sequências peptídicas, que apresentam potencial antiviral, por meio de técnicas de modelagem molecular. Foram avaliadas sequências já experimentalmente isoladas e caracterizadas por parceiros experimentais via bioprospecção, no sentido de se identificar padrões que permitam melhor compreender a bioatividade destas sequências, guiar/viabilizar experimentos *in vitro* (e *in vivo*) e identificar/propor sequências otimizadas para serem usadas como possíveis antivirais.

Esta tese se encontra dividida da seguinte forma: inicialmente é apresentada uma breve introdução acerca de diversas doenças de origem viral; em seguida discute-se os objetivos do trabalho, os materiais avaliados e a metodologia empregada. Na Seção 4 são apresentados e discutidos os principais resultados obtidos, divididos no estudo de compostos antivirais e peptídeos, sendo, por fim, apresentadas as conclusões e perspectivas futuras.

1.2. Doenças antivirais

1.2.1. Ebola

O Ebola é uma doença viral grave e muitas vezes fatal que afeta humanos e primatas não humanos. Foi identificada pela primeira vez em 1976, em surtos simultâneos no Sudão e na República Democrática do Congo. O vírus Ebola pertence à família *Filoviridae* e é dividido em cinco espécies: *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus* e *Reston ebolavirus* [22-24].

A transmissão do Ebola ocorre através do contato direto com fluidos corporais de pessoas infectadas ou animais infectados [25,26]. Os sintomas iniciais incluem febre, fadiga, dores musculares, dor de cabeça e dor de garganta, seguidos por vômitos, diarreia, erupções cutâneas, comprometimento renal e hepático e, em casos graves, hemorragia interna e externa [27-29].

Durante os surtos de Ebola, medidas rigorosas de controle de infecções são necessárias para evitar a propagação do vírus. Isso inclui o isolamento de pacientes

infectados, o uso de equipamentos de proteção individual adequados por profissionais de saúde, a desinfecção rigorosa de superfícies contaminadas e a prática de enterros seguros para evitar a exposição a fluidos corporais [30-32].

Não há tratamento específico para o Ebola, mas o tratamento de suporte pode melhorar as chances de sobrevivência. Isso inclui a administração de fluidos intravenosos e eletrólitos, o controle da pressão arterial, o tratamento de infecções secundárias e a reposição de coagulantes sanguíneos em caso de hemorragia [33-35].

Vacinas experimentais contra o Ebola têm sido desenvolvidas e mostraram eficácia em ensaios clínicos. A vacinação em massa durante surtos recentes tem ajudado a controlar a disseminação da doença. É importante destacar que o Ebola é uma doença rara e que os surtos são geralmente limitados a áreas específicas. No entanto, devido à sua alta letalidade e ao potencial de rápida disseminação, o Ebola continua sendo uma preocupação em termos de saúde pública e requer vigilância contínua [36-38].

Figura 1. Imagem Ilustrativa do Vírus Ebola em um Hospedeiro



Fonte: <https://exame.com/ciencia/o-surto-do-ebola-esta-de-volta-mas-nao-deve-ganhar-o-mundo/>

1.2.2. Febre Amarela

A febre amarela é uma doença viral aguda transmitida principalmente por mosquitos infectados, sendo causada pelo vírus da febre amarela (YFV, na sigla em inglês, *yellow fever virus*), que pertence à família *Flaviviridae*. A doença é endêmica em algumas áreas da África e da América do Sul, e pode ser dividida em duas formas: febre amarela urbana e febre amarela silvestre [39-42].

A febre amarela urbana é transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, que também é vetor de doenças como dengue e zika. A febre amarela silvestre é transmitida pelos mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes*, que são encontrados em áreas

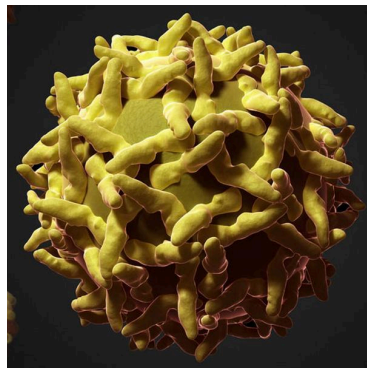
rurais e de floresta. Os macacos são os principais hospedeiros do vírus da febre amarela silvestre, e os humanos são considerados hospedeiros acidentais [43-46].

Os sintomas iniciais da febre amarela podem ser semelhantes aos de uma infecção viral comum e incluem febre, calafrios, dor de cabeça intensa, dores musculares, náuseas e vômitos. Em casos mais graves, pode ocorrer icterícia (coloração amarelada da pele e dos olhos), hemorragias, comprometimento renal e hepático, e até mesmo a morte [47-50].

O diagnóstico da febre amarela é realizado por meio de exames laboratoriais, como a detecção do vírus ou de anticorpos específicos no sangue. Não existe tratamento específico para a febre amarela, e o tratamento é geralmente direcionado para aliviar os sintomas e fornecer cuidados de suporte ao paciente [51-54].

A prevenção da febre amarela é fundamental e pode ser alcançada principalmente através da vacinação. A vacina contra a febre amarela é altamente eficaz e segura, conferindo imunidade duradoura. Além da vacinação, outras medidas de prevenção incluem o controle de mosquitos, uso de repelentes, uso de roupas que cubram a maior parte do corpo, especialmente em áreas de risco, e evitar áreas com surtos da doença. A febre amarela é uma doença de notificação obrigatória em muitos países, e a detecção precoce de casos e a implementação rápida de medidas de controle são fundamentais para evitar a disseminação da doença [55-59].

Figura 2. Imagem Ilustrativa do Vírus da Febre Amarela



Fonte: www.dw.com/pt-br/minist%C3%A9rio-da-sa%C3%BAde-confirma-25-mortes-por-febre-amarela/a-37218966

1.2.3. Influenza

A Influenza, comumente conhecida como gripe, é uma infecção viral respiratória aguda causada pelos vírus da influenza. Existem três tipos principais de vírus da influenza: A, B e C. Os vírus da influenza A e B são os responsáveis pelas epidemias sazonais de gripe em humanos [60-62].

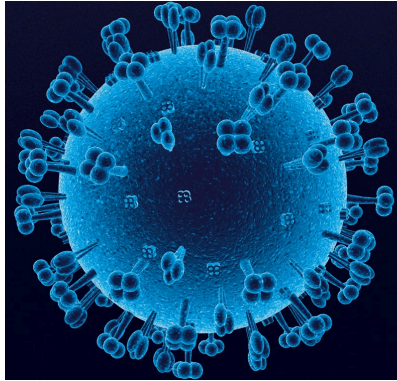
A gripe apresenta uma ampla variedade de sintomas, que podem variar de leves a graves. Os sintomas comuns incluem febre, calafrios, dores musculares, dor de garganta, tosse, fadiga, dor de cabeça e congestão nasal. Em alguns casos, podem ocorrer complicações graves, como pneumonia, infecções secundárias, desidratação e exacerbação de condições médicas preexistentes [63-67].

A transmissão do vírus da gripe ocorre principalmente pelo contato direto com gotículas respiratórias de pessoas infectadas, por meio de tosse, espirro ou contato próximo. Também é possível a transmissão indireta por meio do contato com superfícies contaminadas pelo vírus [68-71].

A gripe pode afetar pessoas de todas as idades, mas crianças pequenas, idosos, gestantes e pessoas com condições médicas crônicas têm maior risco de desenvolver complicações graves. Portanto, a vacinação anual contra a gripe é recomendada como a melhor medida de prevenção. A vacina é projetada para proteger contra as cepas mais comuns do vírus da gripe em uma determinada temporada [72-75].

O tratamento da gripe geralmente envolve cuidados de suporte, como repouso, hidratação adequada e alívio dos sintomas com medicamentos para reduzir a febre e tratar dores. Em alguns casos, medicamentos antivirais específicos podem ser prescritos para reduzir a gravidade e a duração da doença, especialmente em pessoas com alto risco de complicações [76-78]. Além da vacinação, medidas preventivas incluem a adoção de boa higiene das mãos, cobrir a boca e o nariz ao tossir ou espirrar com um lenço descartável ou com a parte interna do cotovelo, evitar o contato próximo com pessoas doentes e ficar em casa quando estiver com sintomas de gripe para evitar a propagação do vírus [79-81].

Figura 3. Imagem Ilustrativa do Vírus da Influenza



Fonte: <https://www.climep.com.br/vacina-universal-contragripe-esta-mais-perto-de-ser-desenvolvida/>

1.2.4. Hepatites Virais

As hepatites virais são infecções que afetam o fígado e são causadas por diferentes vírus, incluindo os vírus das hepatites A, B, C, D e E. Essas infecções podem variar em gravidade, desde doenças agudas e autolimitadas até formas crônicas e potencialmente graves [82,83].

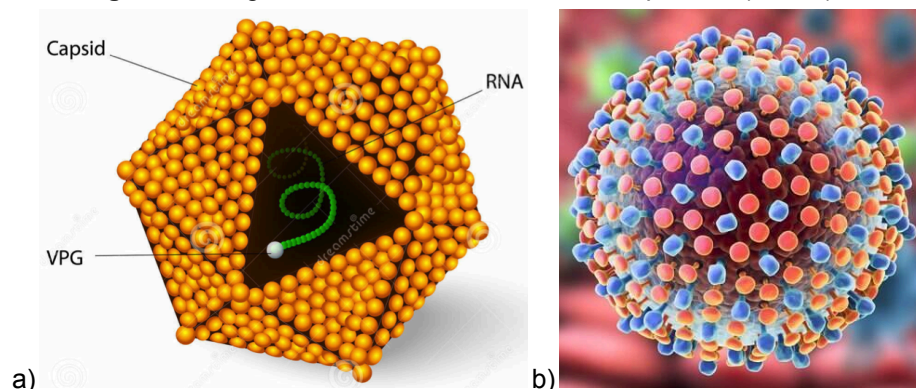
- Hepatite A: É transmitida principalmente pela ingestão de alimentos ou água contaminados com fezes de uma pessoa infectada. A hepatite A geralmente causa uma doença aguda e autolimitada, caracterizada por sintomas como fadiga, náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia e urina escura. A imunização com a vacina contra hepatite A é eficaz na prevenção da infecção [84-86].
- Hepatite B: É transmitida através do contato com sangue ou fluidos corporais infectados, como relação sexual desprotegida, compartilhamento de agulhas contaminadas ou de mãe para filho durante o parto. A hepatite B pode levar a uma infecção aguda ou crônica. A vacinação contra hepatite B é uma medida eficaz para prevenir a infecção [87,88].
- Hepatite C: É transmitida principalmente por meio do contato direto com sangue contaminado, como o compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas injetáveis. A hepatite C pode levar a uma infecção crônica que

pode causar danos progressivos ao fígado. Novos tratamentos antivirais de ação direta (DAAs) estão disponíveis e são altamente eficazes na cura da hepatite C [89-91].

- Hepatite D: É uma infecção que ocorre apenas em indivíduos já infectados pelo vírus da hepatite B. A hepatite D é transmitida através do contato com sangue ou fluidos corporais infectados. A infecção simultânea com hepatite B e D pode resultar em uma doença mais grave e um maior risco de complicações hepáticas [92,93].
- Hepatite E: É transmitida principalmente através da ingestão de água ou alimentos contaminados. A hepatite E geralmente causa uma infecção aguda e autolimitada, mas pode levar a complicações graves em mulheres grávidas. Não há vacina disponível para hepatite E [94,95].

O diagnóstico das hepatites virais envolve a realização de testes sorológicos e moleculares para detectar a presença dos vírus e avaliar a função hepática. O tratamento varia dependendo do tipo de hepatite viral, mas pode incluir cuidados de suporte, monitoramento da função hepática, terapias antivirais e, em casos graves, transplante de fígado [96,97].

Figura 4. Imagens Ilustrativas dos Vírus das hepatites a) A e b) C



Fonte: <https://dreduardoramos.com.br/especialidades/figado/doencas-hepaticas/hepatites/hepatite-a-2/> e <https://saude.ig.com.br/2018-07-06/eliminar-a-hepatite-c-ate-2030.html>.

1.2.5. Sarampo

O sarampo é uma doença viral altamente contagiosa que afeta principalmente crianças, embora possa ocorrer em qualquer idade. É causado pelo vírus do sarampo, que é transmitido através do contato direto com secreções nasais ou da garganta de pessoas infectadas. O vírus pode se espalhar rapidamente através do ar quando uma pessoa infectada tem tosse ou espirra [98,99].

Os sintomas iniciais do sarampo são semelhantes aos de um resfriado comum, incluindo febre, tosse, coriza e olhos avermelhados. Após alguns dias, surgem manchas vermelhas na pele, que começam no rosto e se espalham para o restante do corpo. Além disso, os pacientes podem apresentar outros sintomas, como dor de garganta, dor de cabeça e sensibilidade à luz [100-102].

Embora a maioria das pessoas se recupere completamente do sarampo, a doença pode levar a complicações graves, especialmente em crianças pequenas e pessoas com sistema imunológico enfraquecido. Essas complicações podem incluir infecções no ouvido, pneumonia, encefalite (inflamação do cérebro) e, em casos raros, podem até ser fatais [103,104].

A melhor forma de prevenir o sarampo é através da vacinação. A vacina contra o sarampo é geralmente administrada em combinação com as vacinas contra a caxumba e a rubéola, na forma da vacina tríplice viral. A vacina é altamente eficaz e tem ajudado a reduzir significativamente a incidência de sarampo em muitos países [105-107].

É importante que a vacinação seja realizada de acordo com o calendário recomendado pelas autoridades de saúde, geralmente na infância. A imunização em massa é fundamental para a prevenção do sarampo, pois ajuda a criar uma proteção coletiva, reduzindo a circulação do vírus na comunidade e protegendo aqueles que não podem ser vacinados por motivos médicos. Além da vacinação, medidas de higiene, como lavar as mãos regularmente, cobrir a boca e o nariz ao tossir ou espirrar, e evitar o contato próximo com pessoas infectadas, também são importantes para prevenir a propagação do vírus do sarampo [108,109].

Figura 5. Imagem Ilustrativa do Vírus do Sarampo



Fonte: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-50258441>

1.2.6. Herpes

A herpes é uma doença viral causada pelos vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2). O HSV-1 é geralmente associado ao herpes labial, que causa o surgimento de lesões dolorosas na região dos lábios e da boca. Já o HSV-2 está mais relacionado ao herpes genital, que causa lesões semelhantes nos genitais e áreas adjacentes [110,111].

A infecção pelo vírus herpes ocorre através do contato direto com uma pessoa infectada. Isso pode acontecer por meio de beijos, contato íntimo, compartilhamento de objetos contaminados, como utensílios de alimentação ou toalhas, ou durante o parto, no caso do herpes genital [112-114]

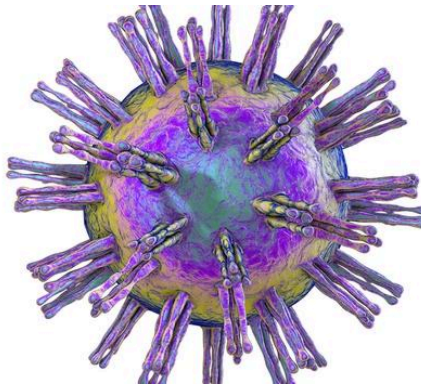
Após a infecção inicial, o vírus herpes permanece no corpo e pode ficar inativo por longos períodos de tempo, sem causar sintomas. No entanto, fatores como estresse, fadiga, exposição solar intensa, febre ou baixa imunidade podem reativar o vírus e desencadear surtos de herpes recorrente [115].

Os sintomas do herpes geralmente incluem formação de bolhas ou feridas dolorosas na pele ou nas membranas mucosas. Essas lesões podem ser acompanhadas de coceira, formigamento ou sensação de queimação. Os surtos de herpes tendem a durar cerca de uma semana e, em seguida, as lesões cicatrizam gradualmente [116,117].

Embora não haja cura definitiva para o herpes, existem tratamentos disponíveis para aliviar os sintomas e reduzir a frequência e a gravidade dos surtos. Medicamentos antivirais podem ser prescritos para ajudar a controlar os sintomas durante os surtos agudos e também para suprimir a recorrência do herpes. Além disso, medidas preventivas podem ajudar a reduzir a transmissão do vírus. Evitar o contato direto com as lesões ativas, praticar uma boa higiene, como lavar as mãos regularmente, e evitar o compartilhamento de objetos pessoais podem ajudar a diminuir o risco de propagação da infecção [118,119].

É importante notar que o herpes pode ter um impacto emocional significativo nas pessoas afetadas. O estigma associado à doença e o desconforto físico dos surtos podem causar angústia. Nestes casos, o suporte emocional e o aconselhamento podem ser benéficos para lidar com o aspecto psicológico do herpes [120-122].

Figura 6. Imagem Ilustrativa do Herpes Simplex Virus (HSV)



Fonte: <https://www.microbiologiaitalia.it/virologia/herpes-simplex-virus-hsv/>

1.2.7. Papilomavírus

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus que infecta a pele e as mucosas, podendo causar lesões e verrugas. Existem mais de 200 tipos diferentes de HPV, dos quais cerca de 40 podem infectar a área genital. O HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo [123,124].

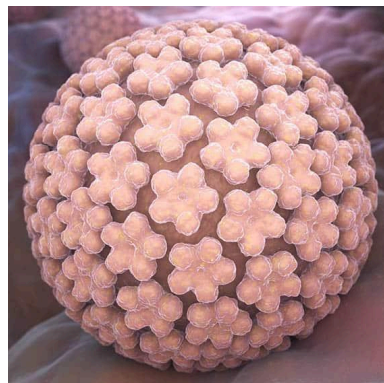
O HPV é transmitido principalmente por contato direto com a pele infectada ou por relações sexuais, incluindo vaginal, anal e oral [125]. Pode ser transmitido mesmo

na ausência de sintomas visíveis, uma vez que o vírus pode estar presente em áreas não cobertas por preservativos [126]. A maioria das infecções por HPV é assintomática e desaparece espontaneamente ao longo do tempo [127]. No entanto, algumas infecções persistentes podem levar ao desenvolvimento de verrugas genitais, lesões pré-cancerosas e câncer, principalmente do colo do útero em mulheres [128]. O HPV também pode causar câncer de vulva, vagina, ânus, pênis e orofaringe (parte posterior da garganta, incluindo a base da língua e amígdalas) [129].

A vacinação é uma medida importante para prevenir a infecção pelo HPV. As vacinas contra o HPV estão disponíveis e são recomendadas para adolescentes, antes do início da atividade sexual. Elas são altamente eficazes na prevenção de infecções pelos tipos de HPV mais comuns que causam câncer. Além da vacinação, outras medidas de prevenção incluem o uso de preservativos em todas as relações sexuais e a realização regular de exames de Papanicolaou para detectar precocemente lesões pré-cancerosas ou cancerosas do colo do útero [130,131].

Não há cura para a infecção pelo HPV, mas a maioria das infecções desaparece espontaneamente ao longo do tempo. O tratamento é direcionado para o controle dos sintomas, como verrugas genitais. As verrugas podem ser removidas por diversos métodos, incluindo medicamentos tópicos, crioterapia (congelamento), cauterização ou remoção cirúrgica. É importante ressaltar que, mesmo após o tratamento, o HPV pode persistir no organismo e a recorrência das lesões é possível [129].

Figura 7. Imagem Ilustrativa do Papiloma vírus



Fonte: <https://drauziovarella.uol.com.br/mulher/hpv-papilomavirus-humano/>

1.2.8. Rubéola

A rubéola, também conhecida como sarampo alemão, é uma doença viral altamente contagiosa causada pelo vírus da rubéola. É mais comum em crianças e adultos jovens e é transmitida principalmente por meio do contato com gotículas respiratórias de uma pessoa infectada. A rubéola é conhecida por ser uma doença relativamente branda em crianças e adultos, mas pode ter sérias consequências quando ocorre em mulheres grávidas, especialmente no primeiro trimestre [132,133].

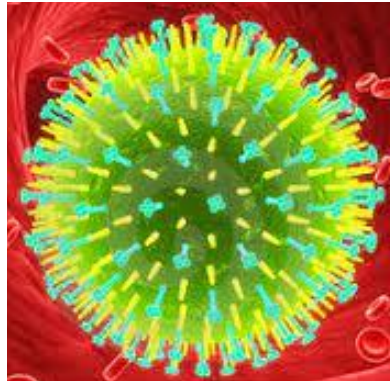
Os sintomas da rubéola geralmente são leves e duram cerca de 2 a 3 dias. Uma erupção cutânea característica é um dos sinais mais visíveis da doença. A erupção começa no rosto e depois se espalha para o restante do corpo, consistindo em manchas pequenas e de cor rosa claro. Além da erupção, outros sintomas comuns incluem febre baixa a moderada e linfonodos inchados, especialmente na região do pescoço e atrás das orelhas. Alguns pacientes podem apresentar sintomas respiratórios leves, como nariz entupido, dor de garganta ou tosse [134,135].

Embora a rubéola seja geralmente uma doença benigna em crianças e adultos, ela é particularmente preocupante para mulheres grávidas. Se uma mulher grávida for infectada pelo vírus da rubéola durante os primeiros meses de gravidez, há um risco significativo de complicações graves para o feto. Isso é conhecido como síndrome da rubéola congênita e pode resultar em defeitos congênitos, como problemas cardíacos, auditivos, oculares e neurológicos. Por esse motivo, a prevenção é essencial [136,137].

A melhor maneira de prevenir a rubéola é por meio da vacinação. A vacina contra a rubéola faz parte da vacina tríplice viral, que também protege contra o sarampo e a caxumba. A imunização geralmente é administrada na infância, seguindo o calendário de vacinação recomendado. A vacinação em massa contra a rubéola foi eficaz na redução significativa dos casos e ajudou a controlar a disseminação da doença em muitas partes do mundo. Não há um tratamento específico para a rubéola. O tratamento visa aliviar os sintomas e é baseado em medidas de suporte, como

repouso, hidratação adequada e medicamentos para reduzir a febre e aliviar a dor, conforme indicado pelo médico [138,139].

Figura 8. Imagem Ilustrativa do Vírus da Rubéola



Fonte: <http://enfermagemesaude.com.br/noticias/13322/rubeola-e-erradicada-no-continente-americano>

1.2.9. Caxumba

A caxumba é uma doença viral contagiosa causada pelo vírus da caxumba. Ela afeta principalmente as glândulas salivares, que são responsáveis pela produção de saliva. A transmissão ocorre através do contato direto com as gotículas respiratórias de uma pessoa infectada, seja por meio de espirros, tosse ou compartilhamento de objetos pessoais [140-141].

Os sintomas da caxumba geralmente aparecem cerca de duas a três semanas após a exposição ao vírus. Um dos sinais mais característicos é o inchaço das glândulas salivares, que se localizam nas laterais do rosto, abaixo das orelhas. Esse inchaço pode causar desconforto e dor, especialmente ao mastigar ou engolir alimentos. Além disso, também pode haver febre, dor de cabeça, fadiga e perda de apetite [142].

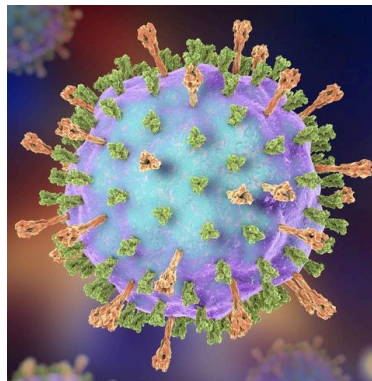
Embora a inflamação das glândulas salivares seja o sintoma mais comum, a caxumba também pode causar complicações em outros órgãos, como os testículos em homens (orquite) e os ovários em mulheres (ooforite). A orquite pode resultar em inchaço e dor testicular, enquanto a ooforite pode levar a dor abdominal e febre.

Raramente, a caxumba pode causar inflamação do cérebro (encefalite), o que pode resultar em complicações graves [143-145].

A prevenção da caxumba é feita principalmente por meio da vacinação. A vacina tríplice viral, que protege contra sarampo, caxumba e rubéola, é amplamente utilizada em muitos países [146]. Ela é geralmente administrada na infância, com uma segunda dose de reforço na adolescência. A imunização adequada é essencial para prevenir a propagação do vírus e reduzir o risco de complicações.

Não há um tratamento específico para a caxumba. O tratamento visa aliviar os sintomas e é baseado em repouso, hidratação adequada, uso de analgésicos e anti-inflamatórios para aliviar a dor e a febre, além de compressas frias para reduzir o inchaço das glândulas salivares. É recomendado que a pessoa infectada evite o contato próximo com outras pessoas para evitar a disseminação do vírus [147].

Figura 9. Imagem Ilustrativa do Vírus da Caxumba



Fonte: <https://www.ativosaude.com/saude/como-se-pega-caxumba/>

1.2.10. Dengue

A dengue é uma doença viral transmitida principalmente por mosquitos infectados do gênero *Aedes*, especialmente o *Aedes aegypti*. É uma doença endêmica em várias regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo. A transmissão ocorre quando uma fêmea infectada do mosquito *Aedes* pica uma pessoa saudável, transmitindo o vírus [148-150].

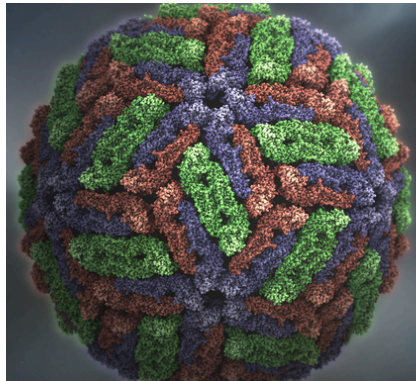
Os sintomas da dengue variam de leves a graves e podem incluir febre alta, dores no corpo e nas articulações, dor de cabeça, erupção cutânea e fadiga. Em casos mais graves, a dengue pode levar à dengue grave ou hemorrágica, que é uma forma potencialmente fatal da doença. Os sinais de dengue grave incluem sangramento, insuficiência de órgãos e baixa contagem de plaquetas [151,152].

A prevenção da dengue envolve medidas de controle de vetores, como eliminar criadouros de mosquitos, usar repelentes de insetos, roupas de proteção e telas em portas e janelas para evitar a picada de mosquitos. Além disso, é essencial evitar o acúmulo de água parada em recipientes, pois são locais ideais para a reprodução dos mosquitos *Aedes* [153,154].

Atualmente, não existe um tratamento específico para a dengue. O tratamento é baseado no alívio dos sintomas e no cuidado com o paciente. Recomenda-se repouso adequado, ingestão de líquidos para prevenir a desidratação e medicamentos para reduzir a febre e aliviar a dor, como o paracetamol. No entanto, o uso de medicamentos à base de ácido acetilsalicílico (aspirina) deve ser evitado, pois pode aumentar o risco de sangramento em casos de dengue hemorrágica [155,156].

A conscientização da população sobre a dengue e sua prevenção é fundamental para controlar a propagação da doença. Os esforços para eliminar os criadouros de mosquitos, como recipientes com água parada, são essenciais na redução da transmissão. Além disso, é importante procurar atendimento médico imediatamente caso apresente sintomas de dengue, especialmente se houver sinais de gravidade [157,158].

Figura 10. Imagem Ilustrativa do Vírus da dengue



Fonte: https://www.biomedicinapadiao.com.br/2018/01/7-fatos-sobre-trombocitopenia-na-dengue_23.html

1.2.11. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O HIV ataca o sistema imunológico do corpo, enfraquecendo sua capacidade de combater infecções e doenças. A transmissão do HIV ocorre por meio de fluidos corporais infectados, como sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno, principalmente durante relações sexuais desprotegidas, compartilhamento de seringas contaminadas ou de mãe para filho durante a gravidez, parto ou amamentação. [159,160]

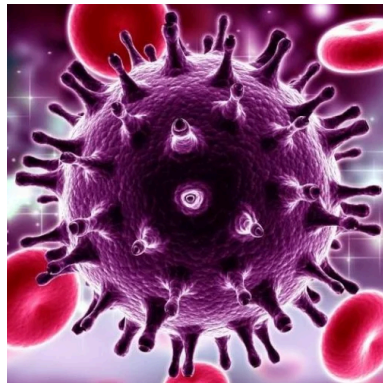
A AIDS é uma doença crônica e progressiva. No entanto, nem todas as pessoas infectadas pelo HIV desenvolvem AIDS. O período entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento da AIDS varia de pessoa para pessoa e pode levar vários anos. Durante esse período, o vírus continua a se replicar no organismo e destruir as células do sistema imunológico [161,162].

Os sintomas da AIDS variam dependendo do estágio da doença. Na fase inicial, após a infecção, alguns pacientes podem apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, fadiga, dores musculares e de garganta, além de erupções cutâneas. À medida que a doença progride e o sistema imunológico fica cada vez mais comprometido, podem ocorrer infecções oportunistas graves, como pneumonia, tuberculose, infecções fúngicas e cânceres relacionados ao HIV [163-165].

Não há cura para a AIDS, mas o tratamento antirretroviral (TARV) é fundamental para o controle da doença. A TARV envolve a combinação de medicamentos que inibem a replicação do HIV, reduzem a carga viral no corpo e ajudam a preservar a função imunológica. Com o uso adequado do tratamento, as pessoas vivendo com HIV podem levar vidas saudáveis e prolongadas, com uma expectativa de vida semelhante à população em geral [166-168].

A prevenção é uma parte crucial do combate à AIDS. Medidas preventivas incluem o uso de preservativos em todas as relações sexuais, a realização de testes regulares para o HIV, o compartilhamento seguro de agulhas e seringas, além da profilaxia pré-exposição para pessoas em risco elevado de infecção pelo HIV. A educação sobre o HIV/AIDS, a redução do estigma e a promoção do acesso a serviços de saúde adequados são fundamentais na prevenção e no cuidado com as pessoas vivendo com HIV/AIDS [169,170].

Figura 11. Imagem Ilustrativa do Vírus HIV



Fonte: <https://www.minhavidade.com.br/saude/temas/hiv>

1.3. SARS-CoV-2

1.3.1. Introdução

As zoonoses são infecções que ocorrem naturalmente e são transmitidas entre animais vertebrados e seres humanos. Essas infecções surgem devido ao contato mútuo entre as espécies e estão limitadas aos agentes infecciosos capazes de se

reproduzir nos animais hospedeiros. Essa definição permanece válida mesmo quando o agente infeccioso tem a capacidade de se espalhar dentro das populações humanas sem a exposição direta a animais. Um exemplo disso são os coronavírus associados à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e ao SARS-CoV-2, que demonstram essa capacidade de transmissão entre humanos [171].

Um número significativo de doenças que afetam atualmente os seres humanos tem sua origem em ciclos de transmissão em ambientes silvestres, sendo impulsionado pela capacidade dos vírus de sofrerem mutações rápidas e se adaptarem a novas espécies, especialmente no caso dos vírus de ácido ribonucleicos (RNA). Nas zoonoses, a proximidade física e espacial entre espécies selvagens ou domesticadas cria um cenário propício para que os vírus ultrapassem a barreira das espécies, resultando no surgimento de doenças emergentes. Ao longo dos séculos, atividades humanas como agricultura, desmatamento e urbanização têm desempenhado um papel crucial no surgimento dessas zoonoses. Compreender como os vírus zoonóticos se tornam patógenos para os seres humanos é uma das principais áreas de foco da virologia no século XXI [171-173].

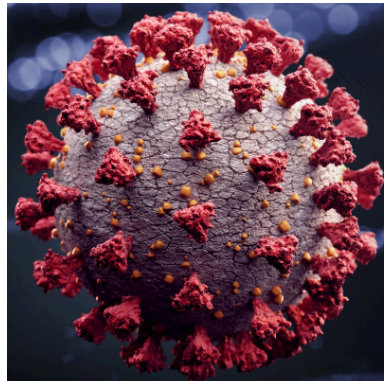
O surgimento da síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003, uma doença provocada por um coronavírus conhecido como SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), surpreendeu a comunidade global ao se propagar rapidamente entre diferentes continentes, resultando em mais de 8.000 infecções e uma taxa de mortalidade aproximada de 10%. Esse surto teve um impacto devastador nas economias de diversos países e foi considerado a primeira pandemia do século XXI. Por outro lado, a COVID-19, que foi oficialmente declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020, registrou aproximadamente 100.000 mortes apenas um mês após o anúncio. Essa doença apresentou uma quantidade de casos dez vezes maior que a associada a SARS, em um período de tempo muito mais curto. É possível que os coronavírus já identificados

sejam apenas a “ponta do iceberg”, indicando a existência de eventos zoonóticos potencialmente mais recentes e graves que ainda serão revelados [171,174,175].

1.3.2. Origem

Os dois grandes surtos de doenças infecciosas causadas por coronavírus provenientes de morcegos, como a SARS e a COVID-19, surgiram na China. Vários fatores contribuíram para o surgimento dessas doenças no país: a vasta extensão territorial combinada com uma ampla diversidade climática resulta em uma rica biodiversidade, incluindo uma grande variedade de morcegos e vírus. A China é o local onde a maioria dos coronavírus pode ser encontrada, e mais de 50% das espécies de coronavírus identificadas (22/38) foram nomeadas por cientistas chineses que estudam morcegos locais ou outros mamíferos.

Figura 12. Imagem Ilustrativa do Vírus SARS-CoV-2



Fonte: www.cnnbrasil.com.br/saude/coronavirus-infecta-penis-testiculos-e-prostata-de-macacos-em-estudo-dos-eua/

Além disso, muitos morcegos que são hospedeiros de coronavírus na China habitam áreas próximas a assentamentos humanos, aumentando o potencial de transmissão viral para humanos e animais criados em cativeiro. É importante destacar que a cultura alimentar chinesa inclui a crença de que animais recém-abatidos são mais nutritivos, o que pode aumentar o risco de transmissão viral. Esse último fator já havia sido identificado há mais de uma década como um alerta significativo: a relação entre morcegos-ferradura, reservatórios do vírus SARS-CoV, e a prática de consumo de

mamíferos exóticos no sul da China representava uma ameaça para o ressurgimento da SARS e a potencial emergência de novos vírus de origem animal ou laboratorial [171,174,175].

1.3.3. Morcego-ferradura (*Rhinolophus sinicus*)

Os morcegos são o grupo de mamíferos que abriga a maior diversidade de coronavírus (CoVs). Muitos outros CoVs de animais têm uma ancestralidade ligada aos CoVs encontrados em morcegos. Os animais domésticos ou domesticados desempenham um papel crucial como hospedeiros intermediários, permitindo a transmissão do vírus dos hospedeiros naturais para os seres humanos. No caso do SARS-CoV, os morcegos são considerados os hospedeiros naturais do vírus, enquanto as civetas (*Paguma larvata*) atuaram como hospedeiros intermediários. Em relação ao MERS-CoV, os dromedários foram identificados como hospedeiros intermediários. Durante as epidemias de coronavírus causadas pelo SARS-CoV e pelo MERS-CoV, acredita-se que os vírus tenham surgido inicialmente em morcegos da espécie *Rhinolophus sinicus* e, posteriormente, tenham se propagado para outros mamíferos hospedeiros amplificadores, como as civetas mascaradas (*Paguma larvata*) no caso do SARS e os dromedários (*Camelus dromedarius*) no caso do MERS, antes de cruzarem a barreira de espécies e infectarem os seres humanos [171].

Com base na análise genômica de 339 espécies de vírus relacionados ao SARS-CoV, sugere-se que o SARS-CoV-2 também possa ter tido origem em morcegos. No entanto, ainda não é possível determinar se há algum outro hospedeiro animal intermediário ou amplificador infectado por esse vírus que esteja associado à COVID-19 [171-176].

Embora seja possível que o SARS-CoV-2 tenha sido transmitido aos humanos por meio de um hospedeiro intermediário, existem poucos vírus semelhantes a ele descritos em mamíferos que não sejam morcegos e humanos. Ainda há uma escassez de amostras de vírus estreitamente relacionados ao SARS-CoV-2 em mamíferos,

incluindo morcegos, para se chegar a uma conclusão definitiva. No entanto, a descoberta de dois grupos distintos de vírus em pangolins (*Manis sp.*) indica que os vírus relacionados ao SARS-CoV-2 podem estar mais amplamente distribuídos em mamíferos selvagens do que se pensava [171,177,178].

A notável semelhança entre os domínios de ligação ao receptor (RBD) dos coronavírus encontrados em pangolins de Guangdong e o SARS-CoV-2 desperta preocupações de que esses vírus possam ser facilmente transmitidos às populações humanas. É crucial realizar mais pesquisas para explorar a patogenicidade e a diversidade dos coronavírus em pangolins. No entanto, devido ao status de ameaça dos pangolins e ao risco de desencadear futuros surtos de coronavírus, é fundamental proibir estritamente a caça, o manuseio e o tráfico desses animais. Reforçar a vigilância dos vírus relacionados ao SARS-CoV-2 em mamíferos pode ajudar a elucidar a origem desse vírus e a implementar medidas preventivas adequadas [171,179].

Existem evidências que sugerem o pangolim-malaio (*Manis javanica*) como a provável origem do SARS-CoV-2, o vírus responsável pelo surto de COVID-19. Durante o surto, foram realizadas análises em amostras pulmonares de dois pangolins-malaios que apresentavam sintomas como líquido espumante nos pulmões e fibrose pulmonar. Essas análises identificaram um coronavírus denominado Pangolin-CoV, que apresentava um alto grau de similaridade genômica com o SARS-CoV-2 (91,02%) e com o BatCoV RATG13, um coronavírus de morcegos (90,55% de similaridade genômica). O Pangolin-CoV é o coronavírus mais estreitamente relacionado ao SARS-CoV-2 já descrito. Essa descoberta é significativa, uma vez que os SARS-CoVs são amplamente disseminados em reservatórios naturais, como morcegos, camelos e pangolins, e pode contribuir para os esforços de bloquear a transmissão viral entre espécies e entender melhor a origem do SARS-CoV-2 [171,180].

A estreita relação filogenética com o BatCoV RaTG13 fornece evidências de que o SARS-CoV-2 pode ter se originado em morcegos. Assim como ocorreu em 2002, quando as civetas foram identificadas como hospedeiros intermediários na transmissão

do SARS-CoV para humanos, é possível que esses animais também tenham desempenhado um papel semelhante na transmissão do SARS-CoV-2 [171,181,182].

Figura 13. Morcego-ferradura



Fonte: <https://noticias.uol.com.br/ultimas-noticias/agencia-estado/2020/06/05/estudo-aponta-relacao-de-962-entre-novo-coronavirus-e-morcego-ferradura.htm>

1.3.4. Taxonomia do vírus

Do ponto de vista filogenético, a família *Coronaviridae* está classificada na ordem Nidovirales, grupo IV, apresentando um genoma de RNA de sentido positivo. Essa família abrange duas subfamílias, cinco gêneros, 26 subgêneros e 46 espécies de vírus [171,183].

Os coronavírus fazem parte do gênero Beta-coronavirus, especificamente do subgênero Sarbecovirus. O SARS-CoV-2 recebe essa denominação por ser classificado como um coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda. Vale ressaltar que o SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus identificado como causa de doença em humanos, e entre eles estão incluídos o SARS-CoV e o MERS-CoV [171,184].

As sequências de aminoácidos de sete domínios conservados na replicase presentes na ORF1ab (maior gene da SARS-CoV-2, codificado pela poliproteína PP1ab), que são utilizados para classificar as espécies de coronavírus, revelaram uma semelhança de 94,4% entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV. Essa alta identidade sugere que ambos os vírus pertencem à mesma espécie, conhecida como SARS-CoV [171,185].

Estudos filogenéticos que analisaram as sequências genômicas do SARS-CoV-2 mostraram que ele apresenta similaridades com as sequências do SARS-CoV encontrado em morcegos, colocando-os na mesma linhagem (B) dos Betacoronavirus. Os vírus beta HCoV-HKU1 e HCoV-OC43 são agrupados na linhagem A, enquanto o MERS-CoV pertence à linhagem C, que também inclui o MERS-CoV encontrado em camelos. A linhagem C também abrange os vírus encontrados em morcegos e mamíferos, como ouriços. Por fim, a linhagem D é composta por espécies virais que infectam exclusivamente morcegos [171,186].

1.3.5. Constituição do vírus

Os coronavírus são vírus possuem uma camada lipídica (envelope) e têm uma forma aproximadamente esférica, embora também possam variar em forma. Os vírus têm um diâmetro médio de 80 a 120 nanômetros. Seu genoma consiste em uma molécula de RNA não segmentada, de cadeia simples, com sentido positivo. Essa molécula de RNA possui uma estrutura especial na extremidade 5' chamada de "cap" e uma cauda de poliadenina na extremidade 3'. Surpreendentemente, o genoma dos coronavírus é relativamente grande, variando de 27 a 32 quilobases [171,187,188].

O genoma do SARS-CoV-2 é composto por seis grandes regiões de leitura aberta (ORFs) que são comuns a todos os coronavírus, além de vários outros genes acessórios. Uma característica dos coronavírus é sua capacidade de transcrever RNA mensageiro para cada proteína que produzem. Isso permite que o vírus controle a taxa de síntese de proteínas de acordo com suas necessidades e as do hospedeiro. O ciclo de replicação do SARS-CoV-2 envolve várias etapas, incluindo adesão do vírus à célula hospedeira, entrada na célula, tradução da replicase viral (uma enzima envolvida na replicação do genoma viral), transcrição e replicação do genoma viral, tradução de proteínas estruturais, montagem dos componentes virais e, por fim, liberação dos novos vírions [171,189,190].

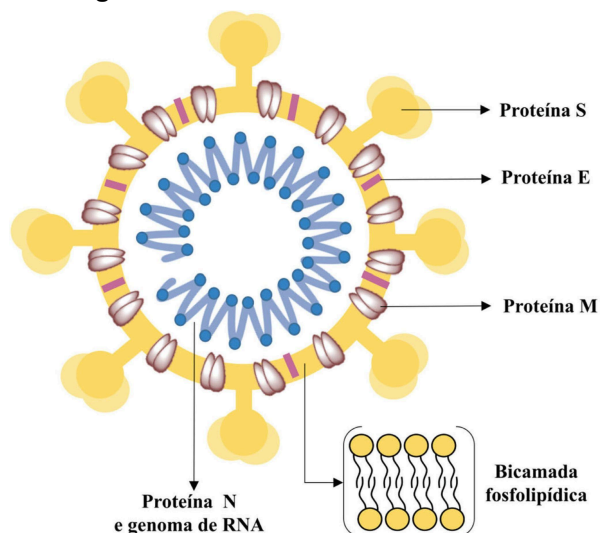
Os CoVs possuem a capacidade de codificar quatro proteínas principais: a glicoproteína espicular (Sp), a proteína do envelope (E), a glicoproteína da membrana

(M) e a proteína do nucleocapsídeo (N). Estudos que investigaram a infectividade do vírus em células HeLa modificadas, que expressam diferentes receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) de diferentes espécies (humano, morcego-ferradura chinês, porco e civeta), demonstraram que o SARS-CoV-2 interage com esses receptores específicos, mas não com os receptores da enzima aminopeptidase N (APN) e dipeptidil peptidase 4 (DPP4). Isso fortalece a ideia de que o receptor celular utilizado pelo vírus para entrar nas células humanas é o ACE2 [171].

A proteína Sp é particularmente importante para os coronavírus, pois desempenha diversas funções, como a neutralização por anticorpos, a ligação aos receptores celulares e a fusão com a membrana da célula hospedeira para permitir a entrada do vírus. Ela é composta por duas subunidades, a S1 e a S2, que são responsáveis pela adsorção do vírus à célula hospedeira e pela fusão com a membrana, respectivamente [171].

A glicoproteína Sp tipo I é uma característica proeminente na superfície do vírus e tem recebido grande atenção devido ao seu papel na ligação ao receptor das células hospedeiras. Essa proteína parece ser o principal determinante para o sucesso dos eventos iniciais de infecção entre diferentes espécies [171].

Figura 14. Estrutura viral SARS-CoV-2



Fonte: Lima et al. (2020)

A compreensão dos principais componentes estruturais e moleculares do SARS-CoV-2 é fundamental para o desenvolvimento de terapias eficazes contra a COVID-19. Dado que, até o momento, não há um tratamento farmacológico específico disponível para essa doença e considerando sua gravidade, existe uma necessidade urgente de encontrar opções terapêuticas que possam complementar os protocolos existentes. Essas opções terapêuticas visam ajudar na prevenção, tratamento, controle dos sintomas e redução da gravidade das infecções causadas pelo SARS-CoV-2 [171].

1.4. Peptídeos

1.4.1. Visão Geral

Os peptídeos têm despertado um interesse crescente na área da biologia e da medicina devido às suas propriedades versáteis e potenciais aplicações. Essas moléculas, compostas por sequências de aminoácidos interligados, desempenham papéis fundamentais em diversos processos biológicos, como a comunicação celular, o sistema imunológico e a regulação hormonal. Além disso, os peptídeos podem ser produzidos naturalmente no organismo ou sintetizados em laboratório, oferecendo um amplo leque de possibilidades para pesquisas e aplicações terapêuticas [191,192].

Os aminoácidos (AA) são as unidades básicas que compõem as proteínas e desempenham um papel fundamental na estrutura e função do corpo. Eles são moléculas orgânicas compostas por um grupo amina ($-NH_2$), um grupo carboxila ($-COOH$) e uma cadeia lateral, que é única para cada tipo de AA, conhecida como grupo R. Existem 20 AA padrão, ilustrados na Figura 17, que ocorrem naturalmente e são usados na síntese de proteínas. A variação nas cadeias laterais (grupos R) é o que confere a cada aminoácido suas características únicas, como polaridade, carga elétrica, tamanho e capacidade de formar ligações químicas específicas. Isso é fundamental para a estrutura e função das proteínas, uma vez que determina como elas se dobram, interagem com outras moléculas e desempenham suas funções biológicas [191,193,194].

Dentro da estrutura dos peptídeos, os AA são unidos por ligações peptídicas. Tal tipo ligação, como ilustrado na Figura 15, ocorre entre o grupo amina de um aminoácido e o grupo carboxila de outro aminoácido adjacente. É formada por uma reação de condensação, na qual uma molécula de água é liberada como subproduto. A ligação peptídica resultante liga o carbono alfa de um aminoácido ao nitrogênio do grupo amina do aminoácido subsequente [191,192].

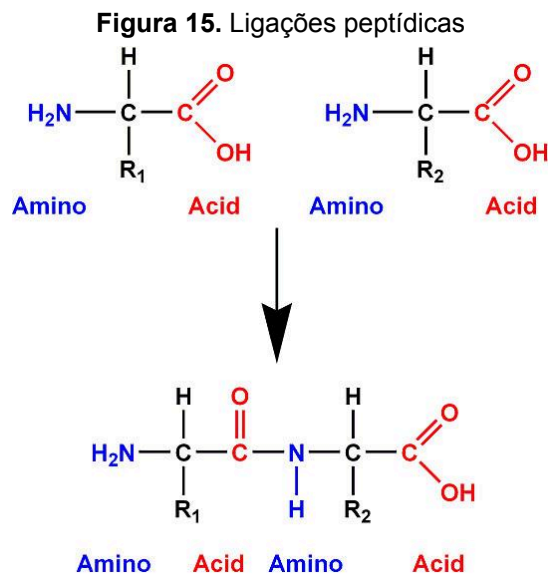
A Figura 18 ilustra alguns exemplos de estruturas secundárias peptídicas, definidas de acordo com a distribuição espacial relativa entre os seus AA constituintes. Os peptídeos podem adotar diferentes arranjos estruturais, como os alfa-hélices, as folhas beta e as conformações estendidas. Em peptídeos alfa helicoidais, a cadeia polipeptídica se enrola formando uma hélice, onde ligações de hidrogênio são estabelecidas entre grupos amida e carbonila próximos, conferindo estabilidade à estrutura. As folhas beta são compostas por segmentos da cadeia polipeptídica que se estendem lado a lado, mantendo ligações de hidrogênio entre grupos amida e carbonila de diferentes segmentos. Já em peptídeos com conformação estendida, a cadeia não adota uma estrutura regular, permitindo uma disposição mais flexível. A forma como os peptídeos se organizam nessas estruturas influencia suas propriedades e interações, desempenhando um papel crucial em diversas funções biológicas [191-195].

Os peptídeos variam em tamanho, podendo ser tão curtos quanto dois aminoácidos ou tão longos quanto várias centenas deles. Sua estrutura é fundamental para sua função biológica, uma vez que determina suas interações moleculares e suas propriedades físico-químicas. A diversidade estrutural dos peptídeos permite que eles desempenhem funções específicas em diferentes contextos fisiológicos [191,192].

Uma das aplicações mais promissoras dos peptídeos é na área da medicina, especialmente no desenvolvimento de fármacos. Devido à sua alta seletividade e afinidade por alvos específicos, os peptídeos podem ser utilizados para modular atividades biológicas, como inibir enzimas, regular a expressão gênica ou atuar como agonistas ou antagonistas de receptores celulares. Além disso, peptídeos podem ser

modificados quimicamente para aumentar sua estabilidade no organismo, prolongando sua ação terapêutica [193,194].

Outra área de pesquisa em ascensão é a utilização de peptídeos na engenharia de materiais. Devido às suas propriedades únicas, como a capacidade de se auto organizar e formar estruturas tridimensionais, os peptídeos têm sido explorados no desenvolvimento de biomateriais, como hidrogéis, nanofibras e superfícies funcionais. Esses materiais têm aplicações potenciais em áreas como medicina regenerativa, liberação controlada de fármacos e biotecnologia [195-197].



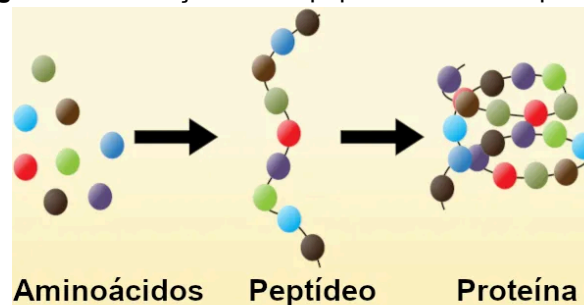
Fonte: <https://www.infoescola.com/bioquimica/ligacao-peptidica/>

Outra aplicação emergente dos peptídeos é na agricultura e na produção de alimentos. Certos peptídeos podem atuar como bioestimulantes vegetais, promovendo o crescimento e a resistência das plantas a estresses ambientais, como doenças, pragas e condições adversas de cultivo. Além disso, os peptídeos podem ser usados como conservantes naturais de alimentos, ajudando a prolongar a vida útil dos produtos alimentícios sem a necessidade de aditivos químicos. Essas aplicações sustentáveis dos peptídeos têm despertado o interesse da indústria agrícola e alimentícia [198-200].

Na pesquisa científica, os peptídeos desempenham um papel fundamental como ferramentas experimentais. Por meio da síntese de peptídeos específicos, os cientistas podem investigar a estrutura e função de proteínas específicas, identificar locais de ligação a receptores e estudar interações moleculares complexas. Além disso, os peptídeos têm sido utilizados na síntese de vacinas e no desenvolvimento de testes diagnósticos, permitindo a detecção precoce de doenças e a monitoração de biomarcadores [201,202].

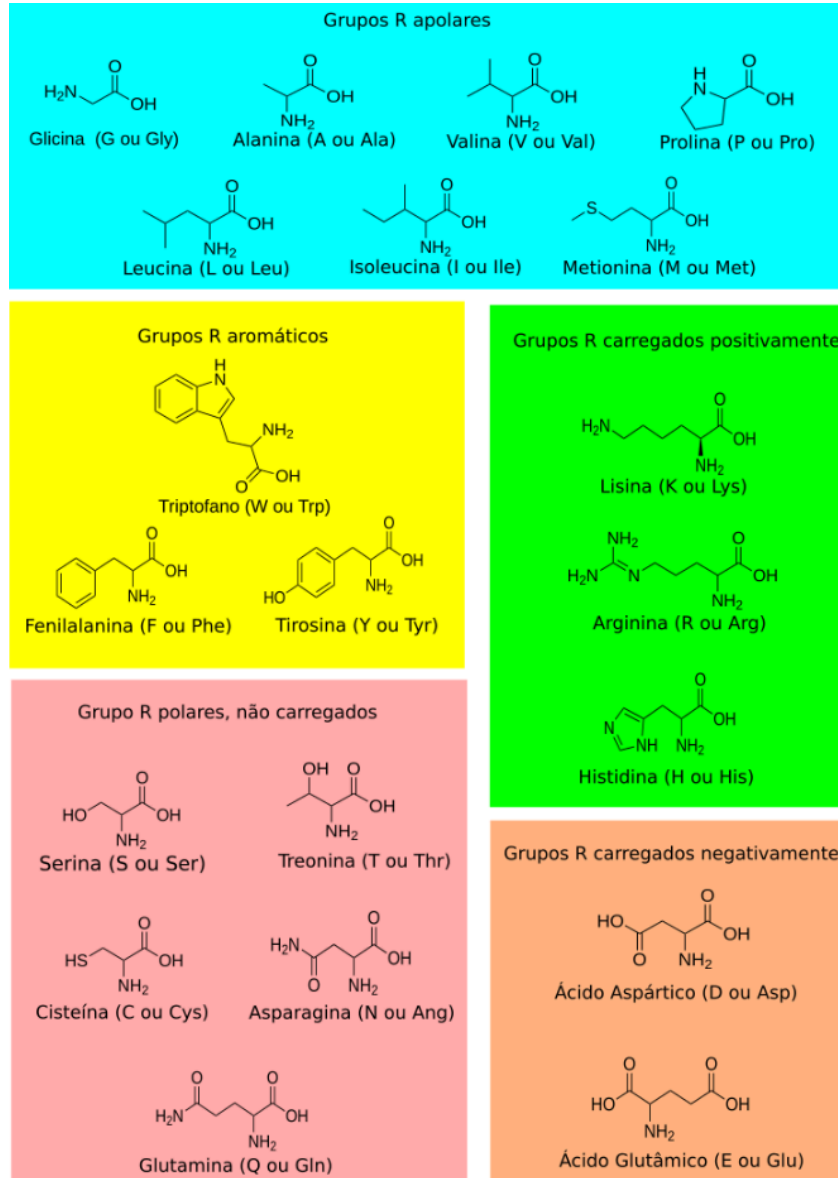
No entanto, apesar de todo o potencial dos peptídeos, existem desafios a serem superados. A estabilidade dos peptídeos em ambientes biológicos, por exemplo, pode ser um problema, limitando sua eficácia terapêutica. Além disso, a síntese e a produção em grande escala de peptídeos podem ser complexas e dispendiosas. No entanto, avanços contínuos em tecnologias de síntese e formulação estão ajudando a superar esses obstáculos e a abrir novas possibilidades para a pesquisa e aplicação de peptídeos [203,204].

Figura 16. Ilustração de um peptídeo e de uma proteína



Fonte: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/peptideos.htm>

Figura 17. Estrutura e nomenclatura dos aminoácidos



Fonte: (OLIVEIRA, 2021)

1.4.2. Peptídeos bioativos

Dentre as diferentes potenciais aplicações dos peptídeos, o estudo de compostos bioativos têm se tornando uma área de intensa pesquisa e interesse na indústria farmacêutica e de saúde. Essas moléculas, compostas por sequências de aminoácidos, possuem propriedades biológicas específicas que podem influenciar processos fisiológicos e desempenhar um papel fundamental na promoção da saúde e no tratamento de doenças. Os peptídeos bioativos são capazes de interagir com

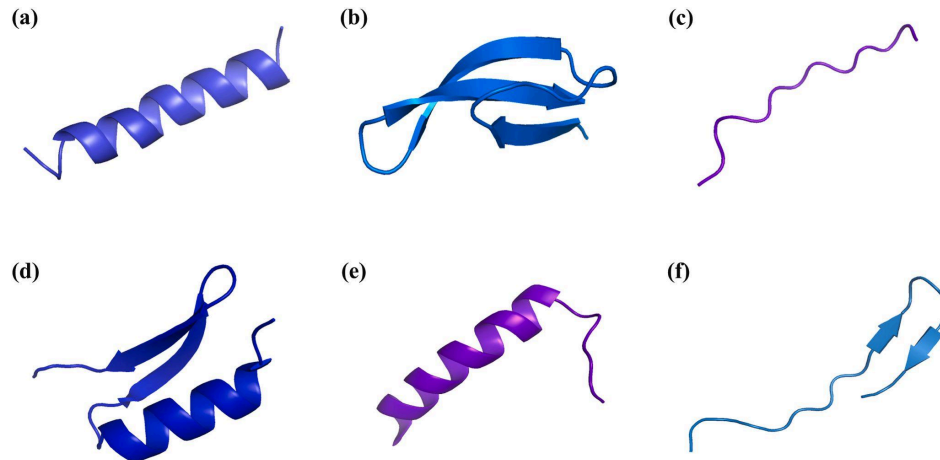
receptores celulares, enzimas e outras moléculas, desencadeando uma série de respostas biológicas [205-207].

Uma característica importante dos peptídeos bioativos é sua capacidade de modular processos biológicos, como a regulação do sistema imunológico, a modulação do metabolismo, a promoção do crescimento celular e a inibição de enzimas específicas. Essas propriedades biológicas podem ter aplicações terapêuticas significativas, abrangendo uma ampla gama de condições de saúde, desde doenças crônicas até distúrbios agudos. Além disso, os peptídeos bioativos também podem desempenhar um papel na prevenção de doenças, fornecendo benefícios à saúde quando incorporados em dietas e suplementos nutricionais [208,209].

A origem dos peptídeos bioativos é diversa. Eles podem ser obtidos a partir de fontes naturais, como plantas, animais marinhos, microorganismos e até mesmo de tecidos humanos. Além disso, a síntese de peptídeos em laboratório permite a criação de moléculas personalizadas e otimizadas para fins específicos. Essa diversidade de origens e modos de produção expande as oportunidades de descoberta e desenvolvimento de novos peptídeos bioativos com potenciais aplicações terapêuticas [210,211].

Os peptídeos bioativos têm demonstrado eficácia em diversas áreas da saúde. Por exemplo, eles podem atuar como antimicrobianos, combatendo bactérias, vírus e fungos resistentes a medicamentos tradicionais. Além disso, alguns peptídeos têm propriedades anticancerígenas, inibindo o crescimento e a proliferação de células cancerígenas. Outros peptídeos têm sido estudados no contexto de doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, doenças neurodegenerativas e inflamatórias, entre outras condições [212-214].

Figura 18. Exemplos de peptídeos bioativos. a) peptídeo α -helicoidal (PDB: 2MAG); b) peptídeo de folha β (PDB: 1ZMQ); c) peptídeo estendido (PDB: 1G8C); d) A mistura de peptídeos α -helicoidal e folha β (PDB: 1MM0); e) Mistura de α -helicoidal e peptídeo estendido (PDB: 5ID5). f) Mistura de folha β e peptídeo estendido (PDB: 5X04)



Fonte: (CHEN, 2023)

É importante ressaltar que a pesquisa em peptídeos bioativos está em constante evolução. Novos avanços na tecnologia de síntese, caracterização e estudos clínicos estão impulsionando a descoberta de novos peptídeos com potencial terapêutico e melhorando nossa compreensão de como essas moléculas interagem com o organismo. Além disso, a combinação de peptídeos bioativos com outras terapias, como fármacos convencionais ou terapias genéticas, abre novas possibilidades para abordagens terapêuticas combinadas e personalizadas [215].

Os peptídeos bioativos também desempenham um papel importante na área da nutrição e alimentação. Eles podem ser encontrados naturalmente em alimentos, como carne, peixe, leite e leguminosas, e são conhecidos por seus efeitos benéficos à saúde. Alguns peptídeos bioativos presentes em alimentos foram identificados como tendo propriedades antioxidantes, anti-hipertensivas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Esses peptídeos podem ajudar a melhorar a saúde cardiovascular, fortalecer o sistema imunológico, regular a pressão arterial e promover o bem-estar geral. Portanto, a incorporação de alimentos ricos em peptídeos bioativos na dieta pode contribuir para uma alimentação saudável e prevenção de doenças [216,217].

Outra aplicação em destaque dos peptídeos bioativos é na indústria cosmética e de cuidados com a pele. Devido às suas propriedades regenerativas, hidratantes e antioxidantes, os peptídeos têm sido amplamente utilizados em produtos de cuidados com a pele e cosméticos. Eles podem ajudar a estimular a produção de colágeno, melhorar a elasticidade da pele, reduzir rugas e linhas finas, e proteger contra danos causados por radicais livres. Além disso, os peptídeos bioativos podem ajudar a acelerar a cicatrização de feridas e promover a regeneração tecidual, tornando-os valiosos na indústria de produtos para cuidados com a pele [218,219].

No campo da medicina regenerativa, os peptídeos bioativos têm um potencial significativo. Eles podem ser usados para estimular o crescimento e a diferenciação de células-tronco, promovendo a regeneração de tecidos danificados ou perdidos devido a lesões ou doenças. Além disso, os peptídeos podem ser projetados para fornecer suporte estrutural temporário, auxiliando na reparação de tecidos e órgãos. Essas aplicações têm implicações importantes para o desenvolvimento de terapias regenerativas inovadoras, com o potencial de revolucionar o tratamento de condições como lesões na medula espinhal, doenças cardíacas e degeneração articular [220].

1.5. Antivirais

Antivirais são medicamentos projetados para inibir ou suprimir a replicação e propagação de vírus dentro do corpo humano ou animal. Eles são utilizados para prevenir a disseminação de infecções virais, aliviar os sintomas das doenças causadas por estes agentes e reduzir a gravidade das complicações associadas a essas infecções. Existem diversos tipos de antivirais, cada um com um mecanismo de ação específico, voltado para interferir em etapas distintas do ciclo de vida viral [221,222].

Uma classe comum de antivirais são os inibidores de enzimas virais, que atuam bloqueando as atividades enzimáticas essenciais para a replicação do vírus. Por exemplo, inibidores de protease, transcriptase reversa e integrase são usados no tratamento do HIV. Além disso, certos antivirais impedem a entrada do vírus nas células hospedeiras, bloqueando interações entre o vírus e os receptores celulares [223,224].

Outra estratégia inclui antivirais que estimulam o sistema imunológico a combater a infecção. Embora não ataquem diretamente o vírus, esses medicamentos podem aumentar a resposta do sistema imune e ajudar na eliminação do vírus. Além disso, antivirais que se assemelham a blocos de construção de DNA ou RNA enganam as enzimas virais, levando a erros durante a replicação do material genético do vírus. Isso é frequentemente usado no tratamento de infecções por herpes, HIV e hepatite B [225].

Outro desenvolvimento importante são os antivirais de amplo espectro, que possuem eficácia contra diversos tipos de vírus. Um exemplo é o Remdesivir, que mostrou atividade contra vários vírus de RNA, incluindo o vírus SARS-CoV-2 responsável pela COVID-19 [226].

1.6. Cálculos de estrutura eletrônica e estudos de peptídeos bioativos

Os cálculos de estrutura eletrônica desempenham um papel fundamental na compreensão e caracterização dos peptídeos bioativos. Essas técnicas computacionais avançadas permitem investigar as propriedades eletrônicas e estruturais dos peptídeos em nível molecular, fornecendo informações valiosas sobre suas interações químicas, conformações tridimensionais e atividades biológicas. O estudo da estrutura eletrônica dos peptídeos bioativos é essencial para a compreensão dos mecanismos de ação dessas moléculas e para o desenvolvimento de novos fármacos e terapias baseadas em peptídeos [227,228].

Os cálculos de estrutura eletrônica são realizados por meio de métodos teóricos envolvendo a solução da equação de Schroedinger e conceitos de química quântica. Neste contexto, distintos níveis de aproximação são empregados levando a diferentes abordagens, dentre as quais merece destaque a teoria do funcional da densidade (DFT). Essas abordagens permitem modelar as interações entre os átomos dos peptídeos, calcular a energia eletrônica e prever propriedades como a carga, a polaridade e a reatividade. Com essas informações, pode-se obter *insights* relevantes acerca da estabilidade estrutural dos compostos, identificar sítios de ligação com outros componentes celulares e explorar as relações estrutura-atividade [229,230].

Ao estudar a estrutura eletrônica dos peptídeos bioativos, os pesquisadores podem analisar a estabilidade conformacional destes compostos em diferentes ambientes, como solução aquosa ou membranas celulares. Essa análise pode revelar informações cruciais sobre a estrutura tridimensional dos peptídeos e suas conformações preferenciais, o que é essencial para entender como eles interagem com os seus alvos biológicos. Além disso, os cálculos de estrutura eletrônica podem ajudar a prever propriedades físico-químicas dos peptídeos, como solubilidade, permeabilidade celular e meia-vida no organismo [231].

A compreensão da estrutura eletrônica dos peptídeos bioativos também é essencial para o *design* racional de peptídeos modificados ou análogos. Os cálculos podem auxiliar na identificação de grupos funcionais específicos que afetam a atividade biológica dos peptídeos, permitindo a otimização da atividade e a redução de efeitos colaterais indesejados. Além disso, a modelagem de interações peptídeo-receptor pode ser usada para prever e avaliar a afinidade e a seletividade de peptídeos por seus alvos biológicos, auxiliando no desenvolvimento de fármacos mais eficazes e específicos [232,233].

Os avanços na capacidade computacional e nas técnicas de cálculo têm impulsionado o uso dos cálculos de estrutura eletrônica no estudo de peptídeos bioativos. A combinação de abordagens teóricas com experimentos laboratoriais permite uma compreensão abrangente das propriedades estruturais e funcionais dessas moléculas complexas. À medida que as técnicas de cálculo continuam a evoluir, espera-se que elas contribuam para a descoberta de novos peptídeos bioativos, o design de terapias mais eficientes e a compreensão aprofundada de suas interações com sistemas biológicos [234,235].

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

O principal objetivo do presente trabalho é avaliar dados de estrutura eletrônica e reatividade de fármacos e peptídeos com potencial aplicação como antivirais.

2.2. Objetivos específicos

O presente estudo é composto de diferentes etapas, as quais possuem os seguintes objetivos específicos:

- Análise comparativa de dureza química de compostos com sítios de docking de estruturas virais para o desenvolvimento de peptídeos bioativos e fármacos.
- Análise de mapas doador-aceitador visando averiguar a capacidade das moléculas estudadas em doar e receber elétrons.
- Análise de orbitais de fronteira de aminoácidos: Analisar os orbitais de fronteiras dos aminoácidos para entender os mecanismos de ação de reatividades em cadeias peptídicas.
- Proposição de sequências peptídicas: Propor sequências hipotéticas de peptídeos para entender os mecanismos que influenciam as reatividades nesses compostos.
- Estudo de reatividades de peptídeos: Averiguar as reatividades dos peptídeos propostos. Observar e entender em qual(is) aminoácido(s) se localizam as regiões reativas.

3. Materiais e Metodologia

3.1. Materiais

Buscou-se avaliar neste trabalho três sistemas de interesse, sumarizados na Tabela 1:

- i) antivirais típicos, como o Remdesivir e Favipiravir, também utilizados no tratamento da COVID-19 [236], e suas similaridades químicas com bases nitrogenadas contidas no RNA: adenina, citosina, guanina e uracila;
- ii) propriedades eletrônicas e dados de reatividade de aminoácidos essenciais: Arginina (R ou Arg), Asparagina (N ou Ang), Ácido Aspártico (D ou Asp), Alanina (A ou Ala), Fenilalanina (F ou Phe), Cisteína (C ou Cys), Glutamina (Q ou Gln), Histidina (H ou His), Lisina (K ou Lys), Tirosina (Y ou Tyr), Ácido Glutâmico (E ou Glu), Isoleucina (I ou Ile), Metionina (M ou Met), Treonina (T ou Thr), Glicina (G ou Gly), Leucina (L ou Leu), Prolina (P ou Pro), Serina (S ou Ser), Triptofano (W ou Trp) e Valina (V ou Val) e sequências peptídicas curtas; Tais estruturas foram calculadas no formato zwitteriônico, já que essa forma confere aos aminoácidos uma alta solubilidade em água devido à presença de grupos carregados positiva e negativamente, que interagem com as moléculas de água por meio de ligações de hidrogênio e forças eletrostáticas.
- iii) propriedades eletrônicas e dados de reatividade de peptídeos experimentalmente avaliados por grupos parceiros.

Tabela 1. Materiais avaliados

Grupo	Composto	Fórmula Molecular ou Sequência
Antivirais	Favipiravir	$C_5H_4FN_3O_2$
	Remdesivir	$C_{27}H_{35}N_6O_8P$
Bases nitrogenadas	Adenina	$C_5H_5N_5$
	Citosina	$C_4H_5N_3O$
	Guanina	$C_5H_5N_5O$
	Uracila	$C_4H_4N_2O_2$
Aminoácidos	$R_L = R, N, D, A, F, C, Q, H, K,$	NH_2-CH-R_L-COOH ou $NH_3^+-CH-R_L-COO^-$

essenciais	Y, E, I, M, T, G, L, P, S, W, V	
Sequências Curtas	Combinações baseadas em W, G e F	FGGGW, GFGGW, GFGWG, GGFGW, GGGFW, GGGWF, GGWFG, GGWGF, GWGFG, GWGGF e WGGGF.
Peptídeos bioativos	A	TWYFITPYIPDK
	B	FLPGILAKGLL-NH ₂
	oPT2	GVFDIIKDAGKQLVAHATGKIAEKV-NH ₂
	oPT4	GVFDIIKGAGKQLIAHAMGKIAEKV-NH ₂
	PLS-H5	FLSLIPHAINAVSAIAKHF-NH ₂
	PLS-H6	FLSLIPTAINAVSALAKHF-NH ₂

Fonte: Autoria própria

Os compostos peptídicos usados totalizam seis: oPT2, oPT4, PLS-H5 e PLS-H6, TWYFITPYIPDK (A) e FLPGILAKGL (B) disponíveis na literatura [237,238]. Foram criados 11 peptídeos hipotéticos para terem suas propriedades de reatividade averiguadas para se propor um modelo de padrão de reatividade: FGGGW, GFGGW, GFGWG, GGFGW, GGGFW, GGGWF, GGWFG, GGWGF, GWGFG, GWGGF e WGGGF. Para estes 11 compostos hipotéticos e também para o composto A, foi adotada a configuração zwitteriônica (NH₃⁺ na terminação N e COO⁻ na terminação C. Já para o restante dos peptídeos, todos estavam amidados na terminação C.

3.2. Otimização das estruturas

Em cálculos de estrutura eletrônica é necessário descrever satisfatoriamente as características estruturais, pois as propriedades eletrônicas obtidas dependem parametricamente das posições nucleares consideradas, e também porque essa característica, por si só, muitas vezes permitem compreender/prever fenômenos físicos associados ao sistema de interesse, em especial no caso de peptídeos.

Neste sentido, uma varredura da hiper-superfície potencial, associada às diversas conformações que a estrutura em estudo pode apresentar foi inicialmente realizada no estudo de geometria dos peptídeos. Para desenhar as estruturas peptídicas e os aminoácidos, foi utilizado o pacote computacional Discovery Studio

[239] e para as moléculas dos fármacos e as bases nitrogenadas o pacote computacional Molden [240]. Dado o tamanho relativo dos peptídeos, a análise conformacional foi realizada de forma amostral, gerando-se diferentes estruturas iniciais para posterior otimização. Para tanto, cálculos de dinâmica molecular (DM) em uma temperatura de 1000K foram empregados com um campo de força AMBER 99 [241], gerando confôrmeros a cada 1ps de simulação. Tal procedimento resultou em 20 estruturas iniciais (confôrmeros) para cada peptídeo para posterior otimização via cálculos de estrutura eletrônica. Para tanto foi empregado o pacote computacional Gabedit [242].

Após a obtenção das estruturas iniciais, pré-otimizações foram realizadas empregando-se uma abordagem Hartree-Fock (HF) e métodos semi-empíricos [243], implementados no pacote computacional MOPAC [244]. Posteriormente as estruturas foram totalmente otimizadas dentro da abordagem da teoria do funcional da densidade (DFT) com funcional de correlação e troca B3LYP e função de base 6-31G(d). Tais cálculos foram feitos com o auxílio do pacote computacional Gaussian 09 [245]. No estudo dos aminoácidos isolados, sequências curtas, fármacos e as bases nitrogenadas, a otimização das geometrias foram feitas de forma direta sem a geração de estruturas aleatórias.

3.3. Estudos de reatividade

O estudo de reatividade dos compostos foi realizado por meio da análise de Índices de Fukui Condensados sobre os átomos (IFCA), os quais permitem avaliar quais regiões da molécula são mais propensas à entrada ou retirada de elétrons [246]. De forma geral os IFCA são definidos de acordo com o tipo de reação a ser observada, sendo expressos por:

$$f_K^+ = q_K(N+1) - q_K(N) \quad (1)$$

$$f_K^- = q_K(N) - q_K(N-1) \quad (2)$$

$$f_K^0 = \frac{1}{2}[q_K(N+1) - q_K(N-1)] \quad (3)$$

sendo M o sistema em estudo, $q_k(N+1)$, $q_k(N)$ e $q_k(N-1)$ representam, respectivamente, as populações eletrônicas sobre o k -ésimo átomo das espécies M^- , M e M^+ .

Os índices f_k^+ , f_k^- e f_k^0 são empregados para a análise de reações envolvendo agentes externos nucleofílicos, eletrofílicos ou radicais livres sobre o k -ésimo átomo de da molécula M , respectivamente.

Os IFCA foram estimados para todas as estruturas estudadas, através de uma abordagem DFT/B3LYP/6-31G(d), empregados na otimização de geometria. Empregou-se o método de partição de carga de Hirshfeld para se estimar as populações eletrônicas, visando evitar valores negativos dos IFCA [247].

3.4. Maciez Química

A maciez química é um conceito importante na química teórica e computacional, que descreve a resposta de uma molécula ou átomo a uma mudança infinitesimal em seu potencial de energia ou carga. Ela está relacionada à dureza química, que é a resistência de um sistema a uma mudança na sua densidade eletrônica. A maciez química global e local são duas abordagens para medir essa propriedade [248].

A maciez química global indica a capacidade geral de uma molécula de se adaptar a mudanças na densidade eletrônica. Moléculas com maior maciez são mais reativas, uma vez que são mais propensas a doar ou receber elétrons para atingir um estado de menor energia. A maciez química local revela a reatividade relativa dos átomos em uma molécula. Átomos com maior maciez são aqueles que mais prontamente participarão de reações químicas, uma vez que são mais dispostos a mudar sua densidade eletrônica [249].

A maciez química global pode ser estimada por meio da Equação 4 [250]:

$$S = \frac{1}{PI - AE} \quad (4)$$

onde PI representa valores de energia de ionização e AE a afinidade eletrônica, estimados por:

$$PI = E(N-1) - E(N) \quad (5)$$

$$AE = E(N) - E(N+1) \quad (6)$$

sendo que $E(N)$ representa a energia total do sistema com N elétrons, obtida através do funcional e da base adotados nos cálculos de otimização de geometria.

Para a obtenção da maciez química local, usa-se a maciez química global multiplicada pelos índices de Fukui:

$$s_k^n = S \cdot f_k^n \quad (7)$$

para $n = (+), (-)$ ou (0) .

3.5. Mapa doador-aceitador (DAM)

Com o intuito de averiguar a capacidade de doação e aceitação de elétrons dos compostos avaliados, mapas doador-aceitador foram confeccionados. Tal representação bidimensional é obtida levando-se em consideração os índices de aceitação (R_a) e doação (R_d) de elétrons dos sistemas estudados. A bioatividade de compostos está muitas vezes associada à capacidade de transferência de carga (doação ou aceitação) com agentes externos, levando, por exemplo, à inativação e/ou formação de complexos, protegendo o organismo da ação deletéria destes agentes.

Por exemplo, a atividade antioxidante de compostos pode ser compreendida por meio da análise da propensão destes compostos em doarem ou receberem elétrons de agentes externos diversos. Em termos de estrutura eletrônica, tal propriedade pode ser avaliada através das seguintes das potências eletrodadoras (ω^-) e eletroaceitadoras (ω^+) destes materiais, as quais podem ser estimadas por [251]:

$$\omega^- = \frac{(3PI+AE)^2}{16(PI-AE)} \quad (8)$$

$$\omega^+ = \frac{(PI+3AE)^2}{16(PI-AE)} \quad (9)$$

onde PI representa valores de energia de ionização e AE a afinidade eletrônica.

A capacidade eletroaceitadora e eletrodadora dos compostos podem ser expressas através dos índices R_a (aceitador) e R_d (doador). Estes são calculados

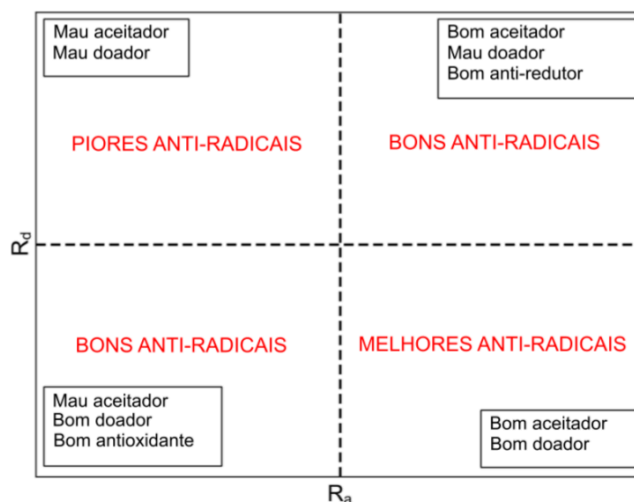
através da comparação com os índices dos átomos de Flúor (F) e Sódio (Na) através das seguintes equações :

$$R_a = \frac{\omega_L^+}{\omega_F^+} \quad (10)$$

$$R_d = \frac{\omega_L^-}{\omega_{Na}^-} \quad (11)$$

Tipicamente são empregados os valores de $\omega_{Na}^- = 3,46$ e $\omega_F^+ = 3,40$ [251]. A Figura 19 ilustra como o DAM pode ser utilizado na análise comparativa entre as capacidades aceitadora/doadora de elétrons e da atividade antioxidante dos compostos.

Figura 19. Exemplificação de uma análise comparativa por DAM e classificação dos sistemas com base nos valores relativos obtidos



Fonte: Autoria própria

4. Resultados

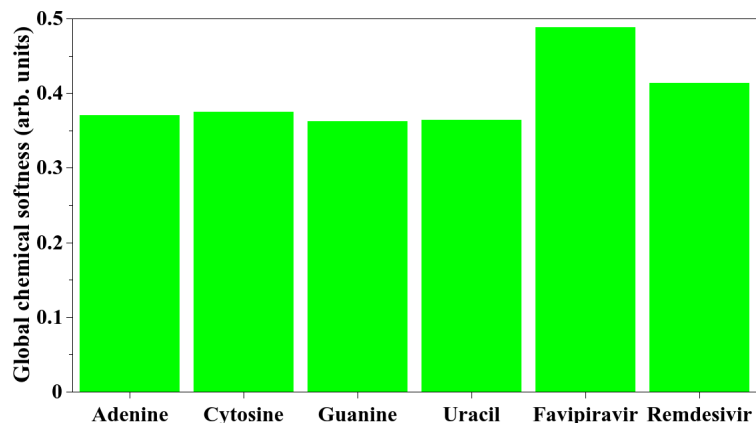
4.1. Antivirais

Remdesivir e Favipiravir são análogos de nucleotídeos com amplo espectro de atividades antivirais contra vários vírus de RNA, incluindo SARS-CoV-2 [252,253]. Estudos recentes indicam que o mecanismo de inibição de tais compostos está associado a efeitos de terminação de cadeia retardada devido à sua incorporação na sequência de RNA, o que é semelhante aos relatados para o vírus Ebola e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) [254]. Nesse sentido, é essencial investigar a similaridade química de tais compostos em relação aos nucleotídeos naturais: Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) e Uracila (U) a fim de se identificar características relevantes para sua incorporação efetiva em cadeias de RNA.

A Figura 20 ilustra a maciez química global dos antivirais e nucleotídeos. Observe que todos os nucleotídeos apresentam valores numéricos de maciez química muito semelhantes entre si, mais próximos do Remdesivir do que do Favipiravir, indicando que o primeiro apresenta maior similaridade química com nucleotídeos, em especial a adenina [255]. Por outro lado, o Favipiravir apresenta maior similaridade química com citosina e uracil [256,257]. Ambas as drogas são incorporadas ao RNA viral e podem ser responsáveis por induzir diversas mutações que levam à destruição do vírus. [257].

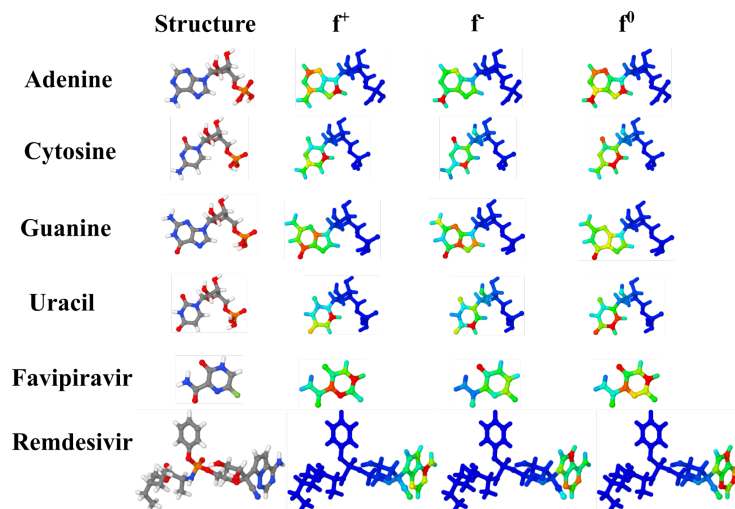
A Figura 21 ilustra os mapas de cor dos IFCA's obtidos para os fármacos e nucleotídeos. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, sítios de maior e menor reatividade em relação aos nucleófilos (f^+), eletrófilos (f^-) e radicais livres (f^0). As demais cores indicam regiões com reatividades intermediárias, seguindo uma escala RGB (vermelho > laranja > amarelo > verde > azul).

Figura 20. Análise comparativa entre os graus de maciez química global dos antivirais Remdesivir e Favipiravir e nucleotídeos A, C, G, e U



Fonte: Autoria própria

Figura 21. Mapas de cor de IFCAs obtidos para os antivirais Remdesivir e Favipiravir e nucleotídeos de RNA. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



Fonte: Autoria própria

Como pode ser visto, as reatividades dos nucleotídeos são centradas nas nucleobases para todos os casos (f^+ , f^- e f^0). Para o Remdesivir, as reatividades com agentes nucleofílicos, eletrofílicos e radicais também estão centradas nos anéis. O

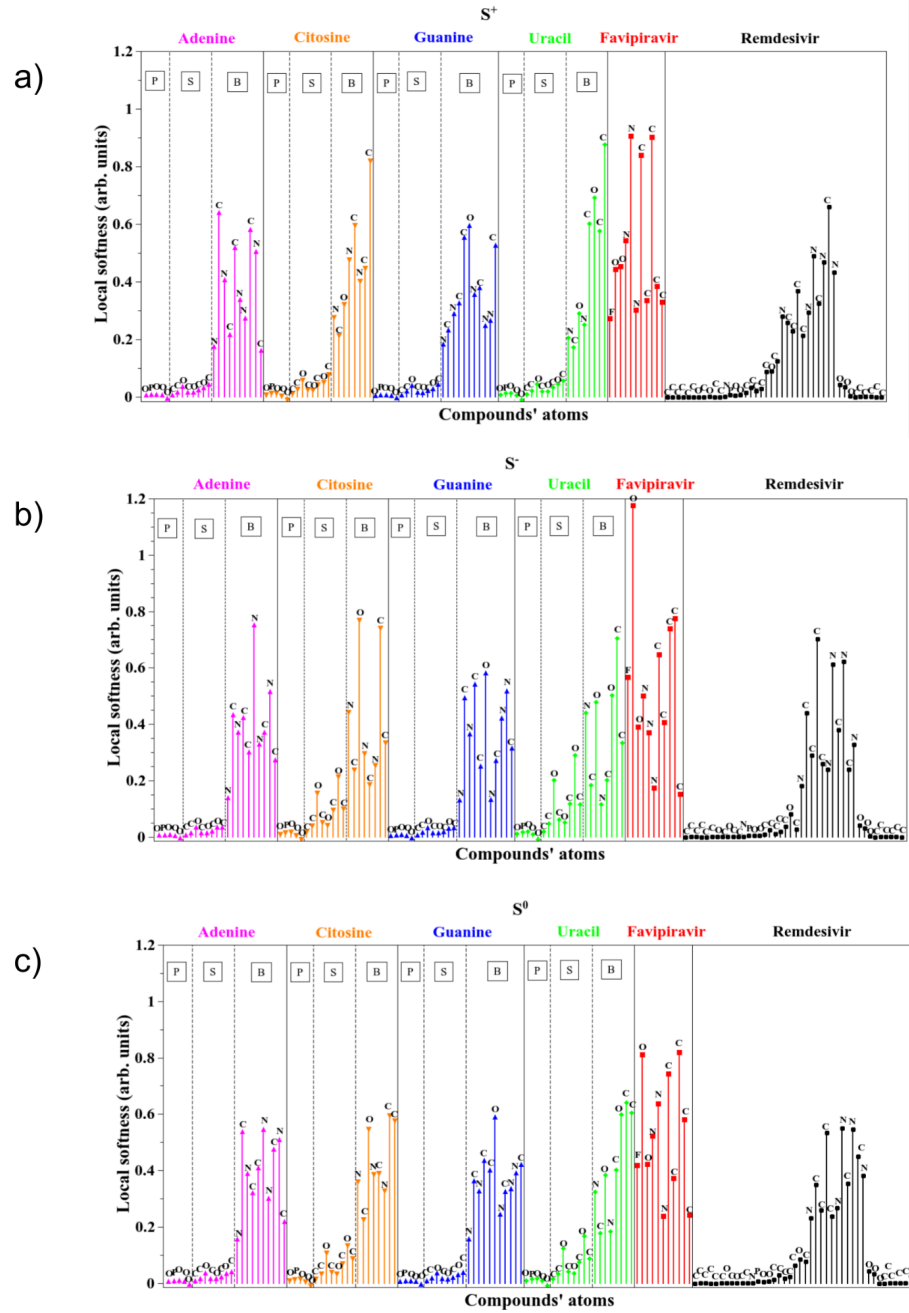
Favipiravir, apresenta alta reatividade no anel e no átomo de oxigênio em relação aos agentes nucleofílicos e eletrofílicos, respectivamente, de forma semelhante à citosina.

Para melhor avaliar a similaridade química entre nucleotídeos e antivirais, foi realizado um estudo comparativo da maciez química local. A Figura 22 mostra a maciez química local dos compostos em relação à interação com eletrófilos (s^-), nucleófilos (s^+) e radicais livres (s^0), respectivamente. As letras P, S e B ilustram os átomos que pertencem ao fosfato, açúcar e nucleobases, respectivamente.

Observe que, em relação a s^+ , Favipiravir e Remdesivir possuem proximidade com os átomos das bases dos elementos guanina e adenina. Por outro lado, para s^- os valores do Remdesivir são semelhantes aos da base da adenina e guanina apresentando similaridade a dois átomos do grupo uracil fosfato. Para o Favipiravir há semelhança com as bases da adenina, citosina e guanina. Com relação ao s^0 , o Remdesivir mostra-se mais semelhante às bases dos compostos adenina, citosina e guanina; sendo também notada certa similaridade com alguns átomos da base uracil. Para o Favipiravir nota-se uma maior semelhança com átomos de todas as bases.

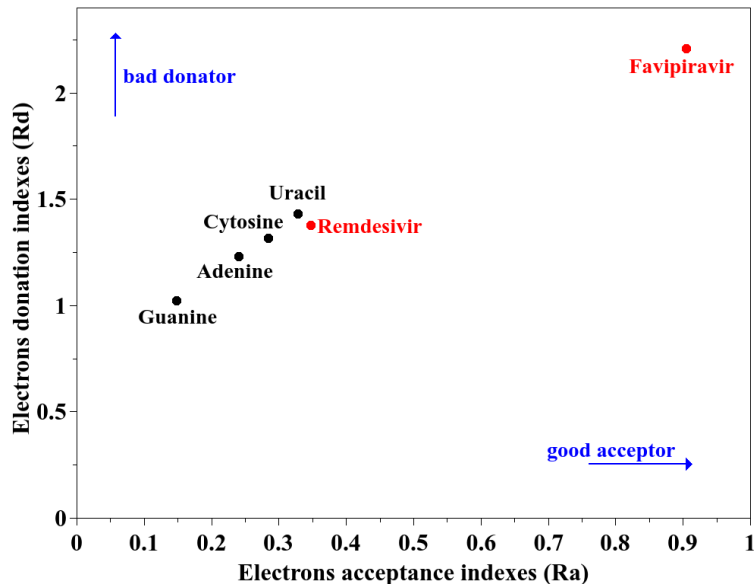
A Figura 23 mostra o mapa doador-aceitador dos antivirais e nucleotídeos. Como se pode notar, o Remdesivir apresenta uma maior semelhança com as bases do RNA. Segundo o DAM, ambos os fármacos apresentam uma maior tendência a receberem elétrons em relação aos nucleotídeos, sendo o Favipiravir um composto com pior capacidade doadora.

Figura 22. Análise comparativa do grau de química local dos antivirais Remdesivir e Favipiravir com nucleotídeos. P, S e B indicam átomos presentes nos grupos fosfato, açúcar e nucleobase, respectivamente



Fonte: Autoria própria

Figura 23. Mapa Doador-Aceitador dos antivirais Remdesivir e Favipiravir com nucleotídeos

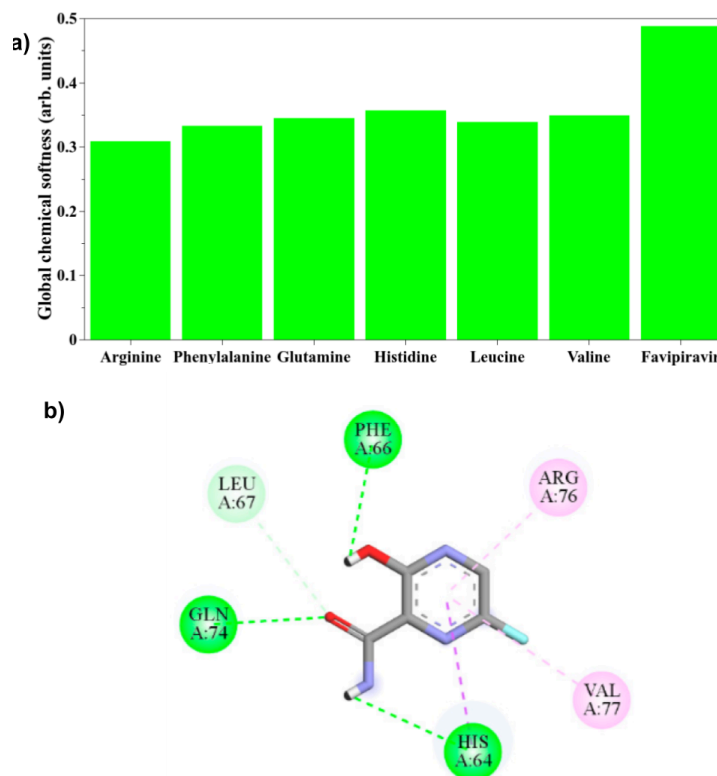


Fonte: Autoria própria

A fim de se obter uma melhor compreensão acerca de possíveis interações dos antivirais Favipiravir e Remdesivir com o HCoV, realizou-se um estudo de grau de similaridade química considerando estes medicamentos e resíduos da estrutura cristalina da principal protease do SARS-CoV-2, cujo código para banco de dados de proteínas é 6LU7 [258]. Para tanto, buscou-se comparar dados de estrutura eletrônica dos antivirais com AA da estrutura 6LU7 que têm sido apontados como possíveis sítios de interação com estes fármacos [258], conforme ilustram as Figura 24a e 27a. São eles: i) para o Remdesivir: Alanina (Ala), Cisteína (Cys), Ácido Glutâmico (Glu), Glutamina (Gln), Histidina (His) e Metionina (Met); ii) para o Favipiravir: Arginina (Arg), Fenilalanina (Phe), Glutamina (Gln), Histidina (His), Leucina (Leu) e Valina (Val).

Na Figura 24a estão representados dados de maciez química global do Favipiravir e dos AA de maior interação reportados na literatura. Observe que há uma semelhança numérica entre os valores de maciez química global dos AA em relação ao fármaco. O resíduo que mais se aproxima do antiviral é a histidina.

Figura 24. a) Análise comparativa entre os graus de maciez química global do antiviral Favipiravir e aminoácidos de maior interação reportados em estudos de *docking* molecular da literatura. b) Docking Favipiravir com a proteína 6LU7

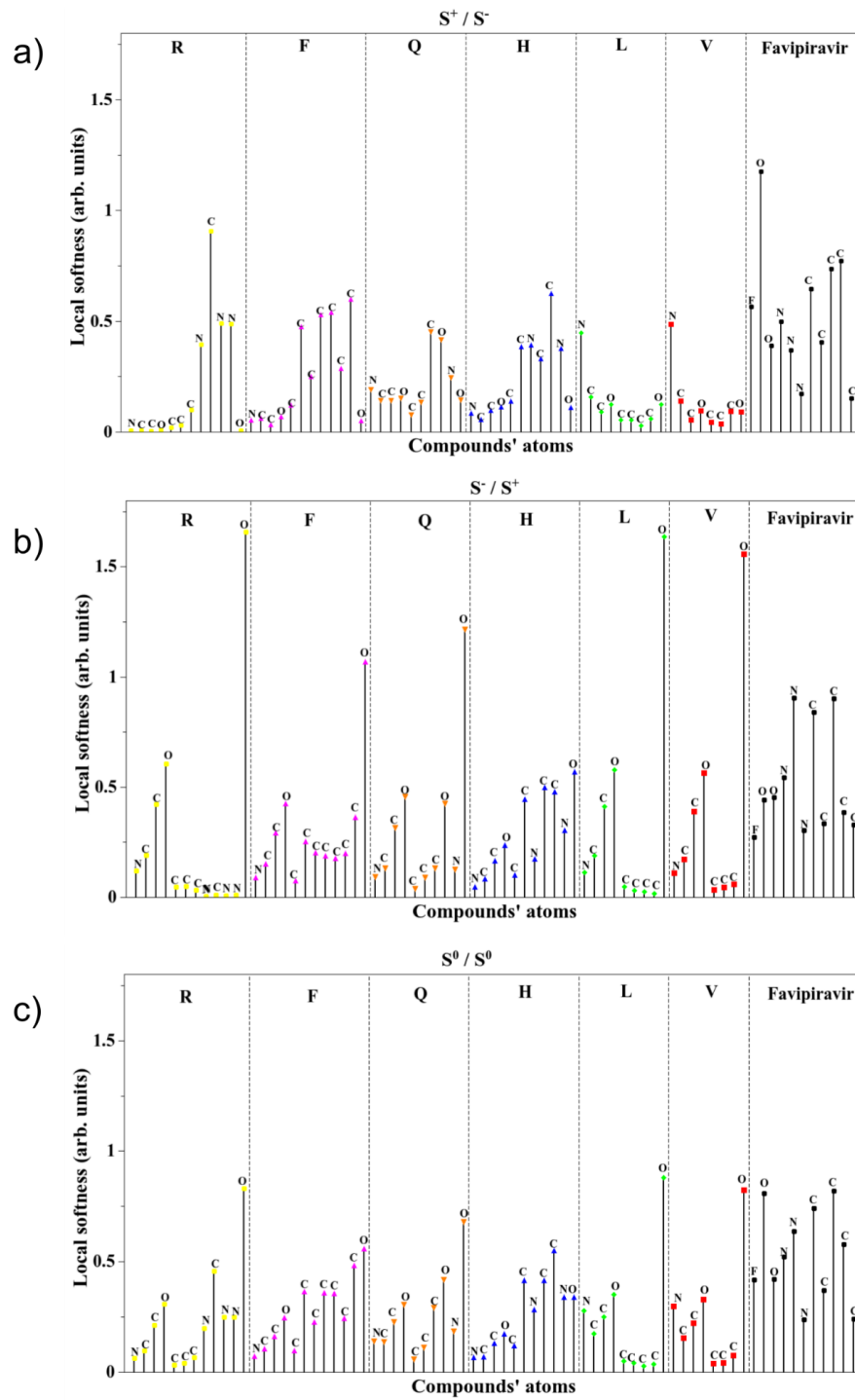


Fonte: Autoria própria e Hagar (2020)

A Figura 25 apresenta interações envolvendo átomos de AA/fármaco. Notações s^k/s^l indicam que os índices s^k são considerados para os átomos do AA e s^l para os do fármaco, respectivamente. Por exemplo, interações do tipo s^+/s^- indicam a plausibilidade de átomos dos AAs atuarem como agentes eletrofílicos sobre os átomos do fármaco (ou que os átomos do fármaco agem como nucleófilos sobre os AA).

Deste modo, a Figura 25a mostra os valores de maciez química local, considerando os átomos dos AA como agentes eletrofílicos e o fármaco como um agente nucleofílico. Os valores são próximos, notadamente há uma proximidade entre a maciez do átomo de flúor do fármaco e os átomos de carbono da fenilalanina. Nota-se certa similaridade também entre os átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio do Favipiravir com átomos de carbono e nitrogênio da histidina, sugerindo uma tendência de doação de elétrons da His para o fármaco.

Figura 25. Análise comparativa entre a maciez química local dos átomos de Favipiravir e AA interagentes para diferentes combinações: a) S^+/S^- , b) S^-/S^+ , c) S^0/S^0

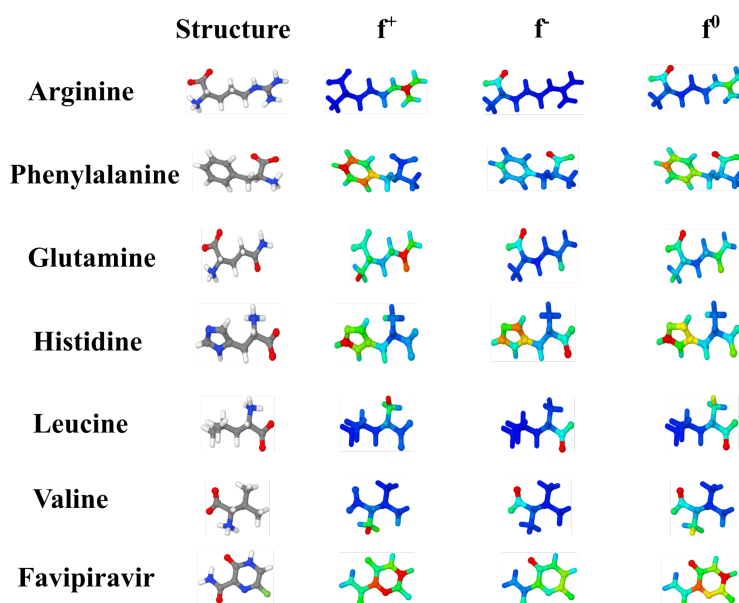


Fonte: Autoria própria

As Figuras 25b e 25c mostram os resultados da maciez química local para os AAs e Favipiravir em interações nucleofílicas/eletrofílicas e radicais/radicais, respectivamente. Para as interações S^-/S^+ , poucos são os átomos que apresentam valores semelhantes, como é o caso de um dos átomos de oxigênio do Favipiravir e um átomo de oxigênio da Gln. Para interações S^0/S^0 , há semelhança de valores de maciez química entre átomos do Favipiravir e átomos de His e Phe.

Na Figura 26 são apresentados os IFCA's do Favipiravir e os AA interagentes. A reatividade do Favipiravir situa-se sobre o anel aromático, tanto para interações com agentes nucleofílicos quanto radicais, interações com eletrófilos situa-se sobre o átomo de oxigênio ligado ao anel. Com base nos dados de maciez química, a interação entre o fármaco e os aminoácidos Phe e His pode levar a processos de transferência de carga AA \rightarrow fármaco. É interessante notar que os átomos destes AA com maior afinidade química com o Favipiravir (interação nucleofílica/eletrofílica), apresentam uma maior tendência de doar elétrons, reforçando a plausibilidade do processo de transferência de carga acima proposto.

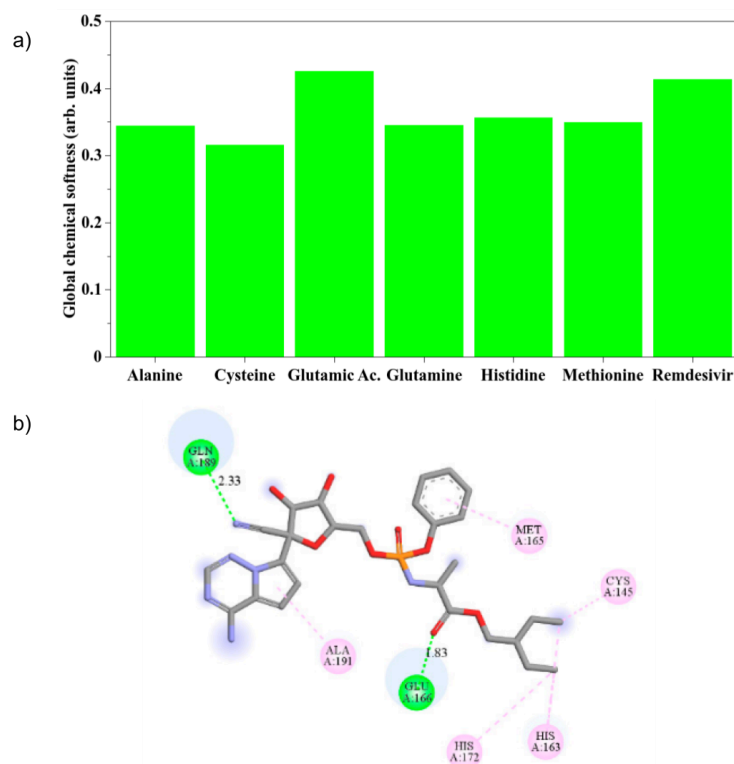
Figura 26. Mapas de cor de IFCA's obtidos para o antiviral Favipiravir e AA interagentes. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



Fonte: Autoria própria

Para avaliar as interações do Remdesivir com os aminoácidos que se mostraram interagentes (via estudo de *docking molecular* reportados na literatura) conduziu-se uma análise comparativa de índices maciez química global e local, bem como IFCAs. A Figura 27 ilustra os valores de maciez química global dos compostos. Novamente nota-se alta similaridade dos valores numéricos de maciez química global dos AAs com o valor do Remdesivir. Por sua vez, este apresenta uma maior similaridade com o ácido glutâmico (Glu), sugerindo uma maior probabilidade de interação do tipo *soft-soft* entre esses compostos.

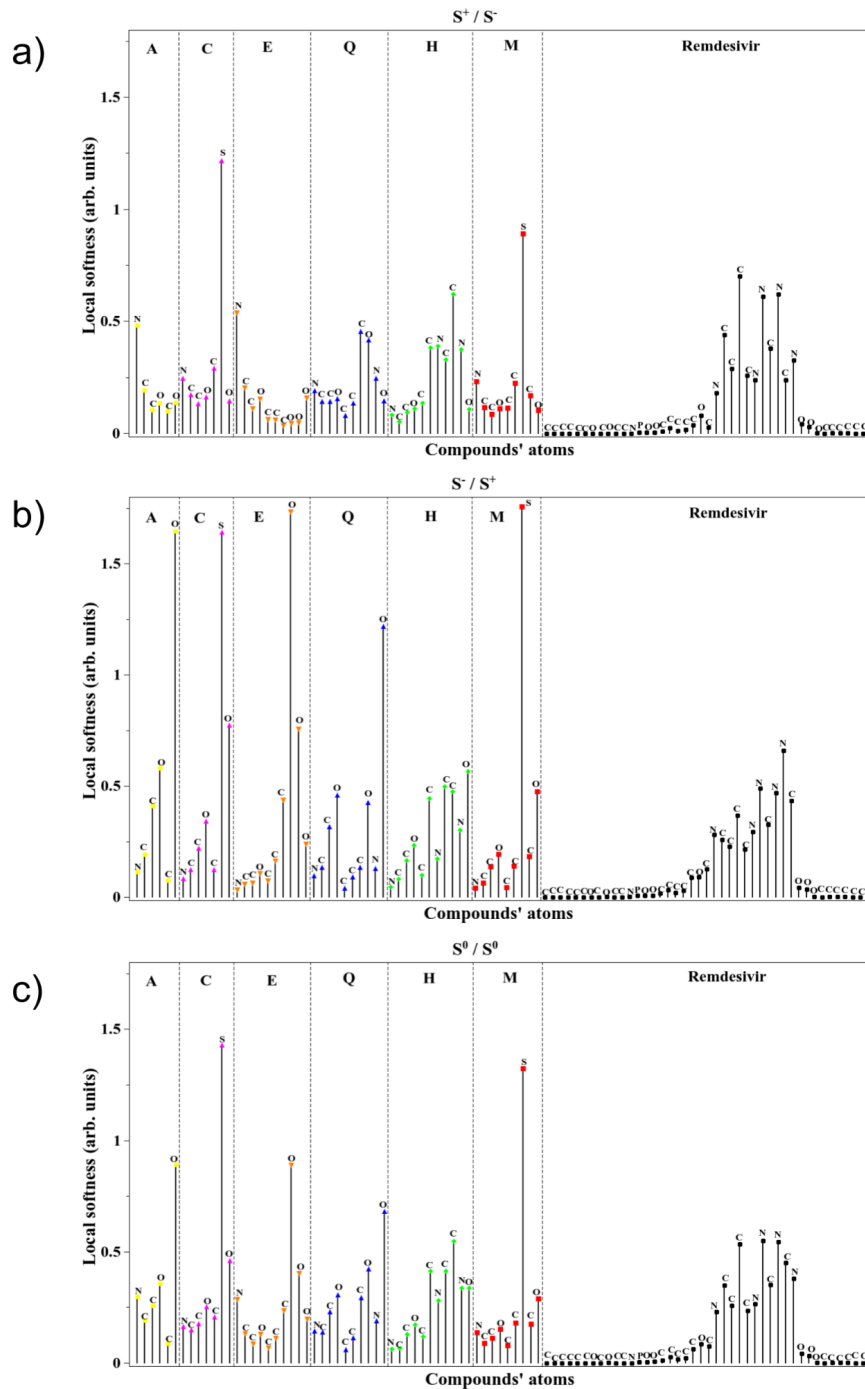
Figura 27. a) Análise comparativa entre os graus de maciez química global do antiviral Remdesivir e aminoácidos de maior interação reportados em estudos de *docking molecular* da literatura. b) Docking Remdesivir com a proteína 6LU7



Fonte: Autoria própria e Hangar (2020)

Dados de maciez química local destes compostos são apresentados na Figura 28. É usada a mesma notação discutida para a Figura 25.

Figura 28. Análise comparativa entre a maciez química local dos átomos de Remdesivir e AA interagentes para diferentes combinações: a) S^+/S^- , b) S^-/S^+ , c) S^0/S^0



Fonte: Autoria própria

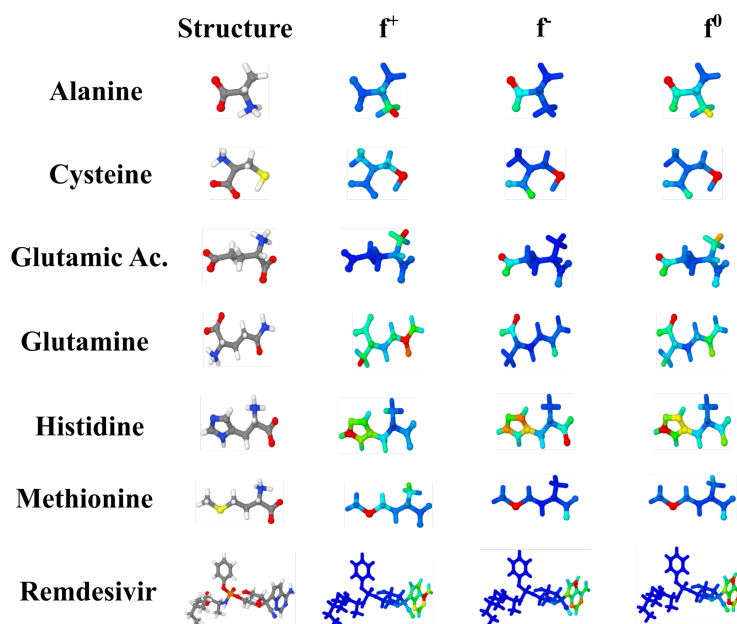
Note que há semelhança entre os átomos do fármaco e dos AA Glu e His. É importante notar que a His, depois do Glu, é o AA que apresenta maior similaridade

com a maciez química global do Remdesivir. Esses resultados sugerem a plausibilidade de ocorrência de processos de transferência de carga entre esses AA e o Remdesivir.

As Figuras 28a e 28b apresentam os valores de maciez química local de interações eletrofilicas/nucleofilicas e nucleofilicas/eletrofilicas envolvendo, respectivamente, átomos dos AAs e Remdesivir. Quanto às interações nucleofilicas/eletrofilicas, há uma semelhança no valor s/s^+ de alguns átomos de Ala, Glu e His. A Ala também apresenta uma maciez química global similar ao Remdesivir. Quanto às interações radicalares (s^0/s^0), não se nota uma similaridade apreciável de maciez química local.

A Figura 29 apresenta os mapas de cores associados aos IFCA's para Remdesivir e AA interagentes. Como já mencionado, a reatividade do Remdesivir (f^- , f^+ e f^0) centra-se sobre o anel duplo do final da cadeia. Vale ressaltar que os átomos de maior reatividade são aqueles que apresentaram maior similaridade de maciez química local com os átomos do AA na interação nucleofilica/eletrofilica.

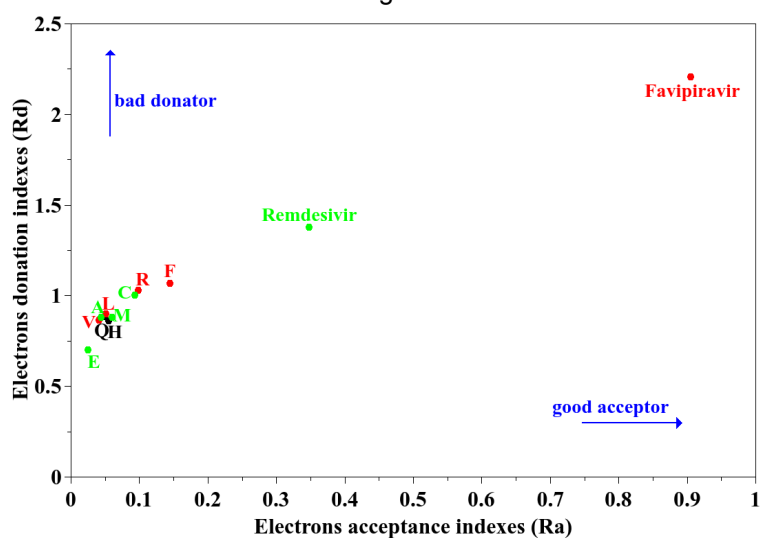
Figura 29. Mapas de cor de IFCA's obtidos para o antiviral Remdesivir e AA interagentes. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



Fonte: Autoria própria

Para ver a capacidade de receber e doar elétrons de aminoácidos e drogas, também foi feito um mapa doador-aceptor. Na Figura 30, nota-se que o Favipiravir é o elemento que possui maior capacidade de aceitação de elétrons, enquanto os aminoácidos são os elementos com maior potencial de doação de elétrons. Com base em resultados anteriores e com a ajuda deste mapa, é possível inferir que tanto o Favipiravir quanto o Remdesivir removem elétrons dos aminoácidos durante suas interações.

Figura 30. Mapa Doador-Aceitador dos antivirais Remdesivir (verde), Favipiravir (vermelho) e AA interagentes



Fonte: Autoria própria

De forma geral, os resultados obtidos permitem identificar a similaridade química entre os fármacos Remdesivir e Favipiravir com as bases nitrogenadas do RNA, reforçando a hipótese de incorporação destas estruturas no RNA viral. Além disso, por comparação de propriedades de maciez química com os aminoácidos advindos do *docking* molecular desses fármacos com a proteína do vírus, também foi possível inferir que há indícios de uma interação efetiva com aminoácidos específicos, o que reforça a característica inibidora destes em relação ao SARS-CoV-2.

4.2. Peptídeos

O estudo de peptídeos foi dividido em duas etapas: i) aminoácidos isolados e sequências curtas e ii) peptídeos reportados na literatura.

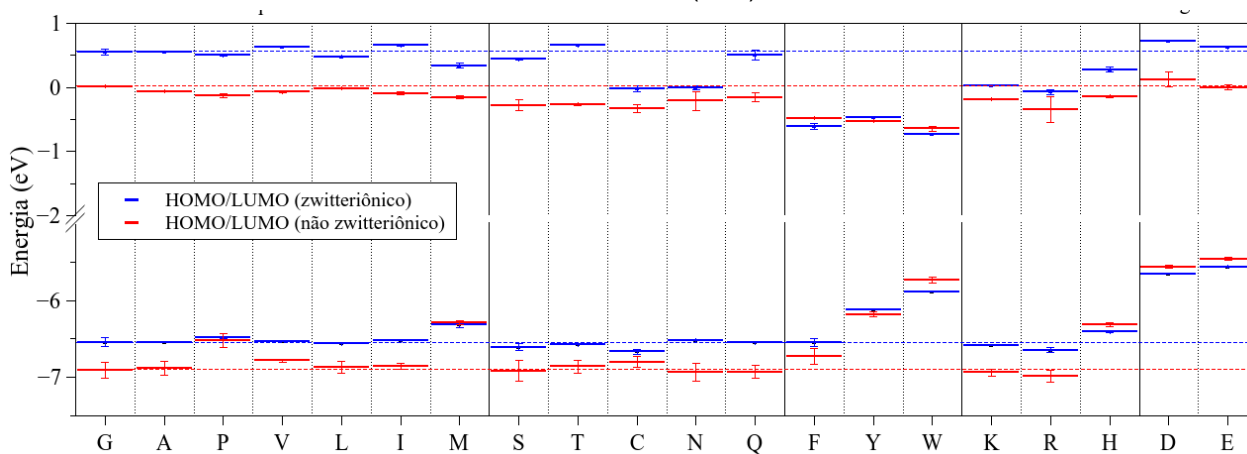
4.2.1. Aminoácidos isolados e sequências curtas

Estudos anteriores conduzidos por nosso grupo de pesquisa têm apontado a potencialidade do estudo do alinhamento relativo dos níveis de energia dos orbitais moleculares de fronteira (FMO, do inglês *frontier molecular orbitals*) na identificação de resíduos reativos em peptídeos [259]. O principal resultado deste estudo foi revisado neste trabalho, sendo realizada uma análise conformacional mais pormenorizada, considerando diferentes confôrmeros/rotâmeros obtidos via DM alta temperatura (evidenciado pelas barras de erro representadas na Figura 31) [259]. No trabalho de Oliveira havia sido observado que a maior reatividade de sequências peptídicas curtas se encontravam situadas sobre aminoácidos cujas energias dos FMOs dominavam a confecção do orbital molecular ocupado de maior energia, HOMO (do inglês *highest occupied molecular orbital*) (com relação a f^-) e do orbital molecular desocupado de menor energia, LUMO (do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*) (com relação a f^+) do peptídeo. Tal observação foi evidenciada em uma série de estudos publicados em colaboração com grupos experimentais, sugerindo a dominância de AA aromáticos e negativamente carregados na reatividade dos peptídeos [260-263].

De fato, observa-se que o triptofano (Trp), ácido glutâmico (Glu), ácido aspártico (Asp), metionina (Met) e histidina (His) apresentam os maiores valores de energia do HOMO dentre os AA, tendendo a dominar o HOMO dos peptídeos que fazem parte e desta forma a reatividade associada a agentes eletrofílicos (f^-). Por outro lado, os compostos aromáticos triptofano (Trp), fenilalanina (Phe) e tirosina (Tyr) apresentam menores valores de energia do LUMO, dominando o LUMO do peptídeo e, deste modo, a reatividade em relação a agentes externos nucleofílicos (f^+).

Nossos estudos anteriores indicaram, no entanto, que outros aspectos também desempenham um papel relevante na dominância da reatividade pelos diferentes AA. dentre eles a proximidade dos grupos dominantes às terminações. Tais análises foram realizadas por Oliveira considerando tripeptídeos baseados em G/F e W/G.. De forma geral, a presença de terminações carregadas NH_3^+ e COO^- , acaba por mover a reatividade dos compostos peptídicos para os grupos mais reativos localizados nas proximidades das terminações, tal efeito pode ser relacionado ao deslocamento dos níveis de fronteira destas unidades [259].

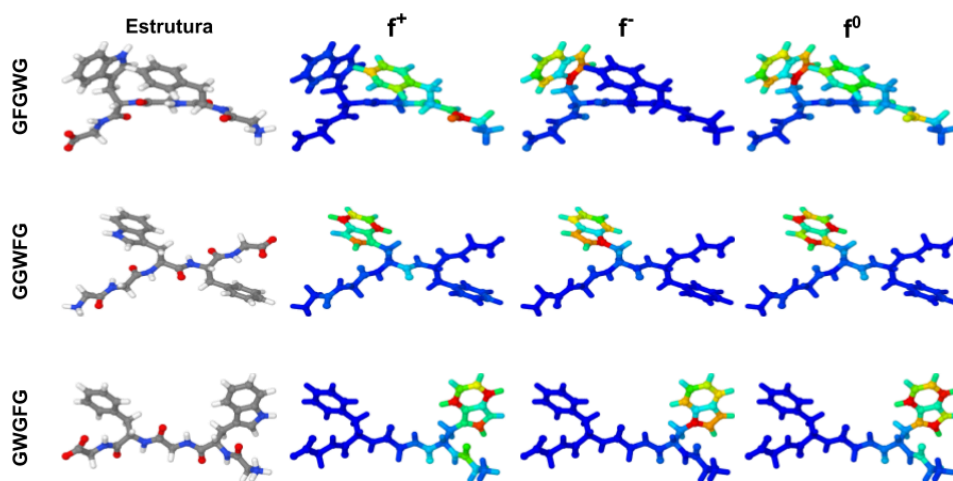
Figura 31. Alinhamento de níveis de energia de fronteira dos AA: espécies não-zwitteriônicas (vermelho) e zwitteriônicas (azul)



Fonte: Autoria própria

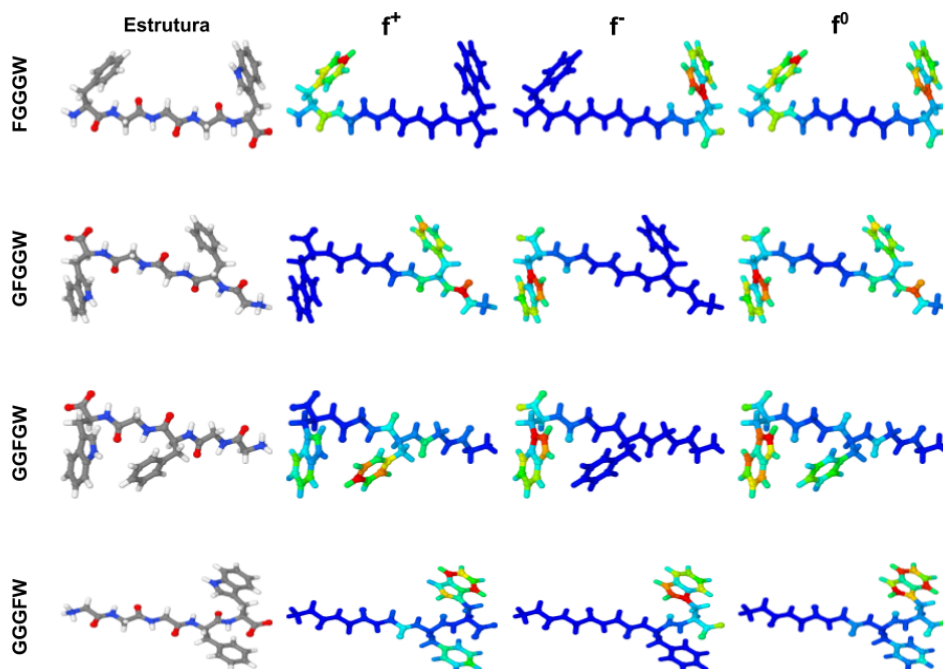
Visando aprofundar este estudo, no presente trabalho foram avaliadas seqüências polipeptídicas com 5 unidades, envolvendo a combinação dos AA dominantes Trp e Phe com terminações zwitteriônicas. As Figuras 32 - 34 ilustram os dados de IFCA obtidos para estes sistemas.

Figura 32. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências GFGWG, GGWFG, GWGFG. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



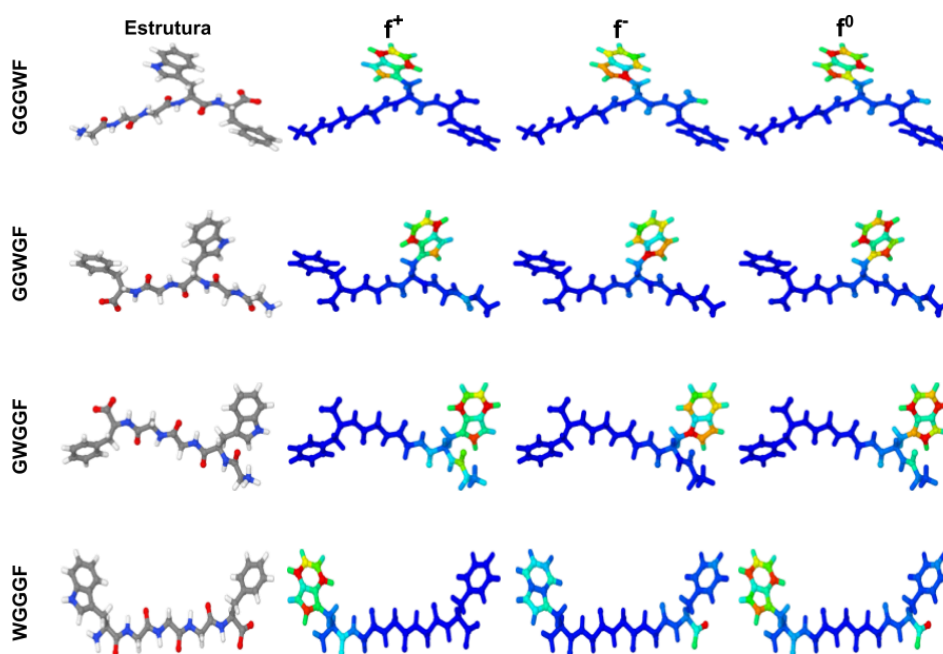
Fonte: Autoria própria

Figura 33. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências FGGGW, GFGGW, GGFGW, GGGFW. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



Fonte: Autoria própria

Figura 34. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências GGGWF, GGWGF, GWGGF, WGGGF. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



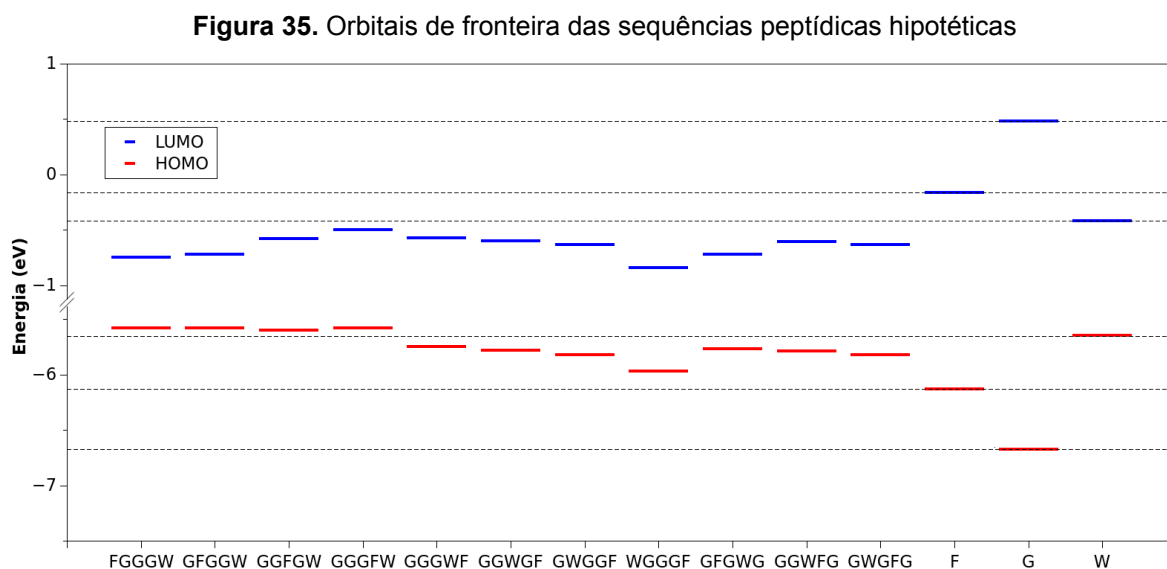
Fonte: Autoria própria

Nota-se que o triptofano (Trp) domina a reatividade na maioria dos sistemas para interações nucleofílicas, eletrofílicas e radicalares. A dominância de Trp em f^- é absoluta em todos os casos, com exceção para a sequência WGGGF, onde a reatividade sobre o grupo CCO^- domina a resposta com relação a agentes externos eletrofílicos. Conforme Trp se aproxima da terminação C (grupo COO^-), seu papel dominante em f^+ vai sendo reduzido e a reatividade com relação a nucleófilos passa a ser dominada por Phe, como pode ser visto nos peptídeos FGGGW, GFGGW, GGFGW e GFGWG. O efeito contrário também é observado, de modo que o papel dominante de Trp em f^+ se intensifica quando este se encontra nas proximidades da terminação N (próximo ao grupo NH_3^+), em relação ao Phe, como notado em WGGGF, GGWGF, GGWGF, GGWGF.

É interessante notar que à medida que o AA fenilalanina (Phe) se aproxima da terminação N ele passa a dominar a reatividade associada a f^+ , como notado em FGGGW, GFGGW, GGFGW e GFGWG. Um efeito oposto é observado quando Phe

desloca-se em direção ao C-terminal, o que pode ser notado, por exemplo, comparando-se a transição de f^+ em GGFGW \rightarrow GGGFW e GFGWG \rightarrow GWGFG.

Para melhor elucidar essas relações, na Figura 35 é apresentado o alinhamento relativo entre os níveis de fronteira das diferentes sequências peptídicas e dos seus AA constituintes isolados.



Fonte: Autoria própria

Note que, nas sequências FGGGW, GFGGW, GGFGW e GGGFW, quando Phe desloca-se em direção à terminação C, observa-se um aumento da energia do LUMO (E_{LUMO}) dos sistemas, sem alterações apreciáveis da energia do HOMO (E_{HOMO}). Para estas sequências nota-se a dominância do Trp em relação ao f^+ , com transição do domínio de f^- de F (FGGGW, GFGGW, GGFGW) para W (GGGFW).

De forma geral, pela definição dos IFCA, sítios com maiores valores de f^- podem ser associados a átomos que contribuem mais fortemente para a construção do HOMO do composto, ou seja, definem sítios sobre os quais se encontram espacialmente localizados os elétrons mais fracamente ligados à molécula, os quais apresentam maior tendência de serem removidos do composto por meio da interação com agentes externos eletrofílicos. De forma análoga, regiões com altos valores de f^+ definem átomos que contribuem mais significativamente para a construção do LUMO, definindo

sítios onde há a maior probabilidade de se inserir elétrons na molécula, o que se dá por meio da interação com agentes externos nucleofílicos.

Desta forma, a análise conjunta das Figuras 32-34 e 35 permite identificar quais AA devem estar contribuindo na construção dos níveis de energia dos FMO apresentados. Por exemplo, nota-se a dominância de Trp em f^- para todas as sequências (exceto para WGGGF) de modo que pode-se sugerir que o triptofano domine o HOMO dos sistemas, o que é, de fato, reforçado pela análise da Figura 35 (proximidade entre os valores de E_{HOMO} do AA isolado e das sequências). Outra característica relevante desta análise é o efeito das diferentes terminações do peptídeo nos valores de E_{HOMO} do Trp dentro da sequência. De modo geral, nota-se uma redução do E_{HOMO} (em relação ao Trp isolado) quando Trp situa-se nas proximidades do N-terminal, enquanto que um efeito oposto é observado quando este AA localiza-se próximo ao C-terminal (aumento do E_{HOMO} , contudo, menos intenso). Tal resultado sugere que as cargas líquidas situadas nas terminações destes sistemas zwitteriônicos promovem alterações nos níveis de energia dos FMOs dos AA constituintes, alterando a distribuição de níveis de energia dos sistemas.

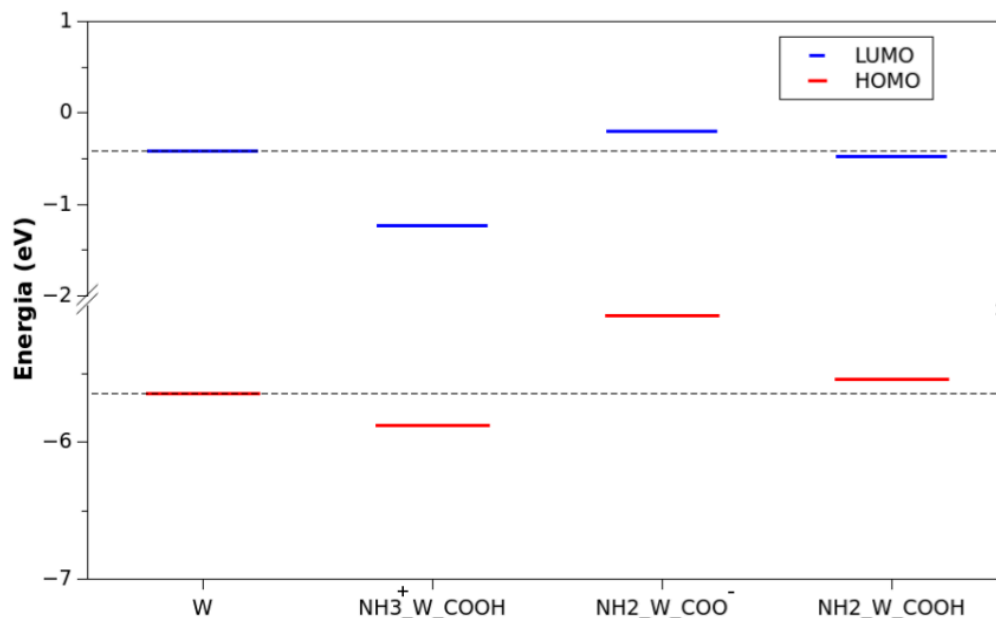
A análise do LUMO dos sistemas é um pouco mais complexa, dada a mudança na dominância entre os AA Trp e Phe, a depender de suas posições relativas na sequência. De fato, Phe domina o LUMO dos sistemas (ou seja, domina f^+) em algumas situações específicas, que envolvem a combinação dos seguintes situações: Trp mais próximo ao C-terminal (em relação ao Phe) e Phe mais próximo ao N-terminal (em relação ao Trp). Tal resultado reforça a análise acima apresentada, sugerindo que a proximidade com o grupo NH_3^+ tende a reduzir a energia dos FMOs dos AA constituintes, enquanto que um efeito oposto (aumento do E_{HOMO} e E_{LUMO}) são induzidos pela proximidade com o grupo COO^- . Tais efeitos combinados explicariam a mudança no papel dominante dos AA Trp e Phe nas sequências: i) na ausência de efeitos de borda, o AA com menor E_{LUMO} e maior E_{HOMO} (no presente caso Trp) domina a reatividade dos sistemas (tanto f^+ como f^-); ii) quando deslocado para as proximidades do C-terminal, o AA dominante (e todos os outros também) tendem a ter os seus

valores de E_{HOMO} e E_{LUMO} aumentados, neste caso o AA dominante tenderá a dominar ainda mais a reatividade relacionada a f^- (apresentando E_{HOMO} ainda maiores), contudo poderá não mais dominar f^+ , uma vez que outras espécies, mais distantes do C-terminal e com baixo LUMO, poderão eventualmente apresentarem menores valores de E_{LUMO} , como observado em FGGGW, GFGGW, GGFGW e GFGWG; iii) quando o AA dominante é deslocada em direção ao N-terminal, nota-se um efeito inverso, onde estas espécies passam a apresentarem valores de E_{HOMO} e E_{LUMO} reduzidos, neste caso o AA dominante tenderá a dominar ainda mais a reatividade relacionada a f^+ e sua dominância em relação ao f^- , pode ser subjugada em relação a AA mais distantes da terminação e com altos valores de E_{HOMO} (efeito este não observado nas presentes combinações, dada a diferença entre os valores de E_{HOMO} das unidades isoladas). Tais considerações, no entanto devem ser realizadas com certo cuidado, uma vez que os AA zwitteriônicos considerados (AA isolados) não correspondem diretamente às unidades presentes nas sequências.

Outro efeito secundário interessante é notado em casos onde a reatividades passam a ser dominadas, ou apresentam significativa contribuição das terminações, como é o caso das sequências WGGGF (para f^-) e GFGWG (para f^+). Tal efeito foi também observado por Oliveira [259] e sugere a existência de níveis eletrônicos intermediários associados às terminações COO^- e NH_3^+ , ao redor de -6.00 e -0.75 eV, respectivamente. Tais dados serão melhor investigados em etapas futuras do trabalho.

Visando melhor averiguar os efeitos das terminações C e N sobre o Trp, foram calculados os orbitais de fronteira deste AA variando-se as terminações. Para tanto as terminações NH_3^+ e COO^- , presentes no AA zwitteriônico Trp foram alteradas considerando-se situações assimétricas presentes em situações onde o AA encontra-se nas terminações da sequência peptídica. A Figura 36 apresenta os resultados obtidos, Trp representa o AA em seu estado zwitteriônico, ou seja, $\text{NH}_3^+ \text{--} \text{W} \text{--} \text{COO}^-$.

Figura 36. Variações dos orbitais de fronteira do triptofano em relação à configuração, se está carregado positivamente, negativamente ou neutro



Fonte: Autoria própria

É importante salientar que as variações consideradas na Figura 36 não definem estruturas reais, mas sim sistemas hipotéticos que permitem avaliar o efeitos de assimetrias nas terminações dos AA. Note que na presença apenas da terminação NH₃⁺ (NH₃⁺W_COOH), a presença do grupo carregado positivamente promove uma redução considerável dos valores de E_{HOMO} e E_{LUMO} (com efeitos mais significativos sobre o LUMO), enquanto que a presença de terminações assimétricas COO⁻ (NH₂W_COO⁻) leva a um aumento da energia destes níveis (com efeitos mais significativos sobre o HOMO). Alterações pouco significativas são observadas em sistemas não zwitteriônicos (NH₂W_COOH). Tal resultado é compatível com as análises anteriormente apresentadas.

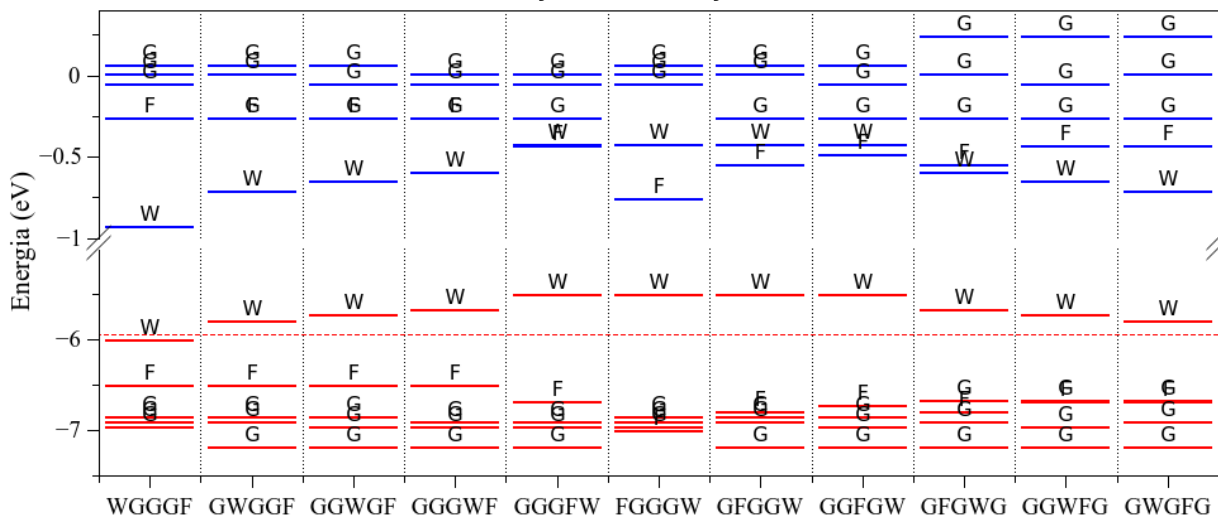
Com a finalidade de esclarecer estas informações, os valores de E_{HOMO} e E_{LUMO} (E_{FMO}) nas sequências foram estimados considerando-se a seguinte equação empírica:

$$E_{FMO} = E_{FMO}^{isolado} + \frac{\Delta E_C}{d_C} - \frac{\Delta E_N}{d_N} \quad (12)$$

onde d_C e d_N definem as distâncias do aminoácido em relação às terminações C e N, respectivamente, ΔE_C e ΔE_N são parâmetros ajustáveis, que indicam a magnitude das

mudanças em E_{FMO} devido à proximidade com as terminações, as quais foram estimadas a partir da evolução dos valores E_{FMO} das sequências apresentadas na Fig. 35 em relação ao W isolado ($\Delta E_C = 0,390$ e $\Delta E_N = 0,488$). $E_{FMO}^{isolado}$ define a energia do FMO (HOMO ou LUMO) de cada AA individualmente em sua forma zwitteriônica. A Figura 37 ilustra a evolução prevista dos valores de E_{FMO} das diferentes unidades constituintes das sequências. Note que, em todos os casos, Trp apresenta o maior valor de E_{HOMO} independente de sua posição na sequência, o que evidencia sua dominância no índice f^- ; a linha tracejada identifica a possível localização do nível eletrônico associado ao grupo COO^- . Note que, dada a similaridade entre as unidades Trp e Phe, a dominância da reatividade associada a f^+ (LUMO) oscila entre estas unidades. Em especial os parâmetros empregados permitem compreender todas as configurações, com exceção do sistema GFGWG, onde espera-se a dominância de Phe sobre o LUMO. Uma maior concordância é possível de ser alcançada por meio de ajustes nos parâmetros ΔE_C e ΔE_N .

Figura 37. Evolução dos valores de E_{HOMO} e E_{LUMO} para cada aminoácido com base em suas posições em relação às terminações



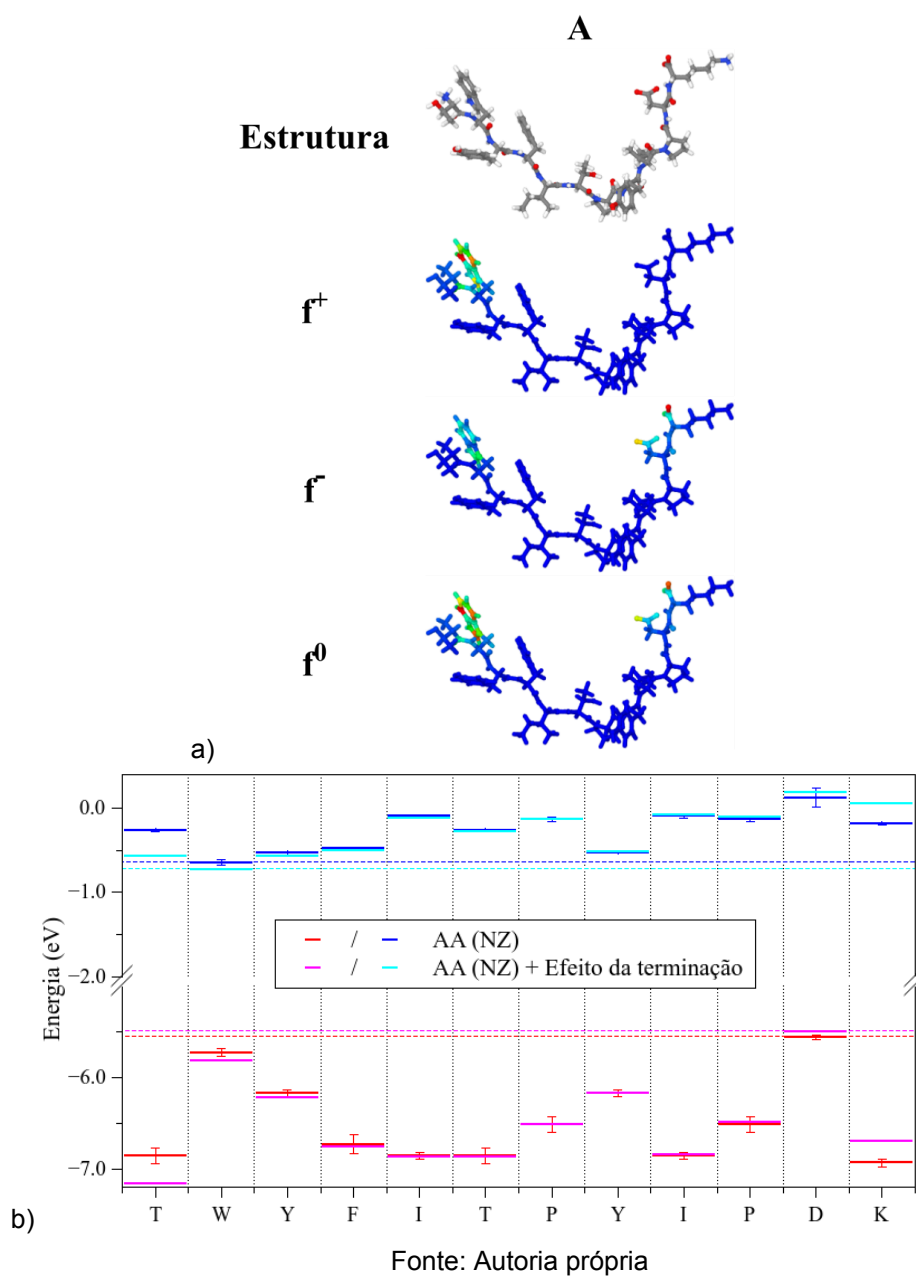
Fonte: Autoria própria

4.2.2. Peptídeos reportados na literatura e com atividade antiviral promissora

Como teste de conceito, consideramos diferentes sequências peptídicas experimentalmente reportadas na literatura e consideradas como sistemas modelo de interesse pelo grupo experimental parceiro. Estas estruturas foram criadas no Discovery Studio e em seguida foi feita uma busca conformacional via dinâmica molecular usando o pacote computacional Gabedit para gerar 25 estruturas aleatórias de cada peptídeo, com o intuito de selecionar a de menor energia, após esta etapa, foram otimizadas em uma abordagem Hartree-Fock, e então foi selecionada a de menor energia de cada sistema peptídico, para então, otimizá-las e calcular suas reatividades em uma abordagem DFT.

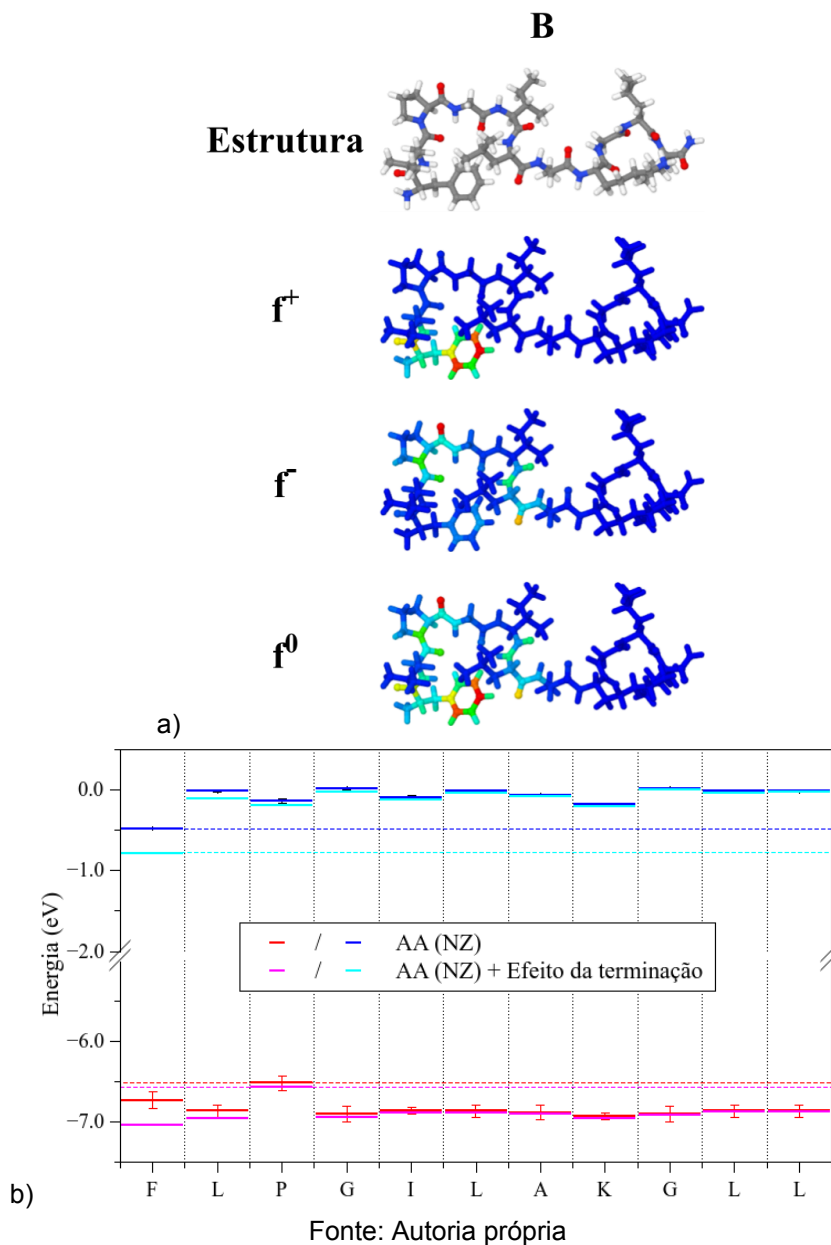
A Figura 38 apresenta os IFCA's estimados para o peptídeo **A** (TWYFITPYIPDK). Tal peptídeo é reportado na literatura como sendo um composto bioativo extraído de sapos tropicais (*Phyllomedusa tarsius*, *P. distincta* e *Pithecopus rohdei*), e possui capacidade *in vitro* de eliminação de radicais livres [264]. De forma geral, nota-se que a reatividade do sistema encontra-se centrada sobre o triptofano (Trp) e ácido aspártico (Asp). Trp domina a reatividade associada à interação com nucleofílicos (f^+) enquanto que Asp domina interações associadas a eletrófilos (f^-). Tal resposta era passível de previsão, dado o alinhamento relativo entre a energia do FMO apresentada na Figura 31: i) o HOMO do peptídeo deve ser dominado por ambas as unidades Trp e Asp, enquanto que o LUMO deve ser dominado por Trp; ii) dada a maior proximidade de Asp com o C-terminal e Trp com o N-terminal, seus níveis de energia devem ser, respectivamente, aumentados e reduzidos, de modo que Asp passará a dominar o HOMO (e portanto f^-), enquanto que Trp intensifica sua dominância sobre o LUMO do sistema (dominando f^+). Tal informação é sumarizada na Figura 38b.

Figura 38. a) IFCAs do peptídeo **A** (TWYFITPYIPDK); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito das terminações é também estimado)



A Figura 39 ilustra os IFCAs para o peptídeo amidado **B** (FLPGILAKGLL-NH₂). Tal peptídeo tem sido investigado pelo grupo experimental parceiro, sendo apontado como um possível composto bioativo. Note que a reatividade com relação a nucleófilos (f^+) é dominada pela fenilalanina (Phe). Por outro lado, interações com eletrófilos é dominada pela prolina (Pro).

Figura 39. IFCA do peptídeo **B** (FLPGILAKGLL-NH₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado)

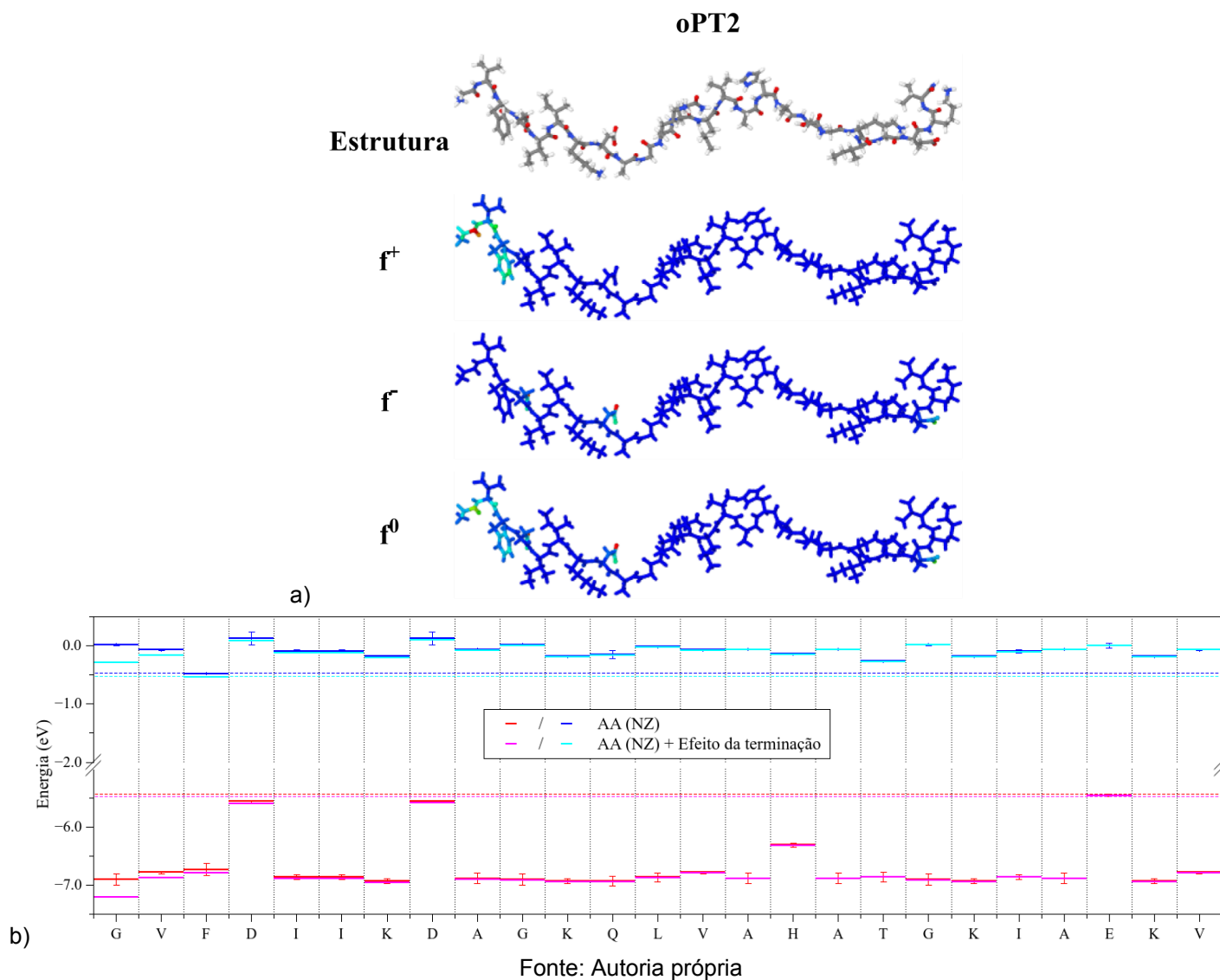


Tal resultado é também compatível com a análise de alinhamento de níveis eletrônicos dos AA isolados. Em especial, a dominância de Phe sobre o LUMO do peptídeo é intensificada pela sua proximidade com o N-terminal (redução da energia dos FMOs). É interessante também notar que a dominância da Pro em f^- , ressalta a relevância em se considerar os níveis das espécies isoladas não-zwitteriônicas ao se

analisar a posição dos FMOs de AA no interior das cadeias (níveis em vermelho representados na Fig. 31), pois apenas nesta configuração o HOMO da Pro se destaca em relação aos demais AA constituintes deste peptídeo. Ressalta-se também que, por **B** se tratar de um peptídeo amidado (com terminação $-\text{CONH}_2$ ao invés de $-\text{COO}^-$ no C-terminal), não se observa o efeito da carga negativa (aumento dos níveis de energia) sobre os FMOs de AA mais próximos do C-terminal.

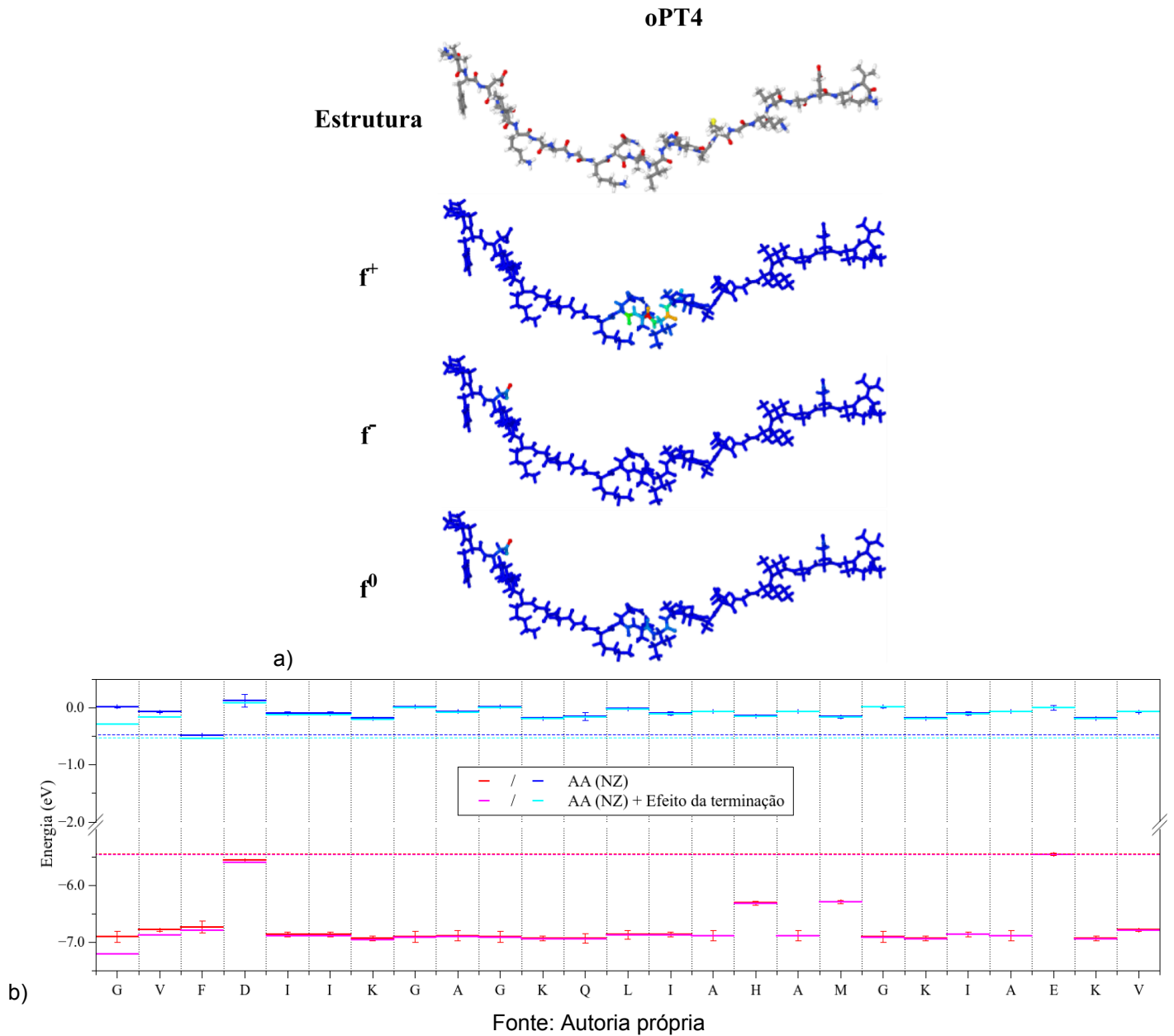
Na Figura 40 são apresentados os IFCA's obtidos para o peptídeo **oPT2** (GVFDIIKDAGKQLVAHATGKIAEKV-NH₂). Tal estrutura (assim como o **oPT4**, vide discussão abaixo), define peptídeos antimicrobianos extraídos da pele de um sapo brasileiro (*Leptodactylus pustulatus*) [238]. Note que a reatividade com relação a nucleófilos (f^+) situa-se sobre fenilalanina (Phe) e glicina (Gly) próxima ao N-terminal. Valores mais elevados de f^- , por sua vez, situam-se sobre o ácido aspártico (Asp) e ácido glutâmico (Glu). As dominâncias de Phe sobre f^+ e D/E sobre f^- podem, de fato, ser previstas por meio do menor valor de E_{LUMO} de F e maiores valores de E_{HOMO} de Asp e Glu em relação aos demais AA da cadeia. A relevância de Gly em f^+ , por outro lado, pode ser atribuída à sua proximidade com o N-terminal, o qual deve promover a redução de seu valor de E_{LUMO} . Efeitos do C-terminal não são observados, dada a existência da terminação amidada. Contudo pode-se inferir que em sistemas como este, onde nota-se a ocorrência de uma série de AA carregados (positivos em negativos, grifados, respectivamente, em vermelho e azul: GVFD**I**IK**D**AG**K**QLVAHATG**K**IA**E**KV-NH₂) a reatividade possa ser alterada em função de efeitos indutivos similares aos observados nas terminações (o que estamos ainda investigando). Tal efeito, de fato explicaria o papel menos evidenciado do Glu no índice f^- do **oPT2**, uma vez que este AA situa-se entre dois resíduos positivamente carregados, o que possivelmente reduz o seu E_{HOMO} mais significativamente do que os AAs Asp do início da cadeia, que acabam dominando a reatividade. Tal hipótese, no entanto, ainda está em estudo.

Figura 40. IFCA's do peptídeo **oPT2** (GVFDIIKDAGKQLVAHATGKIAEKV-NH₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado)



Na Figura 41 são apresentados os IFCA's estimados para o peptídeo **oPT4** (GVFDIIKGAGKQLIAHAMGKIAEKV-NH₂). A reatividade com relação a agentes nucleófilos centra-se sobre os resíduos His e Ile, enquanto que a reatividade associada a interações com eletrófilos centra-se sobre o ácido aspártico (Asp). Trata-se do primeiro caso onde não se observa uma correlação apreciável entre a estrutura, sendo necessário um estudo mais sistematizado sobre este sistema.

Figura 41. IFCAs do peptídeo **oPT4** (GVFDIIKGAGKQLIAHAMGKIAEKV-NH₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado)



Na Figura 42, tem-se os IFCAs para o peptídeo **PLS-H5** (FLSLIPHAINAVSAIAKHF-NH₂), o qual é relatado na literatura (assim como o **PLS-H6**) como uma sequência extraída de um sapo brasileiro do nordeste (*Phyllomedusa nordestina*), possuindo efeitos antimicrobianos e anti protozoários [237]. De forma geral, nota-se a dominância da Phe próxima do C-terminal na reatividade com relação a

agentes nucleofílicos (f^+), enquanto que a reatividade associada a agentes eletrofílicos situa-se preferencialmente sobre o His (f^-) mais distante desta terminação. A dominância destes AA na reatividade desta sequência é, de fato, prevista pelo alinhamento relativos dos FMOs dos AA isolados, contudo a dominância da Phe localizada próximo ao C-terminal amidado (em relação ao Phe próximo ao N-terminal) e a ausência de reatividade em His também próximo a esta terminação sugere uma influência apreciável de cargas locais, possivelmente associada à lisina (Lys) e/ou ao terminal amidado (FLSLIPHAINAVSAIAKHF-NH₂), capaz de induzir alterações (redução nos valores de E_{FMO}) ainda mais significativas nos FMO do que o NH₃⁺ (evidenciada em azul claro na Figura 43b).

Na Figura 43, são ilustrados os IFCAs do peptídeo **PLS-H6** (FLSLIPTAINAVSALAKHF-NH₂). Interessantemente, a troca do His central por Thr leva à alterações significativas da reatividade da sequência, sendo novamente retomado o comportamento esperado pelo alinhamento dos FMO, sendo a Phe (próxima ao N-terminal) e a His (próxima ao C-terminal) responsáveis pela reatividade do peptídeo em relação a nucleófilos e eletrófilos, respectivamente.

De modo geral, por meio das análises acima apresentadas é possível observar um padrão de como as reatividades em peptídeos são regidas através da dominância de regiões reativas por parte de certos aminoácidos, o que pode ser previsto apenas pela análise do alinhamento de FMO. Em especial o papel das terminações e efeitos estéricos ainda carecem de estudos mais aprofundados, os quais comporão a versão final da tese.

É notável que tais moléculas vêm desempenhando papel importante no uso em tratamento de doenças infecciosas, não só de vírus, mas também de bactérias, fungos e protozoários. Tais estudos servem como um guia *in silico* para o aprimoramento e desenvolvimento dessa área de pesquisa que tem estado em alta nesses últimos anos.

Figura 42. IFCA do peptídeo **PLS-H5** (FLSLIPHAINAVSAIAKHF-NH₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado)

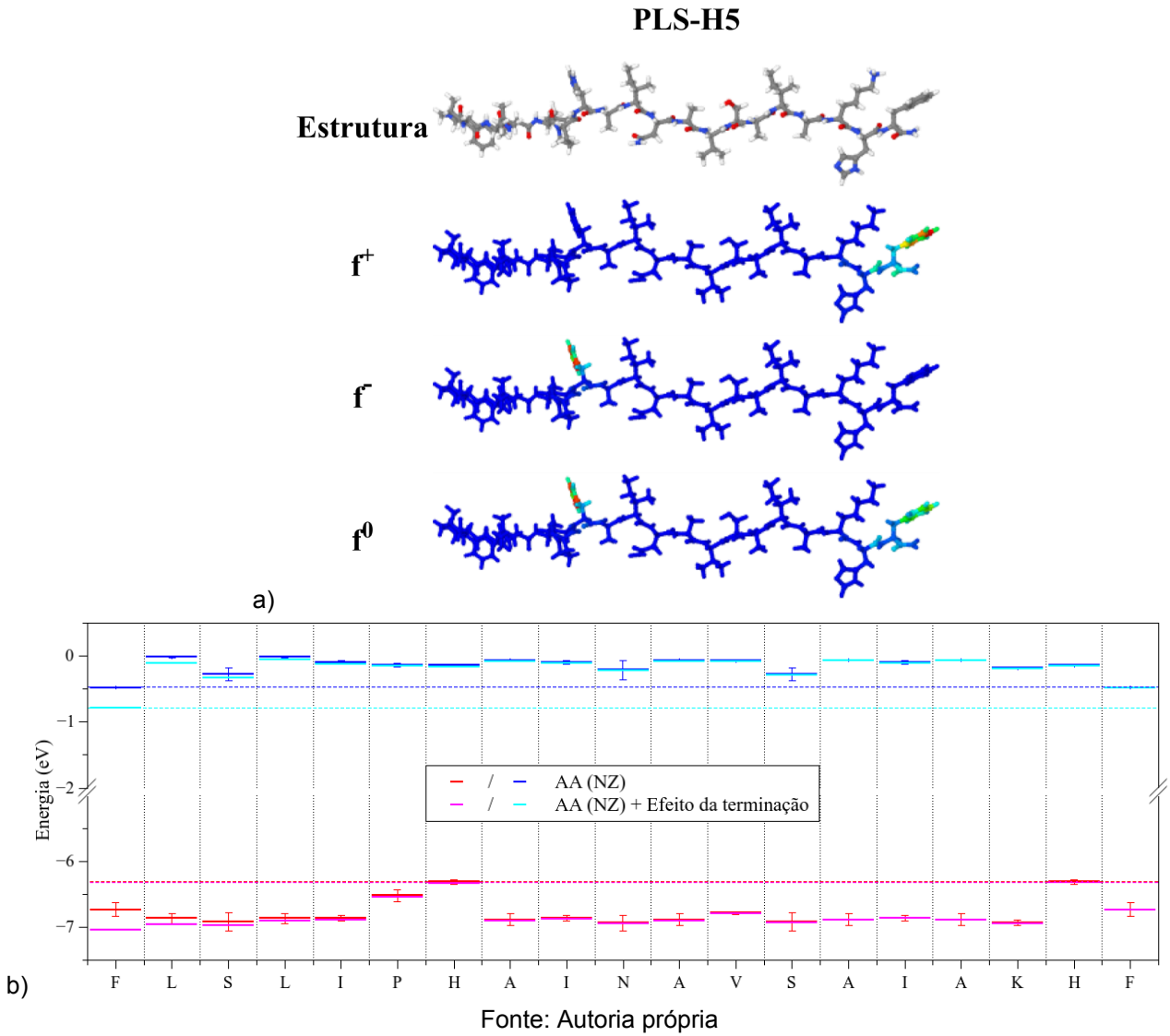
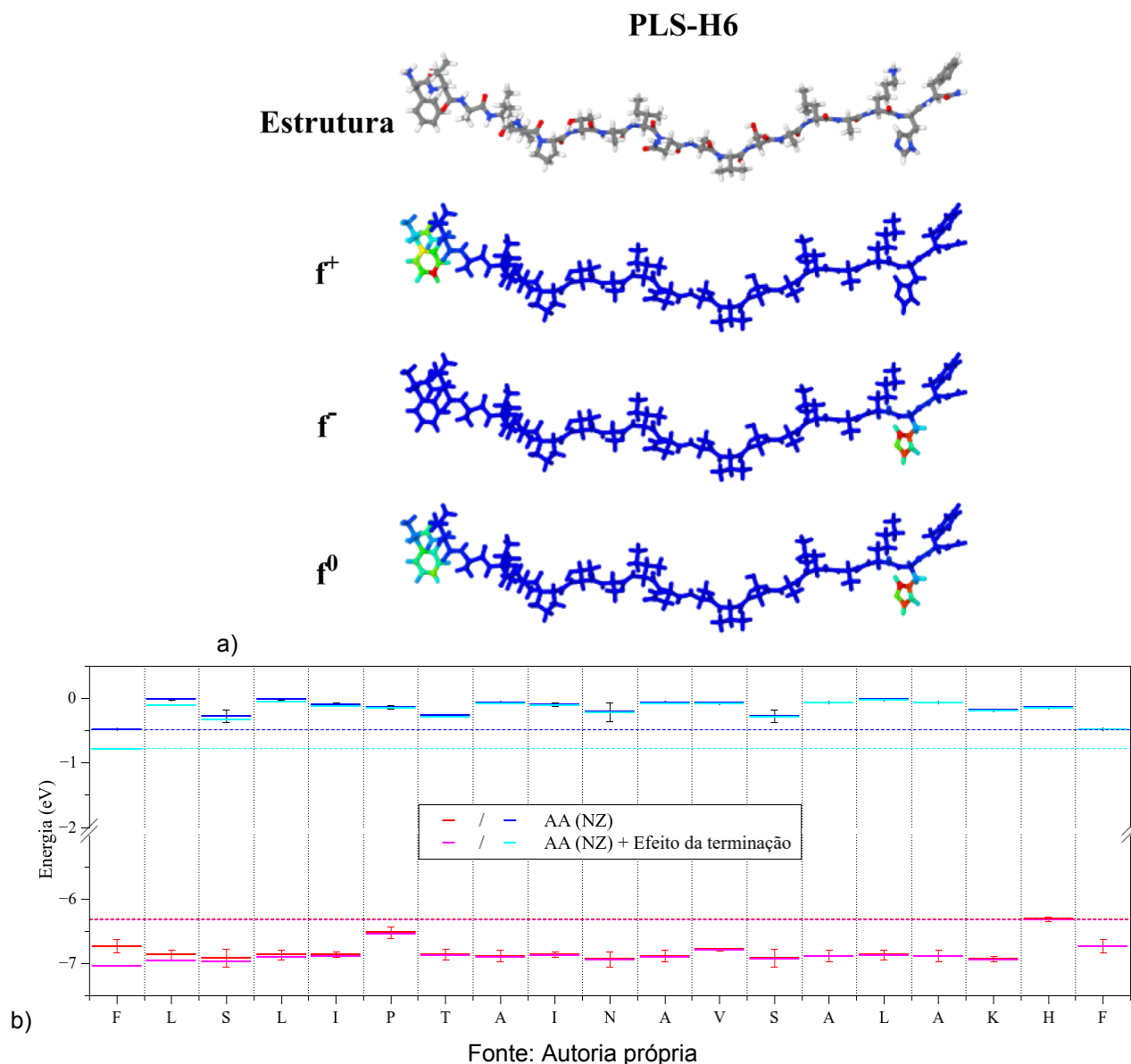


Figura 43. IFCA do peptídeo **PLS-H6** (FLSLIPTAINAVSALAKHF-NH₂); b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado)



As propriedades eletrônicas dos polipeptídeos ainda são pouco compreendidas, tornando desafiadora a previsão de suas características com base apenas nas sequências de aminoácidos [265]. De fato, a escassez de informações dificulta a explicação do motivo de algumas sequências aparentemente similares levarem a compostos com propriedades tão distintas entre si [266-271]. Assim, é essencial

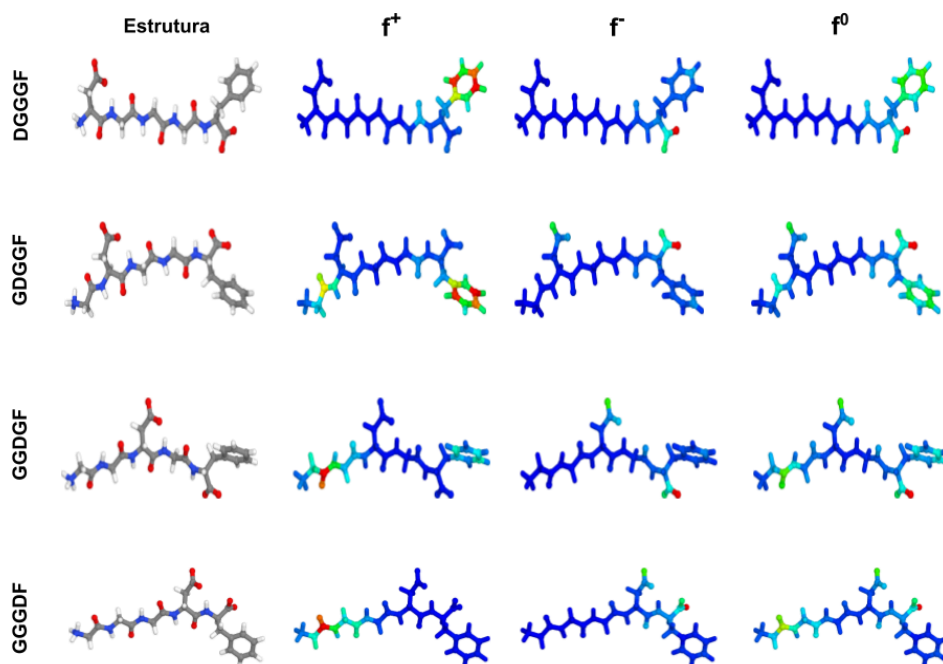
avançar nas pesquisas para melhor compreender essas propriedades e de suas funções biológicas.

Embora existam informações experimentais limitadas sobre a estrutura eletrônica dos peptídeos, alguns estudos, como os de Lewis et al. [272] e Wang et al. [273], revelaram que resíduos específicos, como Fenilalanina (Phe), Ácido Aspártico (Asp) e Ácido Glutâmico (Glu), desempenham um papel central na reatividade e ligação dos peptídeos. Além disso, pesquisas computacionais recentes demonstram que as propriedades eletrônicas de sequências peptídicas são significativamente influenciadas pelas suas estruturas e que determinados resíduos, como Trp e Phe, são essenciais para a reatividade de várias sequências [260-263,274,275] .

Com o intuito de se obter uma melhor compreensão dos resultados de reatividade nas cadeias peptídicas, principalmente relacionado às exceções notadas nas Figuras 40 e 41 (em especial o papel não dominante do AAs Phe e Asp/Glu em relação às interações nucleofílicas e eletrofílicas nos peptídeos oPT2 e oPT4), análises adicionais de novas sequências curtas hipotéticas foram conduzidas (pentapeptídeos zwitteriônicos baseados em Gly, Phe e Asp). Como discutido anteriormente, Phe tende a dominar interações nucleofílicas, enquanto Asp reações eletrofílicas. Uma possível hipótese que pode ser levantada é que, quando Phe está próximo de Asp (o que ocorre em oPT2 e oPT4), este último enfraqueceria a dominância da reatividade do primeiro para interações com relação a nucleófilos.

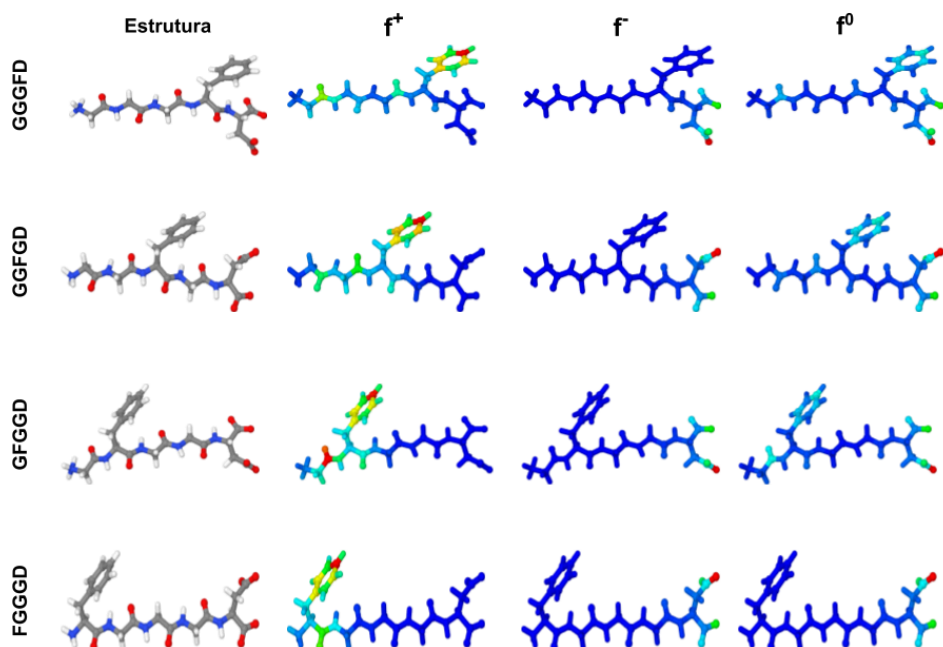
As Figuras 44-46 têm sequências peptídicas compostas pelos aminoácidos Phe, Asp e Gly. Segue-se a mesma lógica já explicitada em relação às Figuras 32-34.

Figura 44. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências DGGGF, GDGGF, GGDGF, GGGDF. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



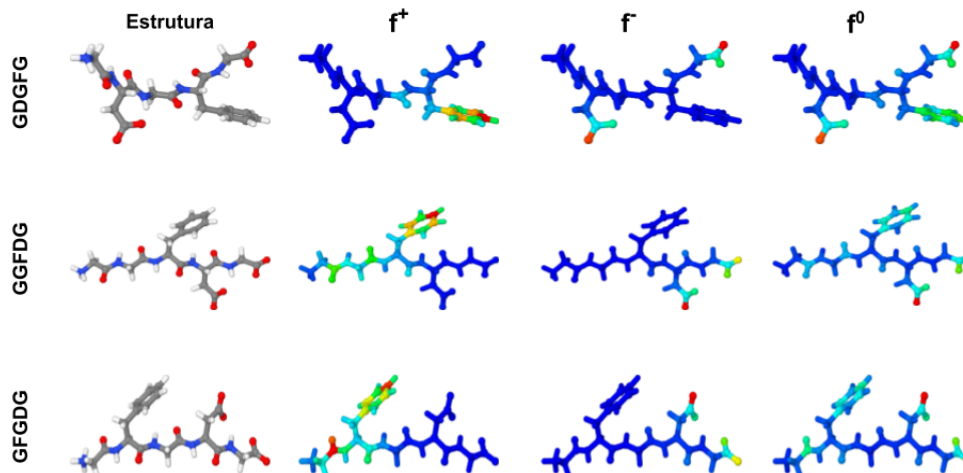
Fonte: Autoria própria

Figura 45. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências GGGFD, GGFGD, GFGGD, FGGGD. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



Fonte: Autoria própria

Figura 46. Mapas de cor de IFCAs obtidos para as sequências GDGFG, GGFDG, GFGDG. Regiões em vermelho e azul indicam, respectivamente, a posição de sítios reativos e inertes. f^+ , f^- e f^0 indicam a reatividade em relação a agentes externos nucleófilos, eletrófilos e radicais livres



Fonte: Autoria própria

Como esperado, o Phe domina a reatividade nas sequências polipeptídicas para interações nucleofílicas, assim como Asp domina as interações eletrofílicas na maioria dos sistemas. Similar ao discutido anteriormente, em alguns casos nota-se a influência das terminações (N- e C-terminais), onde verifica-se a mudança em relação a essas dominâncias. Nas sequências GGDGF e GGGDF (Figura 44), o AA Phe que se encontra próximo ao C-Terminal apresenta níveis de energia HOMO e LUMO aumentados, reduzindo sua dominância com relação a interações com agentes nucleofílicos.

Por outro lado, em relação a interações eletrofílicas, nota-se a perda da dominância do aminoácido Asp na reatividade das sequências DGGGF e GDGGF devido à sua proximidade com o N-Terminal (devido a diminuição nos níveis de energia de fronteira). É interessante notar a alta reatividade relativa dos grupos COO^- terminais com relação a agentes externos eletrofílicos. Por fim, é importante salientar o efeito deletério do aminoácido Asp na reatividade de Phe (com relação a nucleófilos) na sequência GGFDG, com o deslocamento da reatividade de Phe para o Gly mais próximo do N-Terminal.

Tais *insights* reforçam a influência dos grupos terminais carregados interferindo na reatividade prevista exclusivamente pelo alinhamento dos níveis de fronteira. Em especial, nota-se que a presença de AA vizinhos carregados (negativamente) reduzem a reatividade de AA dominantes, permitindo compreender o efeito deletério do Asp sobre a reatividade de Phe no oPT2.

Em se tratando de sistemas extensos, como os oPTx (x=2 ou 4), um parâmetro de relevância a ser considerado é a conformação estrutural (em particular a estrutura secundária). Neste sentido, visando avaliar efeitos conformacionais na reatividade destes sistemas, estudos de homologia foram conduzidos. De fato, estruturas peptídicas extraídas de bancos de dados de proteínas, as quais são denominadas “Peptídeos por Homologia”, levam a conformações mais confiáveis para estes sistemas, uma vez que são considerados efeitos de enovelamento observados em proteínas reais baseados em sequências similares. Deste modo, não somente espera-se obter estruturas mais próximas às reais, mas também que tais conformações sejam as mais plausíveis para se avaliar o máximo potencial biológico destas sequências [276,277].

Neste contexto, foram coletadas as estruturas dos peptídeos oPT2 e oPT4 em homologia na plataforma de Bioinformática do Instituto Max Planck de Tübingen [278], as quais foram posteriormente otimizadas e avaliadas (via IFCAs) numa abordagem idêntica à discutida anteriormente.

Para o oPT4, em especial, além dos resultados obtidos para f^+ não serem compatíveis com a análise de níveis de fronteira, também era de se esperar que o ácido glutâmico (Glu) dominasse as reações para f^- , o que não ocorreu (Figura 41). Resultados similares foram também observados para o oPT2 (Figura 40).

As Figuras 47 e 48 ilustram as estruturas otimizadas e os IFCAs obtidos para as estruturas de oPTx considerando estruturas iniciais advindas de estudos de homologia. O alinhamento dos orbitais de fronteira dos AA constituintes são novamente apresentados para fins de comparação.

Figura 47. IFCAs do peptídeo **oPT2** (GVFDIIKDAGKQLVAHATGKIAEKV-NH₂) gerado por Homologia; b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado)

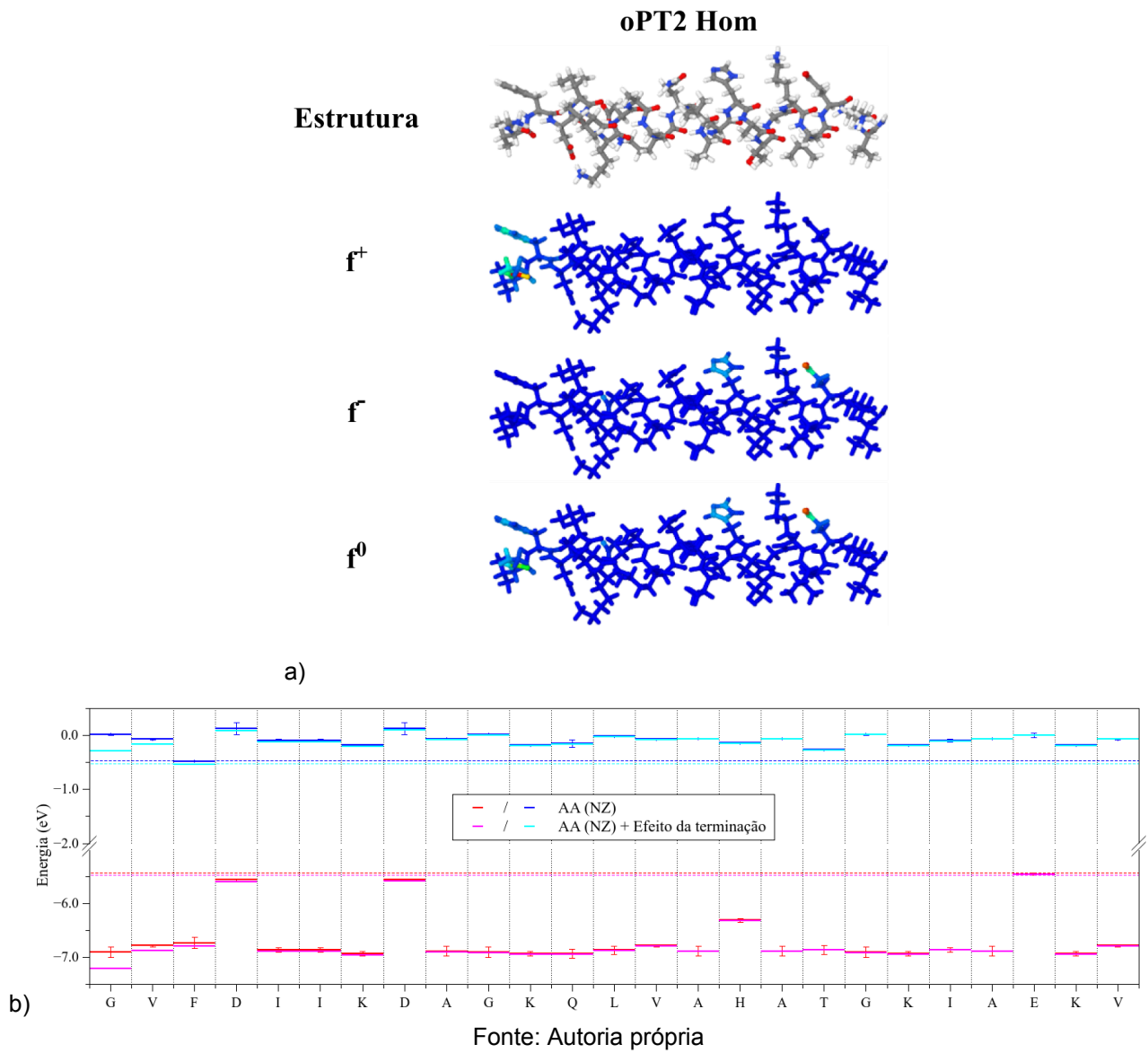
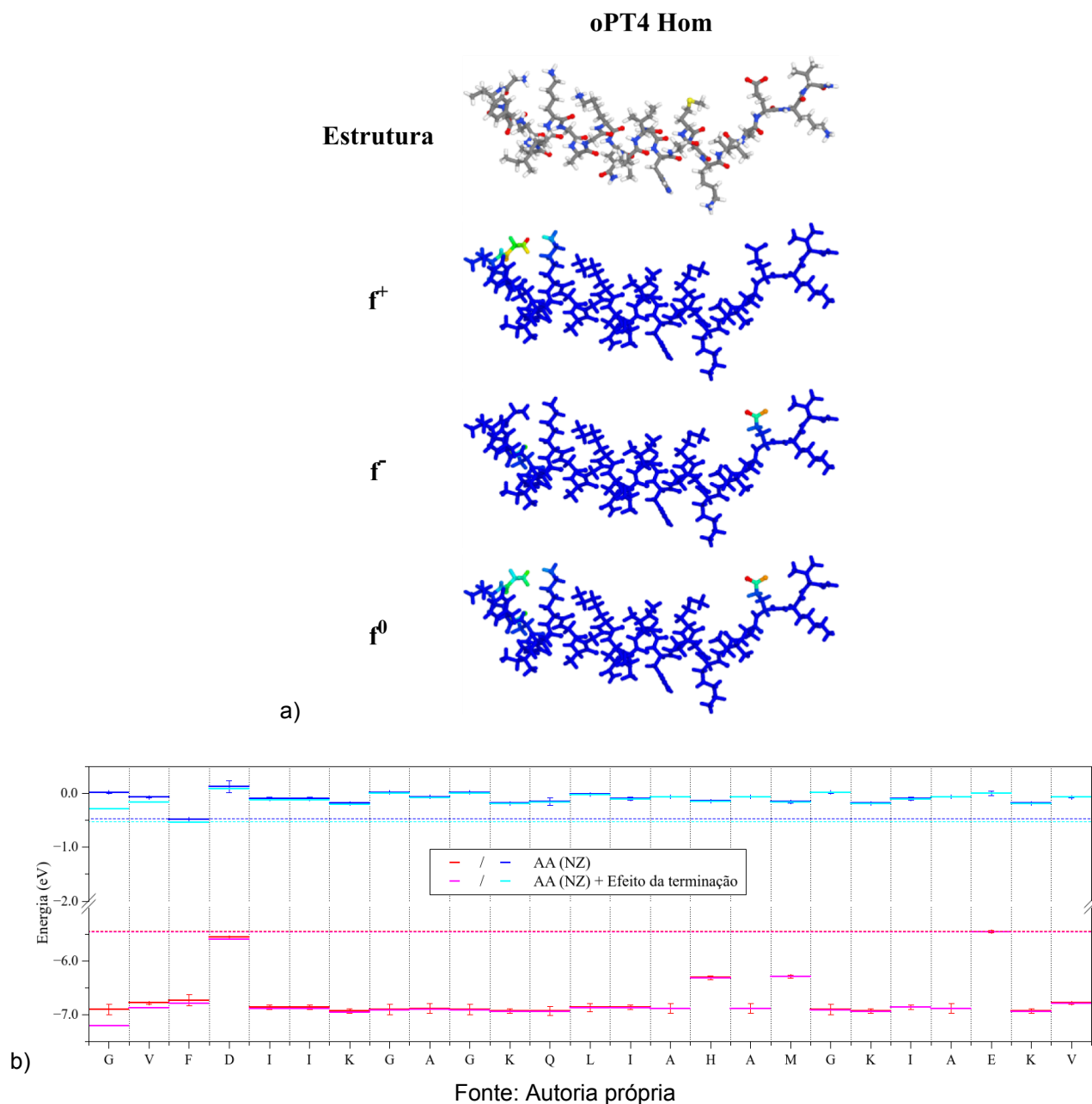


Figura 48. IFCA do peptídeo **oPT4** (GVFDIIKGAGKQLIAHAMGKIAEKV-NH₂) gerado por homologia; b) alinhamento relativo entre os AA constituintes (o efeito da N-terminação carregada é também estimado)
a)



Nota-se que, por meio das estruturas advindas de estudos de homologia, os resultados dos IFCA são mais compatíveis com os resultados esperados da análise de alinhamento de níveis de fronteira dos AA em relação à dominância de reatividade. Como é possível observar, tanto em oPT2 quanto em oPT4, o domínio da reatividade

para interações eletrofílicas é deslocado para o Glu (ao invés de situar-se sobre o Asp como ocorreu nos cálculos anteriores). A dominância de Glu sobre f^- é de fato esperada, uma vez que nível de HOMO é maior que os demais AA constituintes das cadeias peptídicas destes sistemas.

Um fato bastante interessante é em relação a reatividade de oPT4 com agentes nucleofílicos. Utilizando a abordagem tradicional, o domínio da reatividade em relação a f^+ situava-se sobre o centro da cadeia peptídica em aminoácidos que, de acordo com a análise dos orbitais de fronteira, não deveriam ser considerados os AA dominantes (Figura 41). Porém com o uso da estrutura homologada, a reatividade passa a ser dominada pela Glicina (Gly) situada nas proximidades do N-terminal. Nota-se também uma fraca contribuição da Phe, que tem sua dominância enfraquecida pela proximidade com o ácido aspártico (Asp).

Tais resultados evidenciam a relevância de estudos de homologia para a caracterização da reatividade local de estruturas polipeptídicas extensas. Tal efeito é de menor relevância em estruturas menores.

5. Conclusões

Nesta tese é proposta e empregada uma metodologia para o estudo de antivirais, baseado na relação entre maciez química, índices de Fukui e mapas doador-aceitador. Foi avaliado também como a reatividade de cadeias peptídicas pode ser avaliada em termos dos níveis de fronteira dos aminoácidos constituintes, bem como a influência de alguns parâmetros externos, como a presença de terminações carregadas.

Análises comparativas entre os graus de maciez química local dos antivirais Remdesivir e Favipiravir, com as bases nitrogenadas e aminoácidos provenientes do *docking* molecular, mostraram-se úteis para a identificação de mecanismos de ação destes compostos. Pelos resultados obtidos, nota-se uma similaridade de maciez química local dos medicamentos com as bases nitrogenadas, principalmente entre o Remdesivir/Adenina e Favipiravir/Uracila e Citosina, sugerindo que estes fármacos, de fato, podem ser incorporados na estrutura genética viral, conforme sugerido na literatura. Comparações com dados de *docking* permitiram identificar sítios mais

prováveis de interação e qual tipo de transferência eletrônica seria esperado em cada caso. Consideramos que abordagens similares podem ser empregadas não somente a antivirais, mas também a antibióticos em geral, antifúngicos e antiprotozoários.

Dados obtidos do estudo de peptídeos permitem identificar a posição de sítios reativos nas cadeias por meio da simples análise do alinhamento relativo entre os AA constituintes. De modo geral, aminoácidos (isolados) que apresentam maiores valores de E_{HOMO} tendem a dominar a reatividade de cadeias peptídicas em relação a agentes externos eletrofílicos. Por outro lado, AA com menores valores de E_{LUMO} (quando avaliados isoladamente) tendem a dominar a reatividade em relação a nucleófilos. Notadamente, neste contexto, os AA aromáticos e negativamente carregados desempenham um papel essencial na reatividade dos sistemas, em especial o triptofano, tirosina, fenilalanina, ácido aspártico e ácido glutâmico.

Nota-se também que as N- e C-terminações carregadas em sistemas zwitteriônicos desempenham um papel relevante nos alinhamentos relativos entre os AA, promovendo o aumento (COO^-) ou redução (NH_3^+) da energia dos orbitais eletrônicos de fronteira, modificando em alguns casos, a dominância dos AA na reatividade de sequências. Um efeito similar é observado em AA vizinhos a AA negativamente carregados.

Tais características foram observadas em sequências curtas e em sistemas mais estendidos, baseados nos peptídeos bioativos: pep A, pep B, oPT2, oPT4, PLS-H5 e PLS-H6, materiais de interesse para o estudo de antivirais.

Estudos conformacionais apropriados devem ser conduzidos a fim de se melhor avaliar dados de reatividade de estruturas polipeptídicas extensas. Em particular, estruturas extraídas de bancos de dados de Proteínas (conformações obtidas por homologia) mostraram-se mais confiáveis como ponto de partida para a otimização (e posterior análise de propriedades) via métodos de estrutura eletrônica. Nestes casos a análise de reatividade via simples alinhamento de níveis de energia mostra-se ainda mais viável.

De forma geral, com base em nossos resultados, sistemas modelo promissores podem ser avaliados de forma rápida, por meio de descritores eletrônicos de fácil obtenção. Tais estudos podem facilitar a busca por compostos bioativos otimizados e guiar trabalhos experimentais, além de ter bastante utilidade em um cenário que exige uma alta demanda de um antiviral eficaz contra algum vírus de grande resistência, desconhecidos e com alto potencial para causar pandemias.

Referências Bibliográficas

- 1 ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.
- 2 VERMA, P. et al. A statistical analysis of impact of COVID19 on the global economy and stock index returns. **SN Computer Science**, v. 2, n. 1, p. 1-13, 2021.
- 3 CAMPOS, D. M. O. et al. Fighting COVID-19. **Brazilian Journal of Biology**, v. 80, p. 698-701, 2020.
- 4 HUSSAIN, N. et al. The effect of antivirals on COVID-19: A systematic review. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 19, n. 4, p. 473-486, 2021.
- 5 IWANAMI, S. et al. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. **PLoS Medicine**, v. 18, n. 7, p. e1003660, 2021.
- 6 BAGHERI, A. et al. Interferon-inducer antivirals: Potential candidates to combat COVID-19. **International Immunopharmacology**, v. 91, p. 107245, 2021.
- 7 LAU, J. L.; DUNN, M. K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 10, p. 2700-2707, 2018.
- 8 DI, L. Strategic approaches to optimizing peptide ADME properties. **The AAPS Journal**, v. 17, n. 1, p. 134-143, 2015.
- 9 BRAND, G. D. et al. Towards an experimental classification system for membrane active peptides. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2018.
- 10 HSIEH, I.-N; HARTSHORN, K. L. The role of antimicrobial peptides in influenza virus infection and their potential as antiviral and immunomodulatory therapy. **Pharmaceuticals**, v. 9, n. 3, p. 53, 2016.
- 11 JUNG, Y. et al. Envelope-deforming antiviral peptide derived from influenza virus M2 protein. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 517, n. 3, p. 507-512, 2019.
- 12 LI, Q. et al. Virucidal activity of a scorpion venom peptide variant mucroporin-M1

- against measles, SARS-CoV and influenza H5N1 viruses. **Peptides**, v. 32, n. 7, p. 1518-1525, 2011.
- 13 LAWLESS, M. K. et al. HIV-1 membrane fusion mechanism: structural studies of the interactions between biologically-active peptides from gp41. **Biochemistry**, v. 35, n. 42, p. 13697-13708, 1996.
- 14 DING, X. et al. Enfuvirtide (T20)-based lipopeptide is a potent HIV-1 cell fusion inhibitor: implications for viral entry and inhibition. **Journal of Virology**, v. 91, n. 18, p. e00831-17, 2017.
- 15 XIA, S. et al. A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike. **Science Advances**, v. 5, n. 4, p. eaav4580, 2019.
- 16 SCALA, M. C. et al. Lactoferrin-derived peptides active towards influenza: Identification of three potent tetrapeptide inhibitors. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2017.
- 17 MEGAHED, N. A.; GHONEIM, E. M. Antivirus-built environment: Lessons learned from Covid-19 pandemic. **Sustainable Cities and Society**, v. 61, p. 102350, 2020.
- 18 CUNNINGHAM-OAKES, E.; TRIVETT, H. Applied Bioinformatics and Public Health Microbiology: challenges, discoveries and innovations during a pandemic. **Microbial Genomics**, v. 8, n. 1, 2022.
- 19 TO, K. K.-W. et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. **Emerging Microbes & Infections**, v. 10, n. 1, p. 507-535, 2021.
- 20 TABISH, S. A. COVID-19 pandemic: Emerging perspectives and future trends. **Journal of Public Health Research**, v. 9, n. 1, p. jphr. 2020.1786, 2020.
- 21 BUSQUET, F. et al. Harnessing the power of novel animal-free test methods for the development of COVID-19 drugs and vaccines. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 6, p. 2263-2272, 2020.
- 22 CHERNYSH, S. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 20, p. 12628-12632, 2002.

- 23 SOUSA, N. A. et al. Novel ocellatin peptides mitigate LPS-induced ROS formation and NF-kB activation in microglia and hippocampal neurons. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-16, 2020.
- 24 FELDMANN, H.; SPRECHER, A.; GEISBERT, T. W. Ebola. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1832-1842, 2020.
- 25 JACOB, S. T. et al. Ebola virus disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 13, 2020.
- 26 BEECHING, N. J.; FENECH, M.; HOULIHAN, C. F. Ebola virus disease. **Bmj: Leading Medical Research**, v. 349, 2014.
- 27 CHOWELL, G.; NISHIURA, H. Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD): a review. **BMC Medicine**, v. 12, p. 1-17, 2014.
- 28 REWAR, S.; MIRDHA, D. Transmission of Ebola virus disease: an overview. **Annals of Global Health**, v. 80, n. 6, p. 444-451, 2014.
- 29 GOEIJENBIER, M. et al. Ebola virus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 72, n. 9, p. 442-8, 2014.
- 30 EPSTEIN, L. et al. Post-Ebola signs and symptoms in US survivors. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 25, p. 2484-2486, 2015.
- 31 KEITA, M. M. et al. Depressive symptoms among survivors of Ebola virus disease in Conakry (Guinea): preliminary results of the PostEboGui cohort. **BMC Psychiatry**, v. 17, p. 1-9, 2017.
- 32 CHOI, J. H.; CROYLE, M. A. Emerging targets and novel approaches to Ebola virus prophylaxis and treatment. **BioDrugs**, v. 27, p. 565-583, 2013.
- 33 FISCHER, W. A. et al. Ebola virus disease: an update on post-exposure prophylaxis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 6, p. e183-e192, 2018.
- 34 POTLURI, R. et al. Impact of prophylactic vaccination strategies on Ebola virus transmission: a modeling analysis. **Plos One**, v. 15, n. 4, p. e0230406, 2020.
- 35 YAZDANPANA, Y.; ARRIBAS, J. R.; MALVY, D. Treatment of Ebola virus disease. **Intensive Care Medicine**, v. 41, p. 115-117, 2015.

- 36 QIU, X. et al. Successful treatment of Ebola virus–infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 138, p. 138ra81-138ra81, 2012.
- 37 GEISBERT, T. W. et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. **The Lancet**, v. 362, n. 9400, p. 1953-1958, 2003.
- 38 KILGORE, P. E. et al. Treatment of Ebola virus disease. Pharmacotherapy: **The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 35, n. 1, p. 43-53, 2015.
- 39 SRIDHAR, S. Clinical development of Ebola vaccines. **Therapeutic Advances in Vaccines**, v. 3, n. 5-6, p. 125-138, 2015.
- 40 BAUSCH, D. G. The need for a new strategy for Ebola vaccination. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 580-581, 2021.
- 41 GALVANI, A. P. et al. Ebola vaccination: if not now, when? **Annals of internal medicine**, v. 161, n. 10, p. 749-750, 2014.
- 42 MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, p. 160-173, 2015.
- 43 WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Yellow Fever**. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2014.
- 44 ROBERTSON, S. E. et al. Yellow fever: a decade of reemergence. **Jama**, v. 276, n. 14, p. 1157-1162, 1996.
- 45 GERSHMAN, M. D.; STAPLES, J. E. Yellow fever. **Essential Travel Medicine**, p. 75-81, 2015.
- 46 MOREIRA-SOTO, A. et al. Evidence for multiple sylvatic transmission cycles during the 2016–2017 yellow fever virus outbreak, Brazil. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 9, p. 1019. e1-1019. e4, 2018.
- 47 BARRETT, A. D. T.; HIGGS, S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. **Annual Review of Entomology.**, v. 52, p. 209-229, 2007.
- 48 SACCHETTO, L. et al. Re-emergence of yellow fever in the neotropics—quo vadis?.

- Emerging Topics in Life Sciences**, v. 4, n. 4, p. 411-422, 2020.
- 49 GOLDANI, L. Z. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, p. 123-124, 2017.
- 50 VASCONCELOS, P. F. C.; QUARESMA, J. A. S. Yellow fever. **Infectious Tropical Diseases and One Health in Latin America**, p. 1-17, 2022.
- 51 MCMAHON, A. W. et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. **Vaccine**, v. 25, n. 10, p. 1727-1734, 2007.
- 52 SCHEINBERG, M. et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 6, p. 896-898, 2010.
- 53 CHAVES, M. et al. Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination. **Journal of Neurovirology**, v. 15, n. 4, p. 348-350, 2009.
- 54 ROBERTSON, S. E. et al. Yellow fever: a decade of reemergence. **Jama**, v. 276, n. 14, p. 1157-1162, 1996.
- 55 DOMINGO, C. et al. Yellow fever in the diagnostics laboratory. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2018.
- 56 GROBBELAAR, A. A. et al. Resurgence of yellow fever in Angola, 2015–2016. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 10, p. 1854, 2016.
- 57 POETERFIELD, J. S. et al. The haemagglutination-inhibition test in the diagnosis of yellow fever in man. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 48, n. 3, p. 261-6, 1954.
- 58 BARNETT, E. D. Yellow fever: epidemiology and prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 6, p. 850-856, 2007.
- 59 MONATH, T. P.; CETRON, M. S. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 10, p. 1369-1378, 2002.
- 60 RENO, E. et al. Prevention of yellow fever in travellers: an update. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 6, p. e129-e137, 2020.
- 61 BEASLEY, D. W. C.; MCAULEY, A. J.; BENTE, D. A. Yellow fever virus: genetic and phenotypic diversity and implications for detection, prevention and therapy. **Antiviral Research**, v. 115, p. 48-70, 2015.

- 62 HANDARI, B. D. et al. Analysis of yellow fever prevention strategy from the perspective of mathematical model and cost-effectiveness analysis. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 19, n. 2, p. 1786-1824, 2022.
- 63 HUTCHINSON, E. C. Influenza virus. **Trends in Microbiology**, v. 26, n. 9, p. 809-810, 2018.
- 64 SUAREZ, D. L. **Influenza A Virus**. Animal influenza, p. 1-30, 2016.
- 65 STEEL, John; LOWEN, Anice C. Influenza A virus reassortment. **Influenza Pathogenesis and Control-Volume I**, p. 377-401, 2014.
- 66 ECCLES, R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 5, n. 11, p. 718-725, 2005.
- 67 DUNN, C. J.; GOA, K. L. Zanamivir: a review of its use in influenza. **Drugs**, v. 58, p. 761-784, 1999.
- 68 MINODIER, L. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? **Virology Journal**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2015.
- 69 MONTO, A. S. et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 21, p. 3243-3247, 2000.
- 70 KAISER, L. et al. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. **Journal of Medical Virology**, v. 64, n. 3, p. 262-268, 2001.
- 71 NEUMANN, G.; KAWAOKA, Y. Transmission of influenza A viruses. **Virology**, v. 479, p. 234-246, 2015.
- 72 LOWEN, A. C. et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. **PLoS Pathogens**, v. 3, n. 10, p. e151, 2007.
- 73 DE GRAAF, M.; FOUCHIER, R. A. M. Role of receptor binding specificity in influenza A virus transmission and pathogenesis. **The EMBO Journal**, v. 33, n. 8, p. 823-841, 2014.
- 74 COWLING, B. J. et al. Face masks to prevent transmission of influenza virus: a

- systematic review. **Epidemiology & Infection**, v. 138, n. 4, p. 449-456, 2010.
- 75 KRAMMER, F.; PALESE, P. Advances in the development of influenza virus vaccines. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 3, p. 167-182, 2015.
- 76 PICA, N.; PALESE, P. Toward a universal influenza virus vaccine: prospects and challenges. **Annual Review of Medicine**, v. 64, p. 189-202, 2013.
- 77 PALESE, P. Making better influenza virus vaccines? **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 61, 2006.
- 78 GERHARD, W.; MOZDZANOWSKA, K.; ZHARIKOVA, D. Prospects for universal influenza virus vaccine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 569, 2006.
- 79 HAYDEN, F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold?. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. Supplement_1, p. S3-S13, 2009.
- 80 PRINCIPI, N. et al. Drugs for influenza treatment: is there significant news?. **Frontiers in Medicine**, v. 6, p. 109, 2019.
- 81 AOKI, F. Y. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 1, p. 123-129, 2003.
- 82 FASHNER, J.; ERICSON, K.; WERNER, S. Treatment of the common cold in children and adults. **American Family Physician**, v. 86, n. 2, p. 153-159, 2012.
- 83 JAIN, R.; GOLDMAN, R. D. Novel influenza A (H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. **Pediatric Emergency Care**, v. 25, n. 11, p. 791-796, 2009.
- 84 KEILMAN, L. J. Seasonal influenza (flu). **Nursing Clinics**, v. 54, n. 2, p. 227-243, 2019.
- 85 GILLCRIST, J. A. Hepatitis viruses A, B, C, D, E and G: implications for dental personnel. **The Journal of the American Dental Association**, v. 130, n. 4, p. 509-520, 1999.
- 86 KALKAN, A. et al. Trace elements in viral hepatitis. **Journal of Trace Elements in**

- Medicine and Biology**, v. 16, n. 4, p. 227-230, 2002.
- 87 PREVISANI, N.; LAVANCHY, D.; SIEGL, G. Hepatitis A. **Perspectives in Medical Virology**, v. 10, p. 1-30, 2003.
- 88 KOFF, R. S. Hepatitis A. **The Lancet**, v. 351, n. 9116, p. 1643-1649, 1998.
- 89 MATHENY, S. C.; KINGERY, J. E. Hepatitis a. **American Family Physician**, v. 86, n. 11, p. 1027-1034, 2012.
- 90 TIOLLAIS, P.; POURCEL, C.; DEJEAN, A. The hepatitis B virus. **Nature**, v. 317, n. 6037, p. 489-495, 1985.
- 91 SHAPIRO, C. N. Epidemiology of hepatitis B. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 12, n. 5, p. 433-437, 1993.
- 92 ALBERTI, A.; BENVEGNI, L. Management of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 38, p. 104-118, 2003.
- 93 SCHEUER, P. J. et al. The pathology of hepatitis C. **Hepatology**, v. 15, n. 4, p. 567-571, 1992.
- 94 ALBERTI, A.; CHEMELLO, L.; BENVEGNÙ, L. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 31, p. 17-24, 1999.
- 95 NIRO, G. A.; ROSINA, F.; RIZZETTO, M. Treatment of hepatitis D. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 12, n. 1, p. 2-9, 2005.
- 96 FARCI, P.; NIRO, G. A. Clinical features of hepatitis D. In: Seminars in liver disease. **Thieme Medical Publishers**, 2012. p. 228-236.
- 97 AGGARWAL, R.; JAMEEL, S. Hepatitis e. **Hepatology**, v. 54, n. 6, p. 2218-2226, 2011.
- 98 DALTON, H. R.; HUNTER, J. G.; BENDALL, R. P. Hepatitis E. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 26, n. 5, p. 471-478, 2013.
- 99 PERRY, R. T.; HALSEY, N. A. The clinical significance of measles: a review. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 189, n. Supplement_1, p. S4-S16, 2004.
- 100 MUSCAT, M. et al. Measles in Europe: an epidemiological assessment. **The Lancet**, v. 373, n. 9661, p. 383-389, 2009.
- 101 FISHER, D. L.; DEFRES, S.; SOLOMON, T. Measles-induced encephalitis. **QJM**:

- An International Journal of Medicine**, v. 108, n. 3, p. 177-182, 2015.
- 102 BATTEGAY, R.; ITIN, C.; ITIN, P. Dermatological signs and symptoms of measles: a prospective case series and comparison with the literature. **Dermatology**, v. 224, n. 1, p. 1-4, 2012.
- 103 LUCAS, J. An account of uncommon symptoms succeeding the measles; with some additional remarks on the infection of measles and small pox. **The London Medical Journal**, v. 11, n. Pt 4, p. 325, 1790.
- 104 PERRY, R. T.; HALSEY, N. A. The clinical significance of measles: a review. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 189, n. Supplement_1, p. S4-S16, 2004.
- 105 ROBBINS, F. C. Measles: clinical features: pathogenesis, pathology and complications. **American Journal of Diseases of Children**, v. 103, n. 3, p. 266-273, 1962.
- 106 BESTER, J. C. Measles and measles vaccination: a review. **JAMA pediatrics**, v. 170, n. 12, p. 1209-1215, 2016.
- 107 CAMPBELL, H. et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. **International Journal of Epidemiology**, v. 36, n. 6, p. 1334-1348, 2007.
- 108 WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017–Recommendations. **Vaccine**, v. 37, n. 2, p. 219-222, 2019.
- 109 WALLACE, J. Impact of a single measles presentation. **Infection, Disease & Health**, v. 23, p. S2, 2018.
- 110 GASTANADUY, P. A. et al. Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 14, n. 9, p. 2222-2238, 2018.
- 111 WHITLEY, R. J. **Herpes simplex virus. Infections of the central nervous system.** 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 123-44, 2004.
- 112 WIDENER, R. W.; WHITLEY, R. J. **Herpes simplex virus. In: Handbook of clinical neurology.** Elsevier, 2014. p. 251-263.
- 113 BROWN, Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. **Herpes:**

- the Journal of the IHMF**, v. 11, p. 175A-186A, 2004.
- 114 WALD, A. HERPES: Transmission and Viral Shedding. **Dermatologic Clinics**, v. 16, n. 4, p. 795-797, 1998.
- 115 JAMES, S. H.; SHEFFIELD, J. S.; KIMBERLIN, David W. Mother-to-child transmission of herpes simplex virus. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 3, n. suppl_1, p. S19-S23, 2014.
- 116 EVERETT, R. D. ICP0, a regulator of herpes simplex virus during lytic and latent infection. **Bioessays**, v. 22, n. 8, p. 761-770, 2000.
- 117 EMMERT, D. H. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections. **American Family Physician**, v. 61, n. 6, p. 1697-1704, 2000.
- 118 ARMANGUE, T. et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 9, p. 760-772, 2018
- 119 SHEFFIELD, J. S. et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. **Obstetrics & Gynecology**, v. 102, n. 6, p. 1396-1403, 2003.
- 120 GOLD, D.; COREY, L. Acyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 31, n. 3, p. 361-367, 1987.
- 121 ROSENTHAL, S. L. et al. The psychosocial impact of serological diagnosis of asymptomatic herpes simplex virus type 2 infection. **Sexually Transmitted Infections**, v. 82, n. 2, p. 154-157, 2006.
- 122 MELVILLE, J. et al. Psychosocial impact of serological diagnosis of herpes simplex virus type 2: a qualitative assessment. **Sexually Transmitted Infections**, v. 79, n. 4, p. 280-285, 2003.
- 123 MORSHED, K. et al. Human papillomavirus (HPV)—structure, epidemiology and pathogenesis. **Otolaryngologia Polska**, v. 68, n. 5, p. 213-219, 2014.
- 124 GREER, C. E. et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts.

- Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 8, p. 2058-2063, 1995.
- 125 BRAATEN, K. P.; LAUFER, M. R. Human papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. **Reviews in Obstetrics and Gynecology**, v. 1, n. 1, p. 2, 2008.
- 126 BURCHELL, A. N. et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. **Vaccine**, v. 24, p. S52-S61, 2006.
- 127 MOORE, E. W.; SMITH, W. E. What college students do not know: where are the gaps in sexual health knowledge? **Journal of American College Health**, v. 60, n. 6, p. 436-442, 2012.
- 128 STEBEN, M.; DUARTE-FRANCO, E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. **Gynecologic Oncology**, v. 107, n. 2, p. S2-S5, 2007.
- 129 MOSCICKI, A.-B. Impact of HPV infection in adolescent populations. **Journal of Adolescent Health**, v. 37, n. 6, p. S3-S9, 2005.
- 130 FORMAN, D. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. **Vaccine**, v. 30, p. F12-F23, 2012.
- 131 MARKOWITZ, L. E. et al. Human papillomavirus vaccine introduction—the first five years. **Vaccine**, v. 30, p. F139-F148, 2012.
- 132 BANATVALA, J. E.; BROWN, D. W. G. R. **The Lancet**, v. 363, n. 9415, p. 1127-1137, 2004.
- 133 ROBERTSON, S. E. et al. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 14, p. 306-315, 2003.
- 134 MAWSON, A. R.; CROFT, Ashley M. Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 19, p. 3543, 2019.
- 135 WATKINS, J. Rubella: An overview of the symptoms and complications. **British Journal of School Nursing**, v. 9, n. 6, p. 284-286, 2014.
- 136 DE SANTIS, M. et al. Rubella infection in pregnancy. **Reproductive Toxicology**, v. 21, n. 4, p. 390-398, 2006.
- 137 DONTIGNY, L. et al. Rubella in pregnancy. **Journal of Obstetrics and**

- Gynaecology Canada**, v. 30, n. 2, p. 152-158, 2008.
- 138 NOFAL, A. et al. Treatment of recalcitrant warts with intralesional measles, mumps, and rubella vaccine: a promising approach. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 6, p. 667-671, 2015.
- 139 CHAUHAN, P. S. et al. The efficacy and safety of intralesional immunotherapy with measles, mumps, rubella virus vaccine for the treatment of common warts in adults. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 10, n. 1, p. 19, 2019.
- 140 HVIID, A.; RUBIN, S.; MÜHLEMANN, K. Mumps. **The Lancet**, v. 371, n. 9616, p. 932-944, 2008.
- 141 DAYAN, G. H. et al. Recent resurgence of mumps in the United States. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 15, p. 1580-1589, 2008.
- 142 JOHNSON, C. D.; GOODPASTURE, E. W. An investigation of the etiology of mumps. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 59, n. 1, p. 1, 1934.
- 143 GRENNAN, D. Mumps. **Jama**, v. 322, n. 10, p. 1022-1022, 2019.
- 144 HAMAD, B. J.; ABED, N. M.; NUHAIER, R. S. Mumps and Sterility: A comprehensive review. **Teikyo Medical Journal**, v. 44, n. 6, p. 2725-2735, 2021.
- 145 CONIS, E. Of Mumps and Men: Masculinity and the Severity of a Vaccine Preventable Disease in Western Medicine, 1760s–1960s. **Gender & History**, v. 35, n. 2, p. 472-490, 2023.
- 146 EMOND, R. T. Mumps. **Postgraduate Medical Journal**, v. 42, n. 487, p. 318, 1966.
- 147 DEMICHELI, V. et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Evidence-Based **Child Health: A Cochrane Review Journal**, v. 8, n. 6, p. 2076-2238, 2013.
- 148 LAM, E.; ROSEN, J. B.; ZUCKER, J. R. Mumps: an update on outbreaks, vaccine efficacy, and genomic diversity. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. 10.1128/cmr.00151-19, 2020.
- 150 HALSTEAD, Scott B. Dengue. **The Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1644-1652, 2007.
- 151 GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 453-465,

- 2015.
- 152 MACIEL, I. J.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. B.; MARTELLI, C. M. T. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. **Revista de Patologia Tropical**, v. 37, n. 2, p. 111-130, 2008.
- 153 TABBARA, K. Dengue retinochoroiditis. **Annals of Saudi Medicine**, v. 32, n. 5, p. 530-533, 2012.
- 154 KHAN, E. et al. The clinical features of co-circulating dengue viruses and the absence of dengue hemorrhagic fever in Pakistan. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 287, 2020.
- 155 ROZENDAAL, J. A. **Vector control: Methods for Use by Individuals and Communities**. World Health Organization, 1997.
- 156 HAZRA, D. K. et al. Mosquito vector management knowledge, attitude, practices and future of user & environment friendly new generation botanical mosquitocide formulations: A review. **International Journal of Chemical Studies**, v. 5, n. 3, p. 32-7, 2017.
- 157 MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C. I.; YOUNG, P. R. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n. suppl_2, p. S89-S95, 2017.
- 158 SURESH, P. K. et al. The Identification of Potential Drugs for Dengue Hemorrhagic Fever: Network-Based Drug Reprofiting Study. **JMIR Bioinformatics and Biotechnology**, v. 4, n. 1, p. e37306, 2023.
- 159 GALLO, R. C.; MONTAGNIER, L. AIDS in 1988. **Scientific American**, v. 259, n. 4, p. 40-51, 1988.
- 160 GUPTA, G. R. Gender, sexuality, and HIV/AIDS: The what, the why, and the how. **Siecus Report**, v. 29, n. 5, p. 6, 2001.
- 161 MELHUIISH, A.; LEWTHWAITE, P. Natural history of HIV and AIDS. **Medicine**, v. 46, n. 6, p. 356-361, 2018.
- 162 CURRAN, J. W. et al. Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. **Science**, v. 239, n. 4840, p. 610-616, 1988.

- 163 GREEN, G. Editorial review: Social support and HIV. **AIDS Care**, v. 5, n. 1, p. 87-104, 1993.
- 164 FERRER, R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. **American Family Physician**, v. 58, n. 6, p. 1313-1320, 1998.
- 165 RAHIER, J.-F. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 3, n. 2, p. 47-91, 2009.
- 166 KIM, S.-H. et al. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. **AIDS**, v. 28, n. 13, p. 1945, 2014.
- 167 JONES, L. E.; PERELSON, A. S. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 45, n. 5, p. 483, 2007.
- 168 NAKAGAWA, F.; MAY, M.; PHILLIPS, A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, p. 17-25, 2013.
- 169 WRIGHT, E. et al. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine HIV pre-exposure prophylaxis: clinical guidelines. **Journal of Virus Eradication**, v. 3, n. 3, p. 168-184, 2017.
- 170 WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO Implementation Tool for Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) of HIV Infection: module 11: PrEP users**. World Health Organization, 2017.
- 171 KHALIL, O. A. K.; DA SILVA KHALIL, S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 473-479, 2020.
- 172 ENQUIST, L. W. Virology in the 21st century. **Journal of Virology**, v. 83, n. 11, p. 5296-5308, 2009.
- 173 FOSTER, J. E. Viruses as pathogens: animal viruses affecting wild and domesticated species. **Viruses**, p. 189-216, 2018.
- 174 CHERRY, J. D.; KROGSTAD, P. SARS: the first pandemic of the 21st century. **Pediatric Research**, v. 56, n. 1, p. 1-5, 2004

- 175 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.
- 176 FAN, Y. et al. Bat coronaviruses in China. **Viruses**, v. 11, n. 3, p. 210, 2019.
- 177 CHENG, V. C. C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 4, p. 660-694, 2007.
- 178 CONFALONIERI, U. E. C. Emergence of human infectious diseases: ecological processes and predictive approaches. **Oecologia Australis**, v. 14, n. 3, p. 591-602, 2010.
- 179 CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.
- 180 CHAN, J. F.-W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020.
- 181 HAN, G.-Z. Pangolins harbor SARS-CoV-2-related coronaviruses. **Trends in Microbiology**, v. 28, n. 7, p. 515-517, 2020.
- 182 ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.
- 183 CALISHER, C. H. Qual é a diferença entre uma espécie de vírus e um vírus? A mesma diferença existente entre Homo sapiens e você. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 3, p. 137-139, 2010.
- 184 JAIMES, J. A. et al. Phylogenetic analysis and structural modeling of SARS-CoV-2 spike protein reveals an evolutionary distinct and proteolytically sensitive activation loop. **Journal of Molecular Biology**, v. 432, n. 10, p. 3309-3325, 2020.
- 185 LAI, M. M. C.; CAVANAGH, D. The molecular biology of coronaviruses. **Advances in Virus Research**, v. 48, p. 1-100, 1997.
- 186 ZHAO, X. et al. Identification of residues controlling restriction versus enhancing

- activities of IFITM proteins on entry of human coronaviruses. **Journal of virology**, v. 92, n. 6, p. 10.1128/jvi. 01535-17, 2018.
- 187 OU, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1620, 2020.
- 188 LUAN, J. et al. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 526, n. 1, p. 165-169, 2020.
- 189 KOIRALA, A. et al. Vaccines for COVID-19: The current state of play. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 35, p. 43-49, 2020.
- 190 VELLINGIRI, B. et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. **Science of the Total Environment**, v. 725, p. 138277, 2020.
- 191 BODANSZKY, M. **Peptide chemistry. A Practical Approach Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg**, 1988.
- 192 BRADBURY, A. F.; SMYTH, D. G. Peptide amidation. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 16, p. 112-115, 1991.
- 193 ZENG, X.-C.; CORZO, G.; HAHIN, R. Scorpion venom peptides without disulfide bridges. **IUBMB Life**, v. 57, n. 1, p. 13-21, 2005.
- 194 AMADOR, V. C. et al. Lipid transfer proteins (LTPs)—Structure, diversity and roles beyond antimicrobial activity. **Antibiotics**, v. 10, n. 11, p. 1281, 2021.
- 195 JOO, S. H. Cyclic peptides as therapeutic agents and biochemical tools. **Biomolecules & therapeutics**, v. 20, n. 1, p. 19, 2012.
- 196 SMITH, C. L.; O'MALLEY, B. W. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. **Endocrine reviews**, v. 25, n. 1, p. 45-71, 2004.
- 197 ZHANG, S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. **Nature biotechnology**, v. 21, n. 10, p. 1171-1178, 2003.
- 198 KOUTSOPOULOS, S. Self-assembling peptide nanofiber hydrogels in tissue engineering and regenerative medicine: progress, design guidelines, and

- applications. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 104, n. 4, p. 1002-1016, 2016.
- 199 SEITI, M. et al. Emerging Three-Dimensional Integrated Systems for Biomimetic Neural In Vitro Cultures. **Advanced Materials Interfaces**, v. 9, n. 7, p. 2101297, 2022.
- 200 MORETTA, A. et al. Antimicrobial peptides: A new hope in biomedical and pharmaceutical fields. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 668632, 2021.
- 201 MIRABELLA, N.; CASTELLANI, V.; SALA, S. Current options for the valorization of food manufacturing waste: a review. **Journal of Cleaner Production**, v. 65, p. 28-41, 2014.
- 202 MBA, I. E.; NWEZE, E. I. Focus: Antimicrobial Resistance: Antimicrobial Peptides Therapy: An Emerging Alternative for Treating Drug-Resistant Bacteria. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 95, n. 4, p. 445, 2022.
- 203 KOCH, W. J. et al. The binding site for the beta gamma subunits of heterotrimeric G proteins on the beta-adrenergic receptor kinase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 11, p. 8256-8260, 1993.
- 204 O'MALLEY, B. W.; MEANS, A. R. Female Steroid Hormones and Target Cell Nuclei: The effects of steroid hormones on target cell nuclei are of major importance in the induction of new cell functions. **Science**, v. 183, n. 4125, p. 610-620, 1974.
- 205 DALIRI, E. B.-M.; OH, D. H.; LEE, B. H. Bioactive peptides. **Foods**, v. 6, n. 5, p. 32, 2017.
- 206 SHAHIDI, F.; ZHONG, Y. Bioactive peptides. **Journal of AOAC International**, v. 91, n. 4, p. 914-931, 2008.
- 207 KORHONEN, H.; PIHLANTO, A. Bioactive peptides: **Production and Functionality. International Dairy Journal**, v. 16, n. 9, p. 945-960, 2006.
- 208 SURYANINGTYAS, I. T.; JE, J.-Y. Bioactive peptides from food proteins as potential anti-obesity agents: Mechanisms of action and future perspectives. **Trends in Food Science & Technology**, v. 138, p. 141-152, 2023.

- 209 CUI, H. et al. Advances in the regulatory effects of bioactive peptides on metabolic signaling pathways in tumor cells. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 11, p. 2425, 2019.
- 210 RUTHERFURD-MARKWICK, K. J. Food proteins as a source of bioactive peptides with diverse functions. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. S2, p. S149-S157, 2012.
- 211 MANZOOR, M.; SINGH, J.; GANI, A. Exploration of bioactive peptides from various origin as promising nutraceutical treasures: In vitro, in silico and in vivo studies. **Food Chemistry**, v. 373, p. 131395, 2022.
- 212 UDDIN, T. M. et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, n. 12, p. 1750-1766, 2021.
- 213 MANSOUR, S. C.; DE LA FUENTE-NÚÑEZ, C.; HANCOCK, R. E. W. Peptide IDR-1018: modulating the immune system and targeting bacterial biofilms to treat antibiotic-resistant bacterial infections. **Journal of Peptide Science**, v. 21, n. 5, p. 323-329, 2015.
- 214 CHEN, N.; JIANG, C. Antimicrobial peptides: Structure, mechanism, and modification. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 255, p. 115377, 2023.
- 215 UDENIGWE, C. C. Bioinformatics approaches, prospects and challenges of food bioactive peptide research. **Trends in Food Science & Technology**, v. 36, n. 2, p. 137-143, 2014.
- 216 KÖNIG, D. et al. Potential relevance of bioactive peptides in sports nutrition. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 3997, 2021.
- 217 LÓPEZ-EXPÓSITO, I.; AMIGO, L.; RECIO, I. A mini-review on health and nutritional aspects of cheese with a focus on bioactive peptides. **Dairy Science & Technology**, v. 5, n. 92, p. 419-438, 2012.
- 218 FIELDS, K. et al. Bioactive peptides: signaling the future. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 1, p. 8-13, 2009.

- 219 GEVAERT, B. et al. Fish hydrolysates: A regulatory perspective of bioactive peptides. **Protein and Peptide Letters**, v. 23, n. 12, p. 1052-1060, 2016.
- 220 MATSON, J. B.; STUPP, S. I. Self-assembling peptide scaffolds for regenerative medicine. **Chemical Communications**, v. 48, n. 1, p. 26-33, 2012.
- 221 HAO, K. et al. Acyclovir inhibits channel catfish virus replication and protects channel catfish ovary cells from apoptosis. **Virus Research**, v. 292, p. 198249, 2021.
- 222 LIANG, Y. et al. A novel selective LSD1/KDM1A inhibitor epigenetically blocks herpes simplex virus lytic replication and reactivation from latency. **MBio**, v. 4, n. 1, p. 10.1128/mbio.00558-12, 2013.
223. MENÉNDEZ-ARIAS, L. Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: overview and recent developments. **Antiviral Research**, v. 98, n. 1, p. 93-120, 2013.
- 224 SARAFIANOS, S. G. et al. Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. **Journal of Molecular Biology**, v. 385, n. 3, p. 693-713, 2009.
225. SHAH, M. A. et al. Combination of natural antivirals and potent immune invigorators: A natural remedy to combat COVID-19. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 12, p. 6530-6551, 2021.
- 226 AMSTUTZ, A. et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 11, n. 5, p. 453-464, 2023.
- 227 SANDBERG, M. et al. New chemical descriptors relevant for the design of biologically active peptides. A multivariate characterization of 87 amino acids. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 14, p. 2481-2491, 1998.
- 228 DU, Z.; COMER, J.; LI, Y. Bioinformatics approaches to discovering food-derived bioactive peptides: Reviews and perspectives. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 162, p. 117051, 2023.

- 229 SARAFIANOS, S. G. et al. Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. **Journal of Molecular Biology**, v. 385, n. 3, p. 693-713, 2009.
- 230 DE LA ROSA, A. F. et al. Theoretical–experimental prediction of the selectivity between polyamidoamine dendrimers and bioactive peptides derived from amaranth seeds. **New Journal of Chemistry**, v. 47, n. 26, p. 12170-12181, 2023.
- 231 TAKASHIMA, H. et al. Distributed computing and NMR constraint-based high-resolution structure determination: applied for bioactive peptide endothelin-1 to determine C-terminal folding. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 14, p. 4504-4505, 2004.
- 232 RÉMOND, E. et al. Silicon-containing amino acids: synthetic aspects, conformational studies, and applications to bioactive peptides. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 19, p. 11654-11684, 2016.
- 233 HRUBY, V. J.; AL-OBEIDI, F.; KAZMIERSKI, W. Emerging approaches in the molecular design of receptor-selective peptide ligands: conformational, topographical and dynamic considerations. **Biochemical Journal**, v. 268, n. 2, p. 249, 1990.
- 234 COSIC, I.; PIROGOVA, E. Bioactive peptide design using the resonant recognition model. **Nonlinear Biomedical Physics**, v. 1, p. 1-11, 2007.
- 235 DU, Z.; COMER, J.; LI, Y. Bioinformatics approaches to discovering food-derived bioactive peptides: Reviews and perspectives. **Trends in Analytical Chemistry**, p. 117051, 2023.
- 236 QOMARA, W. F. et al. Effectiveness of Remdesivir, lopinavir/ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 treatment: a systematic review. **International Journal of General Medicine**, p. 8557-8571, 2021.
- 237 BRAND, G. D. et al. The skin secretion of the amphibian *Phyllomedusa nordestina*: a source of antimicrobial and antiprotozoal peptides. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 7058-7070, 2013.

- 238 MARANI, M. M. et al. Characterization and biological activities of ocellatin peptides from the skin secretion of the frog *Leptodactylus pustulatus*. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 7, p. 1495-1504, 2015.
- 239 BIOVIA - Dassault Systèmes, **Discovery Studio**, 22.1, San Diego: Dassault Systèmes, [2023].
- 240 SCHAFTENAAR, G.; NOORDIK, J. H. Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 14, n. 2, p. 123–134, fev. 2000.
- 241 BATAGIN-NETO, A. et al. Modelling polymers with side chains: MEH-PPV and P3HT. **Molecular Simulation**, v. 39, n. 4, p. 309-321, 2013.
- 242 ALLOUCHE, A.-R. Gabedit-A graphical user interface for computational chemistry softwares. **Journal of Computational Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 174–182, 15 jan. 2011.
- 243 LEWARS, E. Computational chemistry. **Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**, p. 318, 2011.
- 244 STEWART, J. J. P. MOPAC: a semiempirical molecular orbital program. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 4, n. 1, p. 1-103, 1990.
- 245 FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09**. Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2009
- 246 YANG, W.; MORTIER, W. J. The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 108, n. 19, p. 5708–5711, set. 1986.
- 247 COLEONE, A. P.; BARBOZA, B. H.; BATAGIN-NETO, A. Polypyrrole derivatives for detection of toxic gases: A theoretical study. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 32, n. 11, p. 4464-4478, 2021.
- 248 FRANCO-PÉREZ, M. et al. Local and nonlocal counterparts of global descriptors: the cases of chemical softness and hardness. **Journal of Molecular Modeling**, v. 24, p. 1-8, 2018.
- 249 DAMOUN, S. et al. Local softness as a regioselectivity indicator in [4+ 2] cycloaddition reactions. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 101, n. 5, p.

- 886-893, 1997.
- 250 ALVES, G. G. B. et al. Reactivity of eumelanin building blocks: A DFT study of monomers and dimers. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 98, p. 107609, 2020.
- 251 MARTÍNEZ, A. et al. Donator acceptor map for carotenoids, melatonin and vitamins. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 112, n. 38, p. 9037-9042, 2008.
- 252 SREEKANTH REDDY, O.; LAI, W.-F. Tackling COVID-19 using Remdesivir and Favipiravir as therapeutic options. **ChemBioChem**, v. 22, n. 6, p. 939-948, 2021.
- 253 CELIK, I.; EROL, M.; DUZGUN, Z. In silico evaluation of potential inhibitory activity of remdesivir, favipiravir, ribavirin and galidesivir active forms on SARS-CoV-2 RNA polymerase. **Molecular Diversity**, p. 1-14, 2021.
- 254 GORDON, C. J. et al. The antiviral compound Remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 15, p. 4773-4779, 2020.
- 255 BYLEHN, F. et al. Modeling the binding mechanism of Remdesivir, favilavir, and ribavirin to SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. **ACS Central Science**, v. 7, n. 1, p. 164-174, 2021.
- 256 SHANNON, A. et al. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. **BioRxiv**, 2020.
- 257 ARIAS, A.; THORNE, L.; GOODFELLOW, I. Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. **Elife**, v. 3, p. e03679, 2014.
- 258 HAGAR, M. et al. Investigation of some antiviral N-heterocycles as COVID 19 drug: molecular docking and DFT calculations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 3922, 2020.
- 259 OLIVEIRA, D. **Propriedades eletrônicas e de reatividade de dipeptídeos: estudo de modelagem molecular para identificação de compostos bioativos**. 2021. 62 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de

- Biomateriais e Bioprocessos (Mestrado Profissional), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unesp, Araraquara, 2021.
- 260 PLÁCIDO, A. et al. The antioxidant peptide salamandrin-I: first bioactive peptide identified from skin secretion of Salamandra genus (*Salamandra salamandra*). **Biomolecules**, v. 10, n. 4, p. 512, 2020.
- 261 BARBOSA, E. A. et al. The peptide secreted at the water to land transition in a model amphibian has antioxidant effects. **Proceedings of the Royal Society B**, v. 288, n. 1962, p. 20211531, 2021.
- 262 DEMATEI, A. et al. Antioxidant and neuroprotective effects of the first tryptophyllin found in snake venom (*Bothrops moojeni*). **Journal of Natural Products**, v. 85, n. 12, p. 2695-2705, 2022.
- 263 PLÁCIDO, A. et al. Neuroprotective effects on microglia and insights into the structure–activity relationship of an antioxidant peptide isolated from *Pelophylax perezii*. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 26, n. 10, p. 2793-2807, 2022.
- 264 BARBOSA, E. A. et al. Structure and function of a novel antioxidant peptide from the skin of tropical frogs. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 115, p. 68-79, 2018.
- 265 LEE, A. C.-L. et al. A comprehensive review on current advances in peptide drug development and design. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 10, p. 2383, 2019.
- 266 VIDAL-LIMON, A.; AGUILAR-TOALÁ, J. E.; LICEAGA, A. M. Integration of molecular docking analysis and molecular dynamics simulations for studying food proteins and bioactive peptides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 70, n. 4, p. 934-943, 2022.
- 267 HOOPES, C. R. et al. Donor–acceptor pyridinium salts for photo-induced electron-transfer-driven modification of tryptophan in peptides, proteins, and proteomes using visible light. **Journal of the American Chemical Society**, v. 144, n. 14, p. 6227-6236, 2022.

- 268 HE, W. et al. Accelerating bioactive peptide discovery via mutual information-based meta-learning. **Briefings in Bioinformatics**, v. 23, n. 1, p. bbab499, 2022.
- 269 ONGPIPATTANAKUL, C. et al. Mechanism of action of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 18, p. 14722-14814, 2022.
- 270 FIROUZI, R.; NOOHI, B. Identification of key stabilizing interactions of amyloid- β oligomers based on fragment molecular orbital calculations on macrocyclic β -hairpin peptides. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 90, n. 1, p. 229-238, 2022.
- 271 SYRYAMINA, V. N. et al. A peptide-based trap for metal ions studied by electron paramagnetic resonance. **Chemosensors**, v. 10, n. 2, p. 71, 2022.
- 272 LEWIS, D. K. et al. Electronic structure of de novo peptide ACC-Hex from first principles. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 126, n. 23, p. 4289-4298, 2022.
- 273 WANG, W. et al. In-silico investigation of umami peptides with receptor T1R1/T1R3 for the discovering potential targets: A combined modeling approach. **Biomaterials**, v. 281, p. 121338, 2022.
- 274 BARROS, A. L. A. N. et al. Antiviral action against SARS-CoV-2 of a synthetic peptide based on a Novel defensin present in the transcriptome of the fire salamander (*Salamandra salamandra*). **Pharmaceutics**, v. 16, n. 2, p. 190, 2024.
- 275 OLIVEIRA, D. F. et al. Reactivity of amino acids and short peptide sequences: identifying bioactive compounds via DFT calculations. **Molecular Diversity**, p. 1-14, 2024.
- 276 SANDER, C.; SCHNEIDER, R. Database of homology-derived protein structures and the structural meaning of sequence alignment. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 9, n. 1, p. 56-68, 1991.
- 277 KRIEGER, E.; NABUURS, S. B.; VRIEND, G. Homology modeling. **Structural Bioinformatics**, v. 44, p. 509-523, 2003.

278 MAX PLANCK INSTITUTE (Alemanha) (org.). **MPI Bioinformatics Toolkit**. 2024.

Disponível em: <https://toolkit.tuebingen.mpg.de/>. Acesso em: 05 set. 2024.

Apêndice A

Neste apêndice estão as publicações e prêmios do discente ao longo deste trabalho de doutorado. Ressaltando que mais trabalhos, frutos dessa pesquisa, serão publicados em um futuro.

Prêmios

Royal Society Poster Prize por melhor trabalho em formato pôster apresentado no XXI Simpósio Brasileiro de Química Teórica

Menção Honrosa por melhor trabalho apresentado no XXI Simpósio Brasileiro de Química Teórica

Artigos

OLIVEIRA, Daiane F. et al. Reactivity of amino acids and short peptide sequences: identifying bioactive compounds via DFT calculations. **Molecular Diversity**, p. 1-14, 2024.

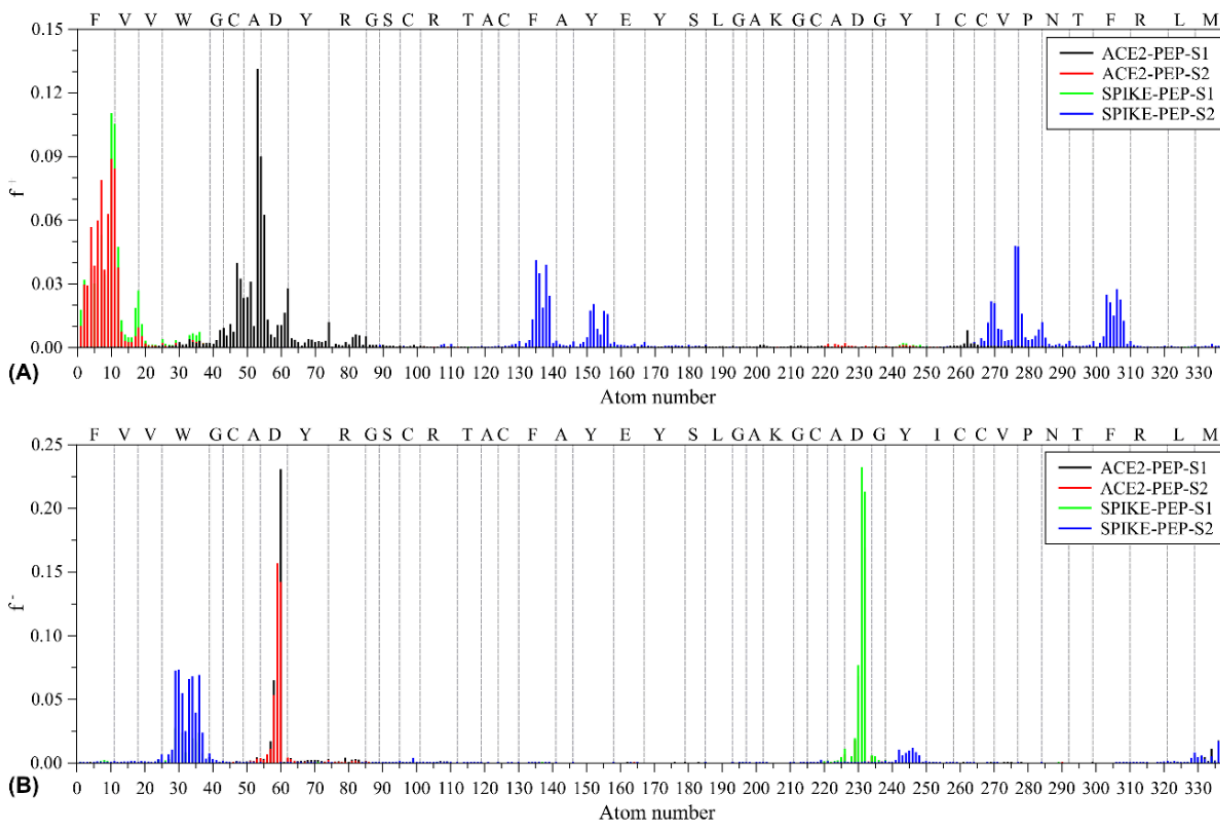
BARROS, Ana Luisa AN et al. Antiviral action against SARS-CoV-2 of a synthetic peptide based on a Novel defensin present in the transcriptome of the fire salamander (*Salamandra salamandra*). **Pharmaceutics**, v. 16, n. 2, p. 190, 2024.

PAULIN, J. V. et al. Melanin thin-films: a perspective on optical and electrical properties. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 9, n. 26, p. 8345-8358, 2021.

Apêndice B

Durante o trabalho deste doutorado, o discente se envolveu com uma pesquisa de um potencial peptídeo antiviral denominado SS-I [274].

Figura B1. Descritores CAFI estimados para distintas conformações de sequências peptídicas. Sítios peptídicos com reatividade em relação a agentes (A) nucleofílicos e (B) eletrofílicos.



Fonte: Barros. et al.

A Figura B1 ilustra os valores estimados do índice de Fukui condensado-para-átomos (ICAFIs) para a sequência peptídica, onde valores altos indicam regiões com maior reatividade em relação a nucleófilos (f⁺) e eletrófilos (f⁻). Com o objetivo de investigar a influência da formação de complexos na reatividade local das estruturas resultantes, os ICAFI foram avaliados considerando as geometrias provenientes do docking molecular, sem a posterior otimização de geometria baseada em DFT, visando manter características estruturais específicas dos sistemas adsorvidos. Vale destacar a ausência de valores negativos de ICAFI, sugerindo a existência de estruturas plausíveis. Tais análises foram conduzidas para investigar possíveis processos de transferência de carga que podem ocorrer durante a formação

do complexo; nesse sentido, altos valores de ICAFI's próximos aos centros de interação sugerem que a adsorção do peptídeo pode ocorrer com interações do tipo macio–macio (via orbitais moleculares de fronteira).

As dissimilaridades observadas entre as estruturas podem estar associadas a variações conformacionais (reforçando nossos resultados). De modo geral, é evidente que os sítios com altos valores de f^+ estão próximos a resíduos doadores, enquanto os sítios com altos valores de f^- estão próximos a resíduos aceitadores identificados nas simulações de MD. Esses achados reforçam o potencial para uma interação eficaz entre o peptídeo e as estruturas de ACE2/spike.

Todos esses resultados revelaram que complexos estáveis se formaram entre o SS-I e a proteína ACE2/Spike. A estabilidade dos complexos foi explorada por meio de simulações de dinâmica molecular. Alguns estudos demonstraram que a eficácia dos ligantes se correlaciona com seu tempo de residência, o que também está associado à sua afinidade de ligação. Além disso, 100 ns (o tempo de simulação utilizado neste estudo) é comumente usado para avaliar a estabilidade dos complexos usando uma abordagem de dinâmica molecular. Dessa forma, nossos resultados indicaram uma alta afinidade entre o ligante e o receptor e, conseqüentemente, a estabilidade dos complexos (SS-I e ACE2/Spike) ao longo das simulações de dinâmica molecular. No entanto, apesar de todas essas evidências, não é possível afirmar que essas interações ocorrem *in vitro*, mas pode ser um bom indicativo de ligantes potenciais para estudos experimentais.

Tal artigo corrobora o quanto essas abordagens computacionais podem ser úteis no desenvolvimento e estudo de compostos peptídicos, mostrando um alto grau de similaridade com os resultados experimentais obtidos. Além disso é notável, ao longo deste trabalho de doutorado, o quanto essas metodologias podem trazer grande colaboração no estudo e na elaboração de compostos medicinais para o combate de vírus, principalmente quando se há uma alta urgência, como é o caso de pandemias.