

**Jorge González Aguilera  
Alan Mario Zuffo  
(Organizadores)**

# **Ciências Exatas e da Terra e a Dimensão Adquirida através da Evolução Tecnológica 4**



**Jorge González Aguilera**

**Alan Mario Zuffo**

(Organizadores)

# Ciências Exatas e da Terra e a Dimensão Adquirida através da Evolução Tecnológica 4

Atena Editora  
2019

2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Executiva: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Karine de Lima  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

#### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
C569	Ciências exatas e da terra e a dimensão adquirida através da evolução tecnológica 4 [recurso eletrônico] / Organizadores Jorge González Aguilera, Alan Mario Zuffo. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Ciências Exatas e da Terra e a Dimensão Adquirida Através da Evolução Tecnológica; v. 4)  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-475-7 DOI 10.22533/at.ed.757191107  1. Ciências exatas e da terra – Pesquisa – Brasil. 2. Tecnologia. I. Aguilera, Jorge González. II. Zuffo, Alan Mario  CDD 509.81
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

A obra “*Ciências Exatas e da Terra e a Dimensão Adquirida através da Evolução Tecnológica vol. 4*” aborda uma publicação da Atena Editora, apresenta, em seus 22 capítulos, conhecimentos tecnológicos e aplicados as Ciências Exatas e da Terra.

Este volume dedicado à Ciência Exatas e da Terra traz uma variedade de artigos que mostram a evolução tecnológica que vem acontecendo nestas duas ciências, e como isso tem impactado a vários setores produtivos e de pesquisas. São abordados temas relacionados com a produção de conhecimento na área da matemática, química do solo, computação, geoprocessamento de dados, biodigestores, educação ambiental, manejo da água, entre outros temas. Estas aplicações visam contribuir no aumento do conhecimento gerado por instituições públicas e privadas no país.

Aos autores dos diversos capítulos, pela dedicação e esforços sem limites, que viabilizaram esta obra que retrata os recentes avanços científicos e tecnológicos nas Ciências Exatas e da Terra, os agradecimentos dos Organizadores e da Atena Editora.

Por fim, esperamos que este livro possa colaborar e instigar mais estudantes e pesquisadores na constante busca de novas tecnologias para a área da Física, Matemática, e na Agronomia e, assim, contribuir na procura de novas pesquisas e tecnologias que possam solucionar os problemas que enfrentamos no dia a dia.

Jorge González Aguilera  
Alan Mario Zuffo

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
ANÁLISIS DE LAS CÉLULAS DE CARCINOMA DE CÁNCER DE MAMARIA EN PERRO DESPUÉS DE LA IRRADIACIÓN CON EQUIPO DE COBALTO	
Paula de Sanctis Brunno Felipe Ramos Caetano Luis Maurício Montoya Flórez Valéria Barbosa de Souza Luís Fernando Barbisan Marco Antônio Rodrigues Fernandes Ramon Kaneno Rogério Antônio de Oliveira Willian Fernando Zambuzzi Noeme Sousa Rocha	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911071</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>15</b>
AVALIAÇÃO COMPUTACIONAL DE INTERAÇÕES ENTRE AS PROTEÍNAS M E M2-1 DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HUMANO (HRSV) E RIBAVIRINA	
Ernesto Tavares Neto Leandro Cristante de Oliveira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911072</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>23</b>
ENCAPSULAMENTO DE NANOPARTÍCULAS FERROMAGNÉTICAS EM MATRIZ EPOXÍDICA PARA O TRATAMENTO DE HEPATOCARCINOMA	
Bruno de Vasconcellos Averaldo Hangai Alexandre Zirpoli Simões	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911073</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>38</b>
ESTUDO QUÍMICO DO EXTRATO CLOROFÓRMICO DAS FOLHAS DA <i>Annona muricata</i> L.	
Maria Luiza da Silva Pereira Karoline Pereira Ribeiro	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911074</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>48</b>
MÉTODO SIMPLIFICADO PARA CALCULAR A ROTAÇÃO DO SOL	
Matheus Leal Castanheira Dietmar Willian Foryta	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911075</b>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>55</b>
MONITORAMENTO AMBIENTAL DOS FOCOS DE QUEIMADAS NO ESTADO DE ALAGOAS PARA OS ANOS DE 2015 E 2016	
Esdras de Lima Andrade Whendel Cezar Silva de Couto Daniel Nivaldo da Conceição Alex Nazário Silva Oliveira Elizangela Lima de Oliveira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911076</b>	

<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>64</b>
MONITORAMENTO DE IMPACTOS AMBIENTAIS PÓS-IMPLANTAÇÃO DE ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTOS SANITÁRIOS E AÇÕES CORRELATAS DO ÓRGÃO AMBIENTAL FISCALIZADOR	
Poliana Arruda Fajardo	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911077</b>	
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	<b>74</b>
OSCILADOR HARMÔNICO: MODELO PARA A DESCRIÇÃO DE SISTEMAS FÍSICOS EM EQUILÍBRIO ESTÁVEL SOFRENDO PEQUENAS OSCILAÇÕES	
Pedro Henrique Ferreira de Oliveira João Philipe Macedo Braga	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911078</b>	
<b>CAPÍTULO 9</b> .....	<b>86</b>
PALAVRAS CRUZADAS: UMA FERRAMENTA LÚDICA NO ENSINO DE MATEMÁTICA E DAS CIÊNCIAS DA NATUREZA	
Osmar Luís Nascimento Gotardi Andréa Martini Ribeiro Fernanda Marchiori Grave Letícia Cristiane Malakowski Heck Mario Victor Vilas Boas	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7571911079</b>	
<b>CAPÍTULO 10</b> .....	<b>102</b>
QUANTIFICAÇÃO DE P-FENILENODIAMINA (PPD) EM FORMULAÇÃO DE CORANTE PERMANENTE DE CABELO	
Maria Letícia Mendes Soares Thamiris Costa dos Santos Carolina Venturini Uliana Mariele Mucio Pedroso Hideko Yamanaka	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110710</b>	
<b>CAPÍTULO 11</b> .....	<b>111</b>
RESISTÊNCIA AO CISALHAMENTO DIRETO DO POLIESTIRENO EXPANDIDO (EPS)	
Mariana Basolli Borsatto Beatriz Garcia Silva Paulo César Lodi Rogério Custódio Azevedo Souza Bruna Rafaela Malaghini Caio Henrique Buranello dos Santos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110711</b>	

<b>CAPÍTULO 12</b> .....	<b>121</b>
SAÚDE E SEGURANÇA DO TRABALHO PARA O DESENVOLVIMENTO SEGURO DE BIOPROCESSOS	
Milson dos Santos Barbosa Lays Carvalho De Almeida Isabelle Maria Duarte Gonzaga Aline Resende Dória Luma Mirely Souza Brandão Isabela Nascimento Souza Débora da Silva Vilar Juliana Lisboa Santana Priscilla Sayonara de Sousa Brandão	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110712</b>	
<b>CAPÍTULO 13</b> .....	<b>129</b>
SÍNTESE DOS NÍVEIS INTERPRETANTES DAS ESTAÇÕES DO ANO APRESENTADOS POR FUTUROS PROFESSORES DE CIÊNCIAS	
Daniel Trevisan Sanzovo Carlos Eduardo Laburú	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110713</b>	
<b>CAPÍTULO 14</b> .....	<b>140</b>
SISTEMA DE CONTROLE EMPREGANDO TECNOLOGIA RFID	
Felipe de Carvalho Forti Alexandre César Rodrigues da Silva	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110714</b>	
<b>CAPÍTULO 15</b> .....	<b>150</b>
TÉCNICAS DE MEDIÇÃO BASEADAS NA FUNÇÃO DE RESPOSTA EM FREQUÊNCIA PARA DETECÇÃO DE DANO BASEADA NA IMPEDÂNCIA ELETROMECAÂNICA	
Guilherme Silva Bergamim Caio Henrique Rodrigues	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110715</b>	
<b>CAPÍTULO 16</b> .....	<b>164</b>
TÉCNICAS DE SENSORIAMENTO REMOTO APLICADAS À MINERAÇÃO NA REGIÃO SEMIÁRIDA DO SERIDÓ POTIGUAR	
Paulo Sérgio de Rezende Nascimento	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110716</b>	
<b>CAPÍTULO 17</b> .....	<b>180</b>
UM ESTUDO SOBRE ANÉIS LOCAIS	
Brendol Alves Oliveira Gomes Eliris Cristina Rizzioli	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110717</b>	
<b>CAPÍTULO 18</b> .....	<b>192</b>
UMA VISÃO GERAL DE FRAMEWORKS PHP POPULARES PARA PROGRAMAÇÃO WEB	
Lilian N A Lazzarin Leandro do Nascimento dos Anjos João Florentino da Silva Junior	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110718</b>	

<b>CAPÍTULO 19</b> .....	<b>202</b>
UM PANORAMA DA QUALIDADE DA INTERNET BANDA LARGA NA REGIÃO DO MATO GRANDE	
Igor Augusto De Carvalho Alves	
Hellen Adélia Oliveira Da Cruz	
Maria De Lourdes Assunção Soares Dantas Fonseca	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110719</b>	
<b>CAPÍTULO 20</b> .....	<b>216</b>
USO DE SUPPORT VECTOR MACHINE EM AMBIENTE SUBTERRÂNEO: APLICAÇÃO EM POÇO DE MONITORAMENTO PARA REGRESSÃO DE DADOS DE NÍVEL DE ÁGUA	
Thiago Boeno Patricio Luiz	
Guilherme de Freitas Gaiardo	
José Luiz Silvério da Silva	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110720</b>	
<b>CAPÍTULO 21</b> .....	<b>229</b>
UTILIZAÇÃO DA DIFRAÇÃO DE RAIOS X NA CARACTERIZAÇÃO DO HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR (HDL) MG/AL E SEU EFEITO MEMÓRIA	
Victor De Aguiar Pedott	
Elton Luis Hillesheim	
Iemedelais Bordin	
Rogério Marcos Dallago	
Marcelo Luís Mignoni	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110721</b>	
<b>CAPÍTULO 22</b> .....	<b>237</b>
UTILIZAÇÃO DE SIMULAÇÕES NUMÉRICAS PARA ESTUDO DE ONDAS OCEÂNICAS	
Matheus José de Deus	
Mateus das Neves Gomes	
<b>DOI 10.22533/at.ed.75719110722</b>	
<b>SOBRE OS ORGANIZADORES</b> .....	<b>242</b>

## AVALIAÇÃO COMPUTACIONAL DE INTERAÇÕES ENTRE AS PROTEÍNAS M E M2-1 DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HUMANO (HRSV) E RIBAVIRINA

### Ernesto Tavares Neto

Departamento de Física-Instituto de Biociências,  
Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual  
Paulista-UNESP, São José do Rio Preto-SP

### Leandro Cristante de Oliveira

Departamento de Física-Instituto de Biociências,  
Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual  
Paulista-UNESP, São José do Rio Preto-SP

**RESUMO:** A abordagem computacional utilizada neste trabalho envolve simulações de *docking* e dinâmica molecular para caracterizar interações entre as proteínas M e M2-1 do hRSV. Essas proteínas estão relacionadas diretamente com o processo de infecção do vírus sincicial respiratório humano (no inglês *human respiratory syncytial virus*, hRSV), agente causador de infecções do trato respiratório em cerca de 12 milhões de pessoas a cada ano em diversos países, atacando principalmente crianças e idosos. Foram avaliadas interações envolvendo o composto Ribavirina e a proteína M, num processo de busca que partiu da análise das 1500 orientações possíveis para cada uma das 500 conformações geradas (um total de 750.000 estruturas avaliadas) por meio do software UCSF Dock, usando para tal o critério de mais baixa energia. Após a seleção do mais provável candidato, simulações de dinâmica molecular foram realizadas, sugerindo que este

composto interage com a interface do dímero da proteína M e que o mesmo permanece estável nesta região, possibilitando a desestabilização da forma dimerica e, com isso, interferindo na ação desta proteína. Por fim, as interações para o complexo M/M2-1 em suas formas monoméricas foram avaliadas, onde gerou-se 2000 complexos com o programa zDock, dentre os quais foi selecionado o arranjo de menor energia. Esses resultados sugerem que a presença da molécula de Ribavirina influencia na interação entre as proteínas M e M2-1, podendo desestabilizar este complexo, crucial durante o ciclo de infecção por hRSV, sugerindo assim seu emprego em possíveis tratamentos com o objetivo de inibir ou prevenir a infecção viral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Docking e Dinâmica molecular, hRSV, Proteínas M e M2-1, Ribavirina.

### COMPUTATIONAL EVALUATION OF INTERACTIONS BETWEEN M AND M2-1 PROTEINS OF HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (HRSV) AND RIBAVIRIN

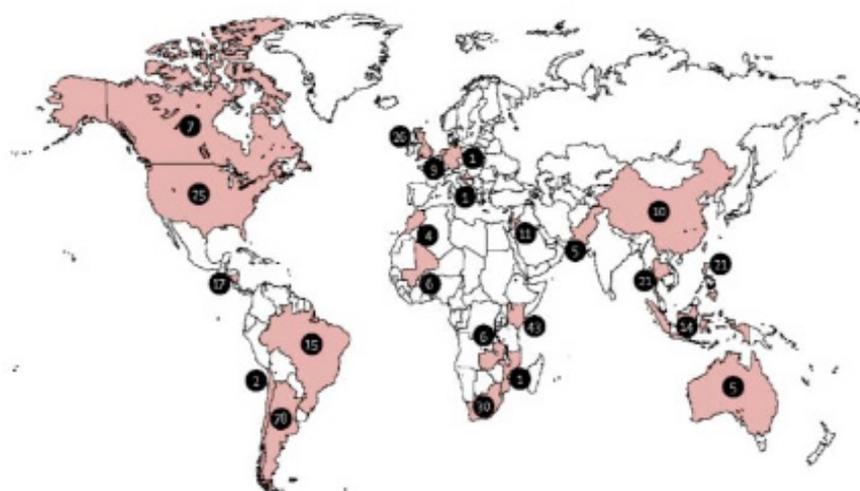
**ABSTRACT:** The computational approach used in this work involves docking and molecular dynamics simulations to characterize interactions between M and M2-1 proteins of hRSV. These proteins are directly related to the

process of infection by human respiratory syncytial virus (hRSV), a causative agent of respiratory tract infections in about 12 million people each year in several countries, mainly targeting children and the elderly. It was evaluated the interactions involving the compound Ribavirin and the M protein, in a search process that started from the analysis of the 1500 possible orientations for each of the 500 generated conformations (a total of 750,000 structures evaluated) through the software UCSF Dock, using the criterion of lower energy. Following the selection of the most likely candidate, molecular dynamics simulations were performed, suggesting that this compound interacts with the M protein dimer interface and that it remains stable in this region, allowing the destabilization of the dimeric form and, thus, interfering in the action of this protein. Finally, the interactions for the M/M2-1 complex in its monomeric forms were evaluated, where 2000 complexes were generated with the zDock program, among which the least energy arrangement was selected. These results suggest that the presence of the Ribavirin molecule influences the interaction between the M and M2-1 proteins, which may destabilize this complex, crucial during the cycle of infection by hRSV, thus suggesting its use in possible treatments with the aim of inhibiting or preventing the viral infection.

**KEYWORDS:** Molecular Docking and Dynamics, hRSV, M and M2-1 Proteins, Ribavirin.

## 1 | INTRODUÇÃO

No mundo, cerca de 12 milhões de pessoas anualmente sofrem de infecções do trato respiratório causadas pelo vírus sincicial respiratório humano (hRSV) em diversos países, agravando os casos de bronquiolite e pneumonia, principalmente em crianças e idosos. As regiões mais afetadas podem ser identificadas na Figura 01.

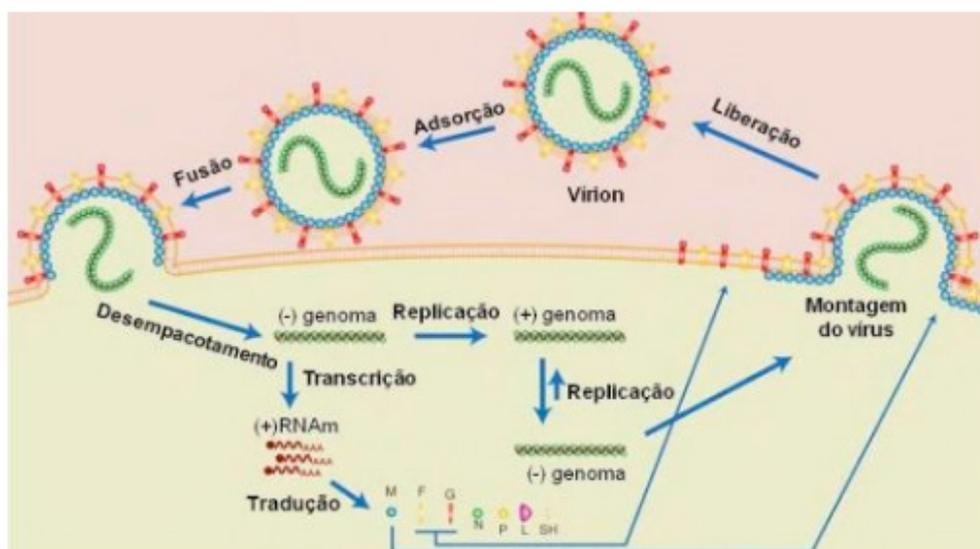


**Figura 01. Casos de morte causadas pelo hRSV no mundo.** Figura extraída de (Nair, H. et al. *Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis.* (2010). *Lancet.* 375(9725):1545-55).

Um dos fatores que contribuem para o sucesso na replicação viral é a presença

da proteína M (proteína de matriz), que desempenha papel fundamental na montagem e liberação do vírus, sendo sua forma dimérica indicada como ativa<sup>3</sup>.

A proteína M faz parte da estrutura interna da partícula viral, além de apresentar um domínio hidrofóbico em sua porção C-terminal, que pode mediar interações com a membrana (Collins, et al., 2001). A interação da proteína M com os corpos de inclusão, formados essencialmente pelo genoma viral e as proteínas N, P, L e M2-1, é mediada pela interação da sua extremidade N-terminal com a proteína M2-1 (Li, et al., 2008).



**Figura 02. Ciclo de infecção do hRSV.** Ao se aproximar da célula hospedeira, a proteína G ancora nos receptores e a proteína F promove a fusão do vírus com a célula. Há o desempacotamento com a liberação do gene viral. O genoma com sentido negativo é replicado para genoma com sentido positivo e são transcritos os RNAs e a tradução das proteínas. Então, a proteína M junto à M2-1 promove a formação do capsídeo e há a liberação de novas partículas virais. Figura extraída de (Teixeira, T.S.P., Souza, F.P. Caracterização biofísica da interação entre a proteína M2-1 do Vírus Sincicial Respiratório Humano (HRSV) com quercetina. Biblioteca do IBILCE – São José do Rio Preto – Unesp. São José do Rio Preto, 2016).

Na figura 02, está apresentado o ciclo de infecção do hRSV, explicitando a importância da proteína M durante este processo. O estudo das interações envolvendo a proteína M e o composto Ribavirina possibilita o entendimento dos mecanismos de ação mencionados, sendo um importante candidato para o desenho racional de novos fármacos que possam auxiliar no tratamento de infecções causadas por hRSV.

## 2 | OBJETIVOS

Relatos presentes na literatura acadêmica sugerem que a presença da proteína de matriz é um dos elementos cruciais no sucesso da replicação viral, desempenhando a função de promover a transcrição viral por desencadear a montagem e liberação do vírus, associando o nucleocapsídeo com as glicoproteínas do envelope do hRSV, que é ativa na sua forma dimérica. Esta associação se dá por meio da porção N-terminal da proteína M com a proteína M2-1.

Deste modo, a identificação de interações envolvendo o composto Ribavirina motivou a realização do presente estudo, com o intuito de propor avanços contra a ação da hRSV, utilizando a proteína M como alvo e o uso dos métodos computacionais de *docking* e simulações de dinâmica molecular.

### 3 | MATERIAIS E MÉTODOS

A molécula de Ribavirina foi construída tridimensionalmente utilizando o editor de moléculas Avogadro ([avogadro.cc](http://avogadro.cc)). A preparação das macromoléculas (receptor e ligante), cálculos de *docking* e dinâmica molecular foram realizadas usando os programas UCSF Chimera v1.10.2 (Pettersen 2004), UCSF DOCK6 (Graves 2008) e GROMACS com o campo de força CHARMM27, respectivamente.

No *docking* proteína-ligante, o parâmetro Grid Score, descrito pela equação (1), descreve interações de Van der Waals (atração e repulsão) e interações Coulombianas, sendo a forma mais simples empregada para o cálculo da energia de interação do complexo receptor-ligante.

$$E = \sum_{i=1}^{\text{ligante}} \sum_{j=1}^{\text{receptor}} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^a} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^b} + 332,0 \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \right)$$

(1)

onde  $i$  e  $j$  formam o par de átomos em que a energia está sendo calculada e  $A_{ij}$  e  $B_{ij}$  os valores dos raios de Van der Waals do par;  $a$  e  $b$  definidos pelos valores padrão 12 e 6,  $q$  e  $r$  são a carga e o raio de cada átomo, respectivamente;  $D$  é a constante dielétrica do meio e 332,0 é um fator de conversão para Kcal/mol.

Em seguida, foi a energia de cada uma das conformações obtidas foi recalculada empregando a função Amber Score, permite assim reclassificá-las pelo campo de força do AMBER<sup>6</sup>. Ao longo deste processo são realizados cálculos de minimização, sendo a energia final dada por:

$$E_{\text{ligação}} = E_{\text{complexo}} - (E_{\text{receptor}} + E_{\text{ligante}})$$

(2)

onde  $E_{\text{complexo}}$ ,  $E_{\text{receptor}}$  e  $E_{\text{ligante}}$  são respectivamente as energias internas do complexo, receptor e ligante, quando solvatados. O cálculo de cada uma dessas três energias usa o mesmo protocolo: minimização com um método de gradiente conjugado, seguido da simulação de MD (dinâmica molecular com temperatura constante) e uma última minimização para avaliação de energia.

O grupo de conformações com as menores energias de interação são selecionados e submetidos a simulações de dinâmica molecular. Ao longo da simulação

o critério de energia é novamente empregado, sendo este desta vez determinado pelo campo de força CHARMM27, o que permite a seleção dos melhores candidatos que então passam novamente pelo processo de *docking*.

O parâmetro RMSD (no inglês *Root Mean Square Deviation*) é empregado como coordenada de reação, ou seja, permitindo a avaliação de mudanças estruturas do complexo, afim de avaliar a estabilidade do ligante na cavidade proteica. O RMSD é definido pela equação:

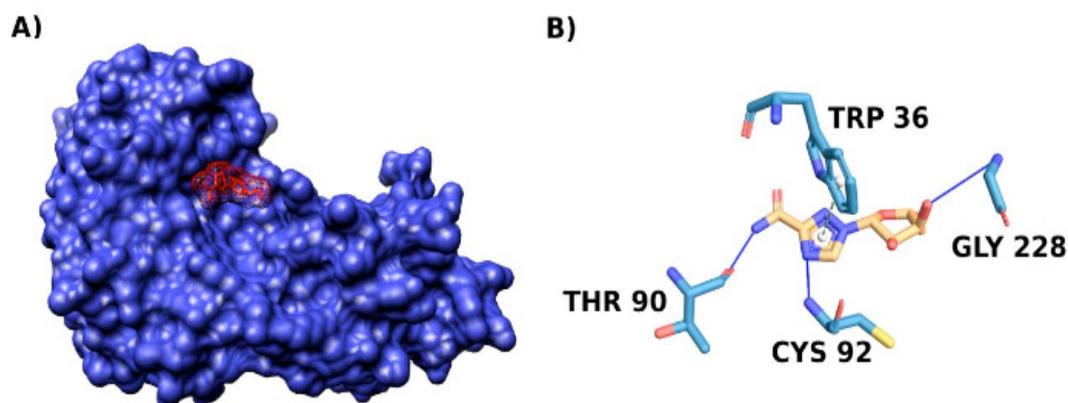
$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [(x_f - x_i)^2 + (y_f - y_i)^2 + (z_f - z_i)^2]}$$

(3)

Por fim, o programa Zdock é utilizado para caracterizar as interações proteína-proteína, permitindo avaliar exaustivamente os possíveis modos de ligação. O Zdock realiza uma busca no espaço de conformações por meio de mudanças translacionais e rotacionais entre as duas proteínas. Assim, uma classificação de cada configuração obtida é fornecida por meio da sua função de pontuação<sup>1, 9, 10</sup>. De maneira geral, o Zdock faz a varredura do ligante (proteína de menor volume) por todo o espaço conformacional da superfície do receptor (proteína de maior volume), selecionando as orientações do ligante (dentro os 2000 complexos gerados) que apresentem as menores energias de ligação.

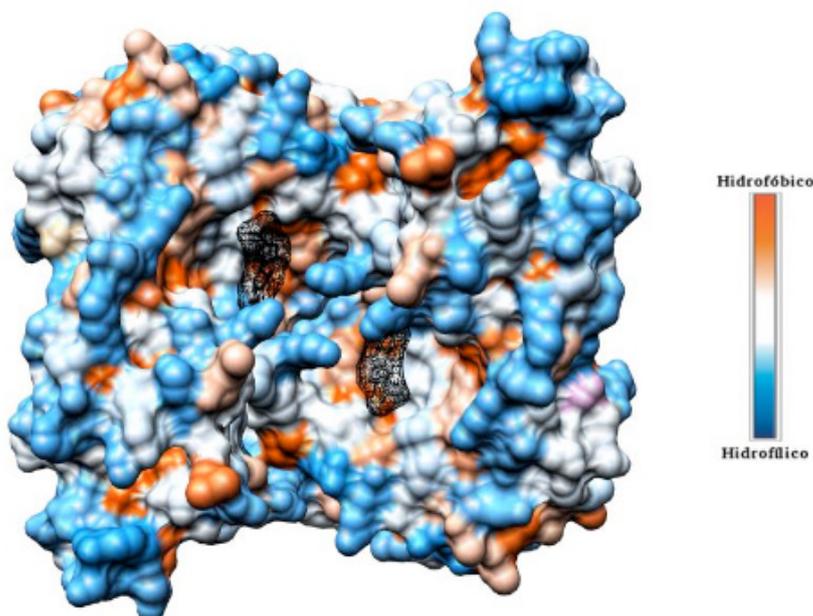
#### 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O programa UCSF Dock gerou 1500 conformações, onde estas apresentaram os menores valores do Amber Score dentre as 500 orientações geradas (um total de 750.000 cálculos). O melhor resultado seguindo todos os passos da metodologia de seleção proposta para a interação entre a proteína M e o composto Ribavirina, estão apresentados na figura 03.



**Figura 03. Avaliação da interações entre a Ribavirina e Proteína M.** A) Representação da superfície molecular da proteína M (em azul) e da molécula de Ribavirina (em vermelho) encaixada no sítio de ligação. O composto analisado apresenta uma energia de ligação de -12.8 kJ/mol, calculada por meio do parâmetro Amber Score. B) Mapa de interações obtido pelo webserver Plip (<https://projects.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/>), explicitando os resíduos envolvidos. A interação é estabelecida por três ligações de hidrogênio (resíduos Thr-90, Cys-92 e Gly-228) e uma ligação do tipo  $\pi$ -stacking envolvendo o resíduo Trp-36.

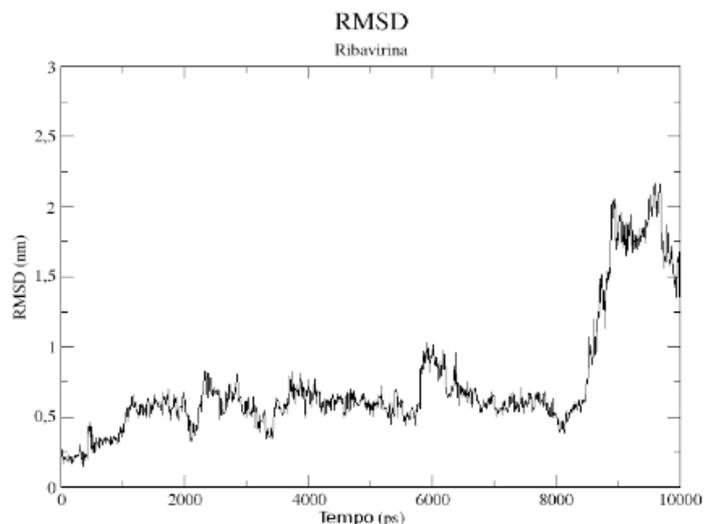
A Figura 04 mostra um alinhamento realizado pelo UCSF Chimera entre a estrutura obtida pelas simulações de *docking* e a estrutura dimérica da proteína M (PDB ID: 4v23).



**Figura 04. Alinhamento entre a estrutura dimérica da proteína M e o complexo proteína-ligante formado, colorida de acordo com a hidrofobicidade da superfície.** À direita da figura está apresentada uma escala de coloração, sendo do azul (hidrofílico) ao laranja (hidrofóbico). O composto Ribavirina, encaixado no sítio de ligação da proteína M, tem sua representação por superfície molecular na cor preta.

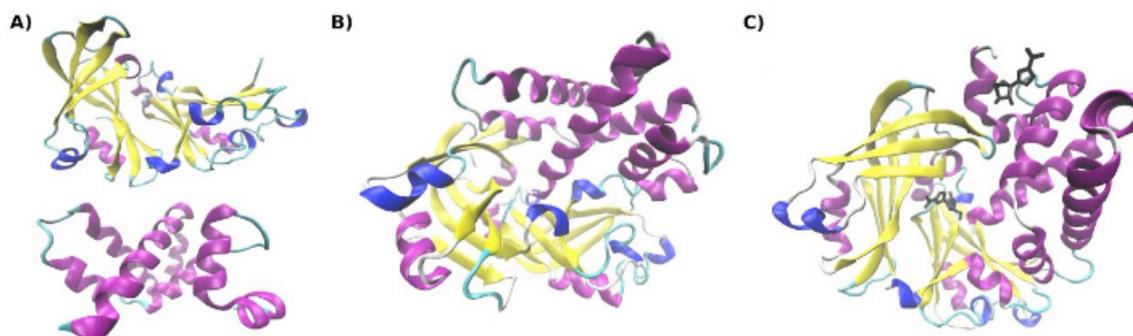
A figura acima permite identificar que a região em que a interação proteína-ligante ocorre encontra-se na interface de conexão entre as estruturas monoméricas da proteína M que forma o dímero.

Após o *docking*, o complexo formado foi submetido a um tempo total de 10ns de dinâmica molecular. A figura 05 apresenta o gráfico de RMSD, calculado de acordo com a equação 3, durante a simulação de 10ns de dinâmica molecular. Por meio desta figura, verifica-se a estabilidade do composto avaliado durante os primeiros 8ns de simulação. Entende-se estabilidade como a permanência do ligante no sítio de ligação.



**Figura 05. Cálculo do RMSD para a molécula de Ribavirina durante a simulação de 10ns.** O composto avaliado apresenta estabilidade no sítio de ligação da proteína M durante grande parte da simulação.

No contexto de que a proteína M necessita da presença da proteína M2-1 para promover a formação do capsídeo e liberação de novas partículas virais, simulações de *docking* foram realizadas com e sem a adição da molécula de Ribavirina, conforme apresentado na Figura 06.



**Figura 06. Representação das estruturas cristalográficas das proteínas M (PDB ID: 4v23) e M2-1 (PDB ID: 4c3B) e os respectivos complexos formados, coloridos de acordo com suas estruturas secundárias.** As cores amarelo, roxo e azul representam as folhas- $\beta$ ,  $\alpha$ -hélices e *random coils*, respectivamente. A figura apresenta A) as estruturas cristalográficas das proteínas M e M2-1 e os complexos formados B) com e C) sem a presença do composto Ribavirina.

A figura 06 mostra que na presença da molécula de Ribavirina há uma alteração na região de interação (interface) entre as proteínas.

## 5 | CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que o composto avaliado interage com a interface do dímero da proteína M. Baseando-se no tempo de simulação é possível afirmar que o ligante permanece estável nesta região, indicando que esta interação pode

desestabilizar o processo de dimerização da proteína M, que é crucial para o vírus durante o ciclo de infecção.

Na avaliação de interações entre as proteínas M e M2-1, verificou-se que a presença da molécula de Ribavirina pode alterar a região de interação. Deste modo, este composto é um possível candidato a desestabilizar o complexo formado e, com isso, inibir a infecção viral por hRSV. Vale ressaltar que a energia de interação encontrada para o complexo é razoável, todavia exige validações experimentais. Ainda assim, o estudo representa um avanço na busca interagentes que possam servir de molde para o desenho racional de macromoléculas com uma maior interação, funcionando assim propriamente como fármacos.

## REFERÊNCIAS

Chen R, Weng Z. **Docking unbound proteins using shape complementarity, desolvation, and electrostatics**. Proteins. 2002. 47: 281–294.

Collins PL, McIntosh, K, Chanock, R M. **Respiratory syncytial virus**. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Strauss SE, editors. Fields Virology. 4 rd ed. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers; 2001.

Förster, A; Maertens, GN; et al. **Dimerization of Matrix Protein Is Required for Budding of Respiratory Syncytial Virus**. Journal of Virology. 2015, vol 89.

Ghildyal R, Baulch-Brown C, Mills J, Meanger J. **The matrix protein of Human respiratory syncytial virus localises to the nucleus of infected cells and inhibits transcription**. Arch Virol. 2003 Jul; 148 :1419-29.

Ghildyal R, Mills J, Murray M, Vardaxis N, Meanger J. **Respiratory syncytial virus matrix protein associates with nucleocapsids in infected cells**. J Gen Virol. 2002 Apr; 83(Pt 4):753-7.

Graves AP, Shivakumar DM, Boyce SE.; et al. (2008). **Rescoring Docking Hit Lists for Model Cavity Sites: Predictions and Experimental Testing**. J.Mol. Biol. 377, 914-934.

Li D, Jans DA, Bardin PG, Meanger J, Mills J, Ghildyal R. **Association of respiratory syncytial virus M protein with viral nucleocapsids is mediated by the M2-1 protein**. J Virol. 2008 Sep; 82: 8863-70.

Pettersen, EF, Goddard, TD, Huang, CC, Couch, GS, Greenblatt, DM, Meng, EC, and Ferrin, TE. (2004). **UCSF Chimera - A Visualization System for Exploratory Research and Analysis**. J. Comput. Chem.25(13):1605-1612.

Pierce BG, Hourai Y, Weng Z. **Accelerating Protein Docking in ZDOCK Using an Advanced 3D Convolution Library**. PloS One. 2011. 6: e24657.

Pierce BG, Wiehe K, Hwang H, Kim BH, Vreven T, Weng Z. **ZDOCK Server: Interactive Docking Prediction of Protein-Protein Complexes and Symmetric Multimers**. Bioinformatics. 2014. 30: 1771-3.

## **SOBRE OS ORGANIZADORES**

**Jorge González Aguilera:** Engenheiro Agrônomo (Instituto Superior de Ciências Agrícolas de Bayamo (ISCA-B) hoje Universidad de Granma (UG)), Especialista em Biotecnologia pela Universidad de Oriente (UO), CUBA (2002), Mestre em Fitotecnia (UFV/2007) e Doutorado em Genética e Melhoramento (UFV/2011). Atualmente, é professor visitante na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) no Campus Chapadão do Sul. Têm experiência na área de melhoramento de plantas e aplicação de campos magnéticos na agricultura, com especialização em Biotecnologia Vegetal, atuando principalmente nos seguintes temas: pre-melhoramento, fitotecnia e cultivo de hortaliças, estudo de fontes de resistência para estres abiótico e biótico, marcadores moleculares, associação de características e adaptação e obtenção de vitroplantas. Tem experiência na multiplicação “on farm” de insumos biológicos (fungos em suporte sólido; Trichoderma, Beauveria e Metharrizum, assim como bactérias em suporte líquido) para o controle de doenças e insetos nas lavouras, principalmente de soja, milho e feijão. E-mail para contato: [jorge.aguilera@ufms.br](mailto:jorge.aguilera@ufms.br)

**Alan Mario Zuffo:** Engenheiro Agrônomo (Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT/2010), Mestre em Agronomia – Produção Vegetal (Universidade Federal do Piauí – UFPI/2013), Doutor em Agronomia – Produção Vegetal (Universidade Federal de Lavras – UFLA/2016). Atualmente, é professor visitante na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS no Campus Chapadão do Sul. Tem experiência na área de Agronomia – Agricultura, com ênfase em fisiologia das plantas cultivadas e manejo da fertilidade do solo, atuando principalmente nas culturas de soja, milho, feijão, arroz, milheto, sorgo, plantas de cobertura e integração lavoura pecuária. E-mail para contato: [alan\\_zuffo@hotmail.com](mailto:alan_zuffo@hotmail.com)

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-475-7

