

# Inteligência Artificial para Descoberta de Fármacos contra o SARS-CoV-2

Prof. Dr. Walter F. de Azevedo Jr.



A aplicação de métodos de inteligência artificial permite que a informação biológica disponível seja transformada em modelos computacionais para previsão da eficiência de potenciais fármacos. Foi usado como exemplo projetos de pesquisa focados na descoberta de fármacos para tratar a COVID-19, usando como alvo a protease principal do SARS-CoV-2. Muitos fármacos são desenvolvidos a partir do uso de simulações computacionais, inclusive baseados nas ideias da evolução darwiniana. Para entender tais estudos, temos que ver a interação do fármaco com uma proteína alvo. Podemos usar a analogia da interação da chave com a fechadura, onde o fármaco é a chave e a proteína alvo é a fechadura.

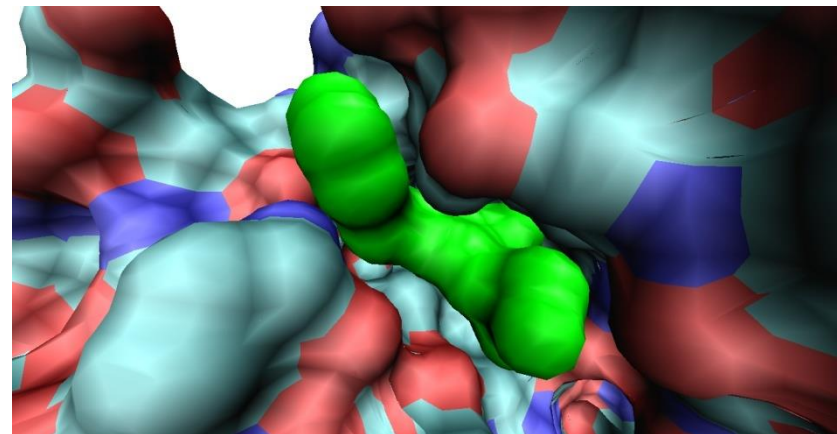


Muitos fármacos são desenvolvidos a partir do uso de simulações computacionais, inclusive baseados nas ideias da evolução darwiniana. Para entender tais estudos, temos que ver a interação do fármaco com uma proteína alvo. Podemos usar a analogia da interação da chave com a fechadura, onde o fármaco é a chave e a proteína alvo é a fechadura. No caso de enzimas a fechadura será o sítio ativo e o inibidor a chave. Temos que destacar que tal analogia é só para captarmos o essencial da interação, o fenômeno da interação proteína-fármaco é mais complexo, mas para nossos propósitos será suficiente tal comparação.



*Interação da chave (fármaco) com a fechadura (sítio ativo da enzima)*

A interação de um inibidor de uma enzima pode ser obtida por meio de algoritmos evolucionários, num método chamado *docking* molecular (docagem molecular). Nesta simulação computacional, nós testamos várias posições possíveis para a chave (possível inibidor), mudando-se sua orientação relativa dentro do sítio ativo da enzima. Ao final da simulação temos várias posições possíveis para a chave no sítio ativo da enzima (fechadura). O melhor resultado (a melhor posição da chave na fechadura) é escolhido a partir de uma **função de ajuste (também chamada de score)**. Os algoritmos evolucionários pertencem a classe de abordagens computacionais chamadas de inteligência artificial.

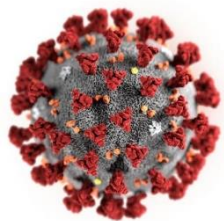


*Na figura acima vemos o inibidor (chave) em verde bem acomodado no sítio ativo (fechadura). As cores da superfície molecular representam a carga elétrica parcial, com vermelho indicando concentração de carga negativa, azul positiva e ciano neutro.*





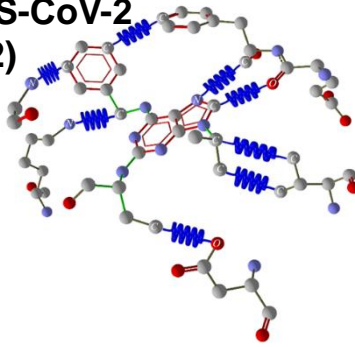
No próximo slide, temos um fluxograma esquemático que ilustra a abordagem geral para descoberta de fármacos contra a Covid-19 por meio de métodos computacionais baseados em inteligência artificial. Para termos uma visão geral do processo, dividimos o fluxograma em cinco etapas principais. **Etapa 1.** A partir do conhecimento do processo de infecção viral, identificamos proteínas alvos para desenvolvimento de fármacos contra o SARS-CoV-2. **Etapa 2.** Entre as proteínas identificadas como alvos, verificamos quais apresentam informação experimental sobre a estrutura tridimensional no *Protein Data Bank* (<https://rcsb.org/pdb>). **Etapa 3.** A partir da informação estrutural e de afinidade elaboramos modelos de inteligência artificial usando métodos de aprendizado máquina implementados em programas com o SAnDReS ([Xavier et al., 2016](#); [Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2020](#)) e o Taba ([da Silva et al., 2020](#)). Esses modelos computacionais permitem que a partir das coordenadas atômicas de complexos proteína-ligante seja prevista a afinidade de ligação ou a energia livre de Gibbs da interação proteína-ligante. **Etapa 4.** De posse dos modelos de inteligência artificial, vasculhamos bibliotecas de pequenas moléculas orgânicas com abordagens de busca virtual (*virtual screening*) usando-se *docking* molecular contra proteínas alvos selecionadas na etapa 2. **Etapa 5.** Os melhores ligantes selecionados dos resultados da busca virtual com os modelos de inteligência artificial são submetidos a testes pré-clínicos. Moléculas cujos os resultados dos testes pré-clínicos mostraram-se promissores passam para a fase de testes clínicos.



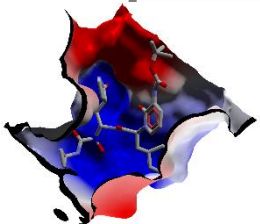
Estruturas de Proteínas do SARS-CoV-2 (Etapa 1)



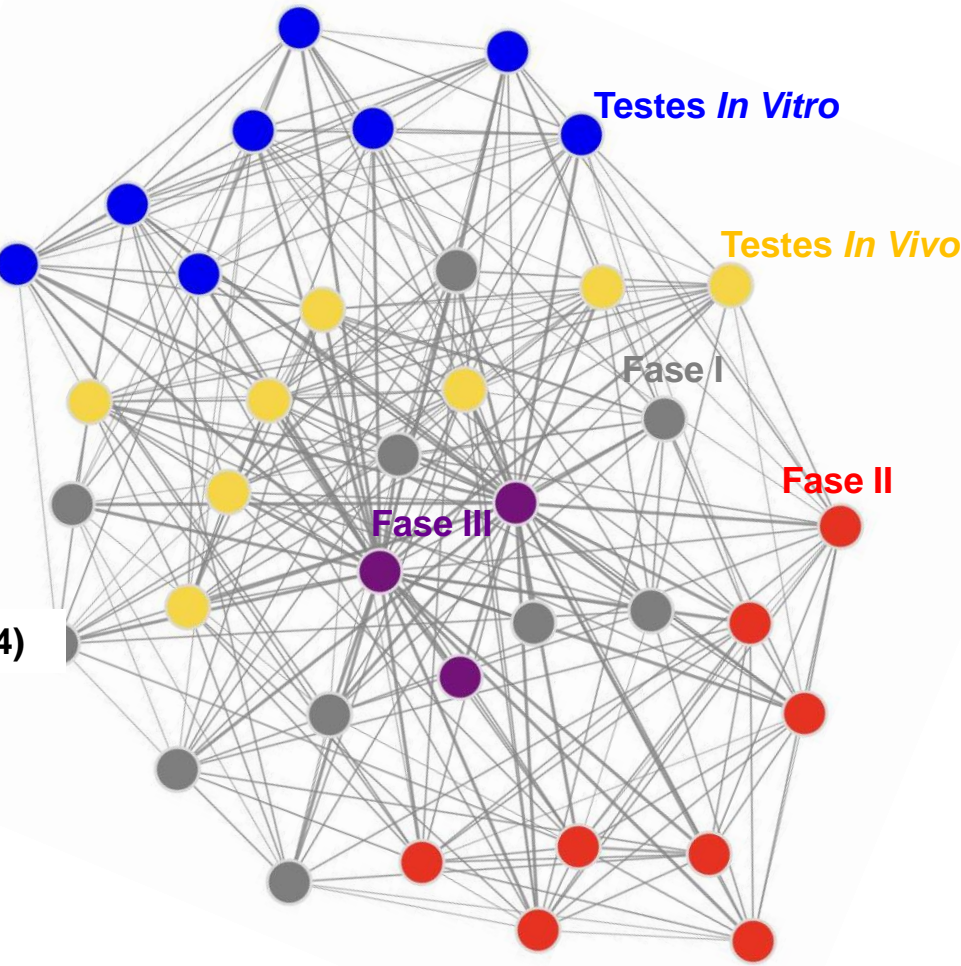
Seleção de Alvos do SARS-CoV-2 (Etapa 2)



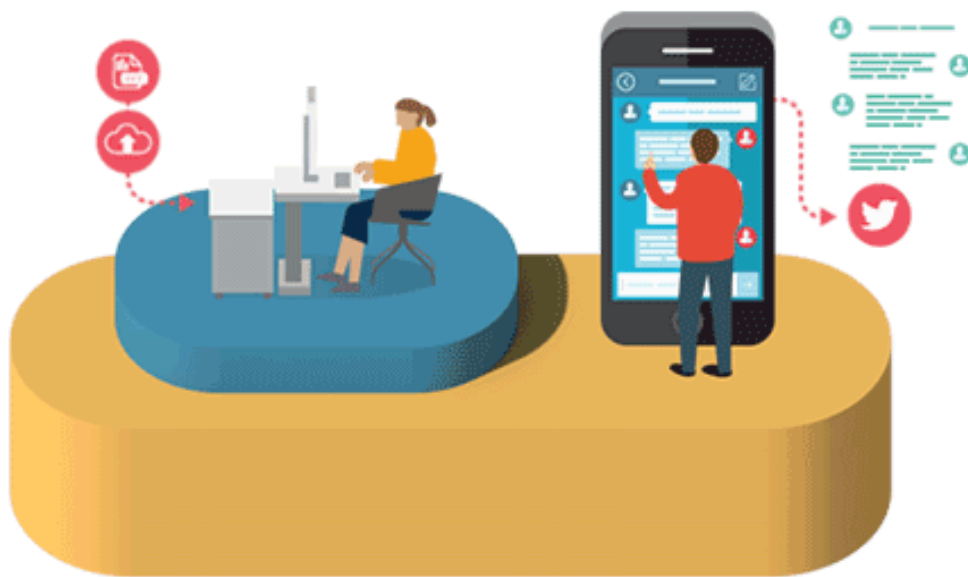
Busca Virtual (Etapa 4)



Rede de Laboratórios para Estudos da Covid-19 (Etapa 5)



Elaboração de Modelos de Inteligência Artificial (Etapa 3)



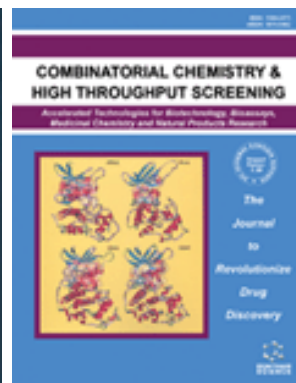
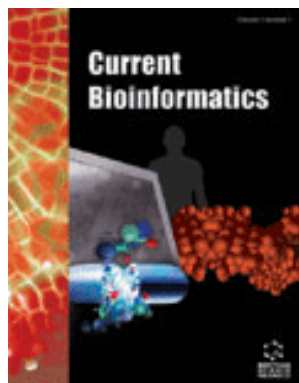
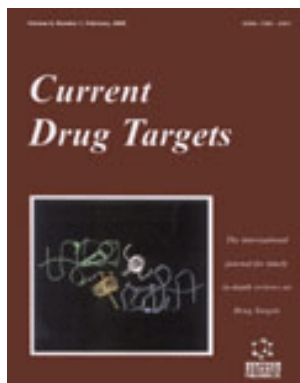
- 1) Na aplicação de inteligência artificial para a descoberta de fármacos contra o SARS-CoV-2, quais etapas não são 100 % computacionais?
- 2) As moléculas identificadas na busca virtual já podem ser consideradas fármacos? Justifique a sua resposta.





Prof. Azevedo is Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) of the Current Drug Targets, section editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) of the Current Medicinal Chemistry, section editor (Combinatorial/Medicinal Chemistry) for the Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, member of the editorial board of Current Bioinformatics, and editor of Docking Screens for Drug Discovery (Methods of Molecular Biology)(Springer Nature). He is also member of the editorial board of PeerJ, PeerJ Physical Chemistry, Organic & Medicinal Chemistry International Journal, and section editor in chief (Bioinformatics) of the Bioengineering International. He graduated in Physics (BSc in Physics) from the University of São Paulo (USP) in 1990. He completed a Master Degree in Applied Physics also from the USP (1992), working under the supervision of Prof. Yvonne P. Mascarenhas, the founder of crystallography in Brazil. His dissertation was about X-ray crystallography applied to organometallics compounds (De Azevedo Jr. et al., 1995). During his PhD, he worked under the supervision of Prof. Sung-Hou Kim (University of California, Berkeley), on a split Ph.D. program with a fellowship from Brazilian Research Council (CNPq)(1993-1996). His PhD was about the crystallographic structure of CDK2 (De Azevedo Jr. et al., 1996). His current position is coordinator of the Structural Biochemistry Laboratory at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). His research interests are interdisciplinary with two major emphases: molecular simulations and protein-ligand interactions. He published over 190 scientific papers about protein structures and computer models to assess intermolecular interactions involving biomolecules and potential ligands (H-index: 37, RG Index > 41.0). These publications have over 4900 citations in the Web of Science (Publons h-index: 37), more than 5600 citations in the Scopus (h-index: 41), and over 7100 citations in the Google Scholar (h-index: 44).

**PROUD**  
to be  
a **Springer Author**  
Read a free  
preview!



<https://www.facebook.com/azevedolab.net/>

The screenshot shows the Facebook profile page for 'azevedolab.net'. At the top, there is a navigation bar with the Facebook logo and login fields for 'Email ou telefone' and 'Senha', with an 'Entrar' button and a link for 'Esqueceu a conta?'. Below the navigation bar is a left sidebar with menu items: 'Página inicial', 'Sobre', 'Fotos', 'Website', 'Vídeos', 'Publicações', and 'Comunidade'. The main content area features a 'Fotos' section with a large schematic flowchart titled 'Schematic Flowchart for Application of Bioinformatics Tools to Discover Drugs Against COVID-19'. The flowchart details a process starting from 'Protein Structures of SARS-CoV-2' and 'Selection of Targets of SARS-CoV-2', moving through 'Machine Learning' (involving IC50 and 3D Structures), 'Molecular Docking', 'Virtual Screening', and 'Selection of the Best Hits (Potential New Drugs Against COVID-19)'. It also mentions 'Protein-Ligand Binding Affinity Databases' and 'ZINC Database'. Below the flowchart are three smaller images: a book cover for 'TOP DOWNLOADED PAPER 2019-2019' by Walter Filgueira de Azevedo, Jr., a book cover for 'CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN', and a movie poster for 'ALIEN'. To the right of the main content, there are sections for 'Azevedolab' (Ciência, tecnologia e engenharia em Porto Alegre, Rio Grande do Sul), 'Comunidade' (97 pessoas curtiram isso, 97 pessoas estão seguindo isso), and 'Sobre' (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) (5,61 km), 90619-900 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Como chegar, +55-53535555, azevedolab.net, Ciência, tecnologia e engenharia).

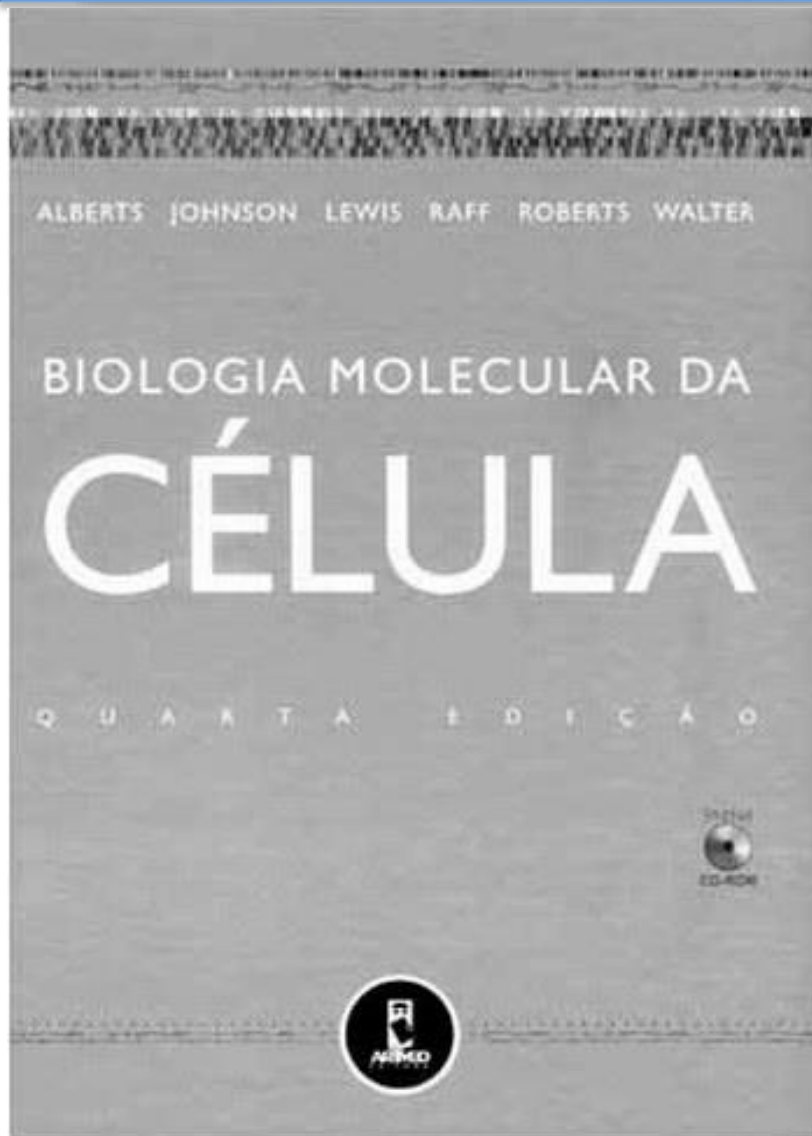
Waiting for static.xx.fbcdn.net...



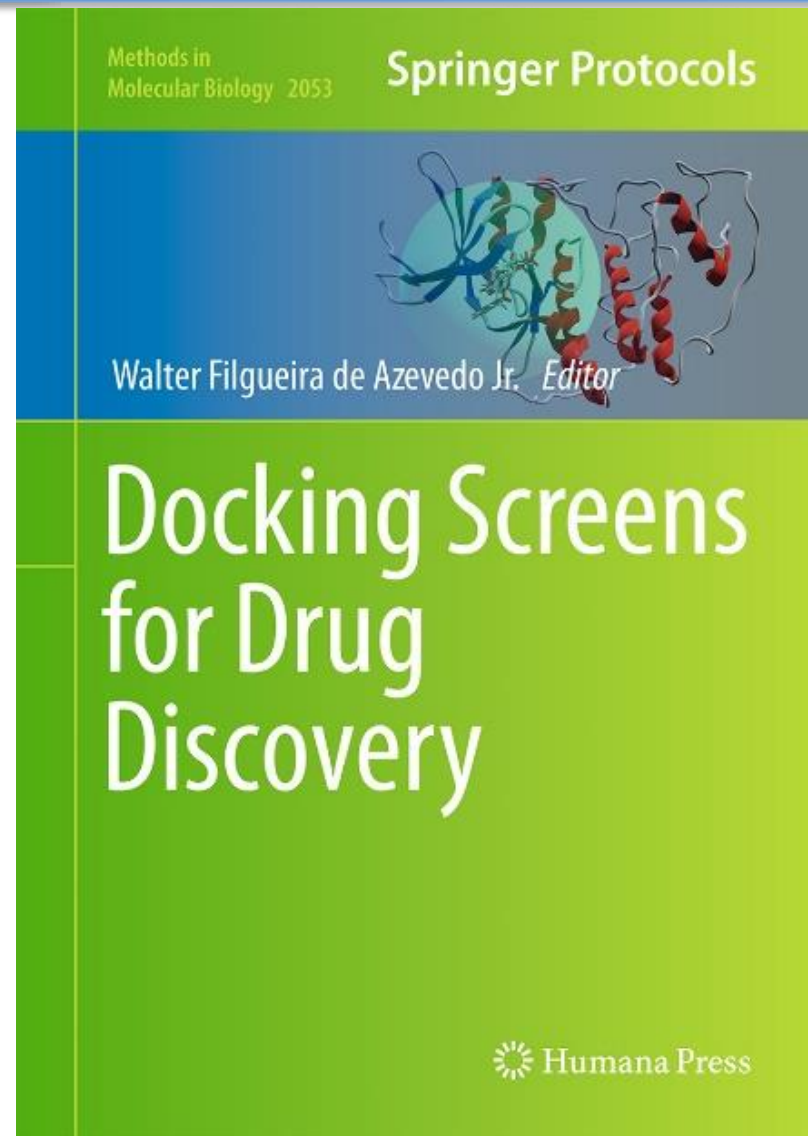
da Silva AD, Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Taba: A Tool to Analyze the Binding Affinity. *J Comput Chem.* 2020;41(1):69-73. doi:10.1002/jcc.26048

Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. SAnDReS: A Computational Tool for Docking. *Methods Mol Biol.* 2019;2053:51-65. doi:10.1007/978-1-4939-9752-7\_4

Xavier MM, Heck GS, Avila MB, et al. SAnDReS a Computational Tool for Statistical Analysis of Docking Results and Development of Scoring Functions. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2016;19(10):801-812. doi:10.2174/1386207319666160927111347



ALBERTS, B. *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 4a edição. Porto Alegre: Artmed editora, Porto Alegre, 2004.



FILGUEIRA DE AZEVEDO, W. Jr. (Editor) **Docking Screens for Drug Discovery**. **Methods in Molecular Biology**. Vol. 12 2053. Springer Science+Business Media, 2019.