

# Predição de microRNAs contra a replicação molecular do SARS-CoV-2: Uma abordagem computacional

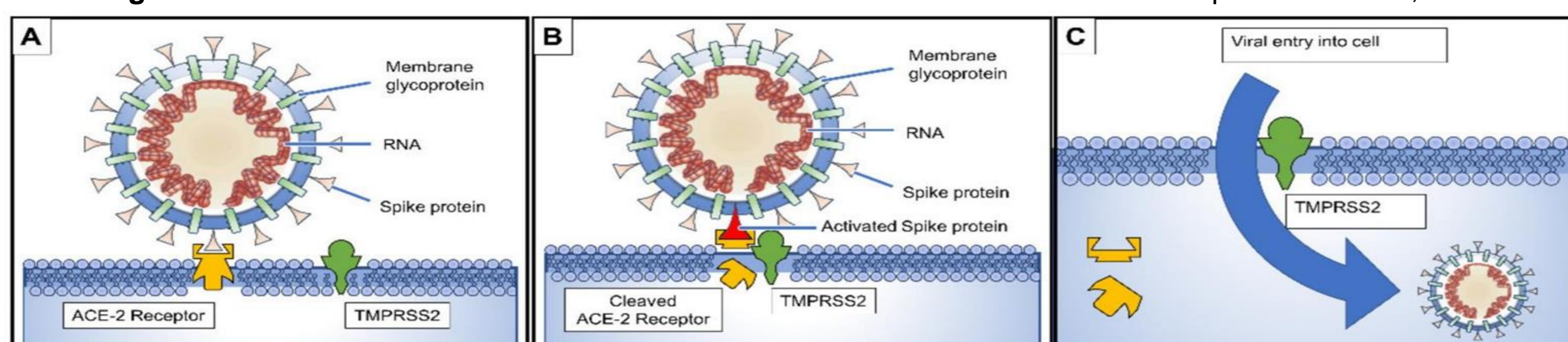
Vitória Emanuely Lopes Bandeira<sup>1</sup>, ([vtoriaemanu@gmail.com](mailto:vtoriaemanu@gmail.com)); Esp. Sebastiana Vicente Bezerra<sup>2</sup>, ([sebastiana34vicente@gmail.com](mailto:sebastiana34vicente@gmail.com)); Me. Helyson Lucas Bezerra Braz<sup>3</sup>, ([helysonlucasbb@gmail.com](mailto:helysonlucasbb@gmail.com)); Dra. Roberta Jeane Bezerra Jorge<sup>3</sup>, ([robertajeane@ufc.br](mailto:robertajeane@ufc.br)).

1 - Aluna da EEMTI Dep. Joaquim de Figueiredo Correia. 2 - Professora da EEMTI Dep. Joaquim de Figueiredo Correia. 3 - Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos/UFC.

## INTRODUÇÃO

Em 11 de março de 2020, a organização mundial de saúde (OMS) decretou o início da pandemia de COVID-19, causada por um vírus da família *coronaviridae*, o SARS-CoV-2. Mesmo com a vacinação iniciada no mundo, as taxas de mortalidade ainda são altas em diversos países devido a alta taxa de mutação do vírus.

Fig 1: Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 na célula humana. Fonte: Johns Hopkins Medicine, 2021.

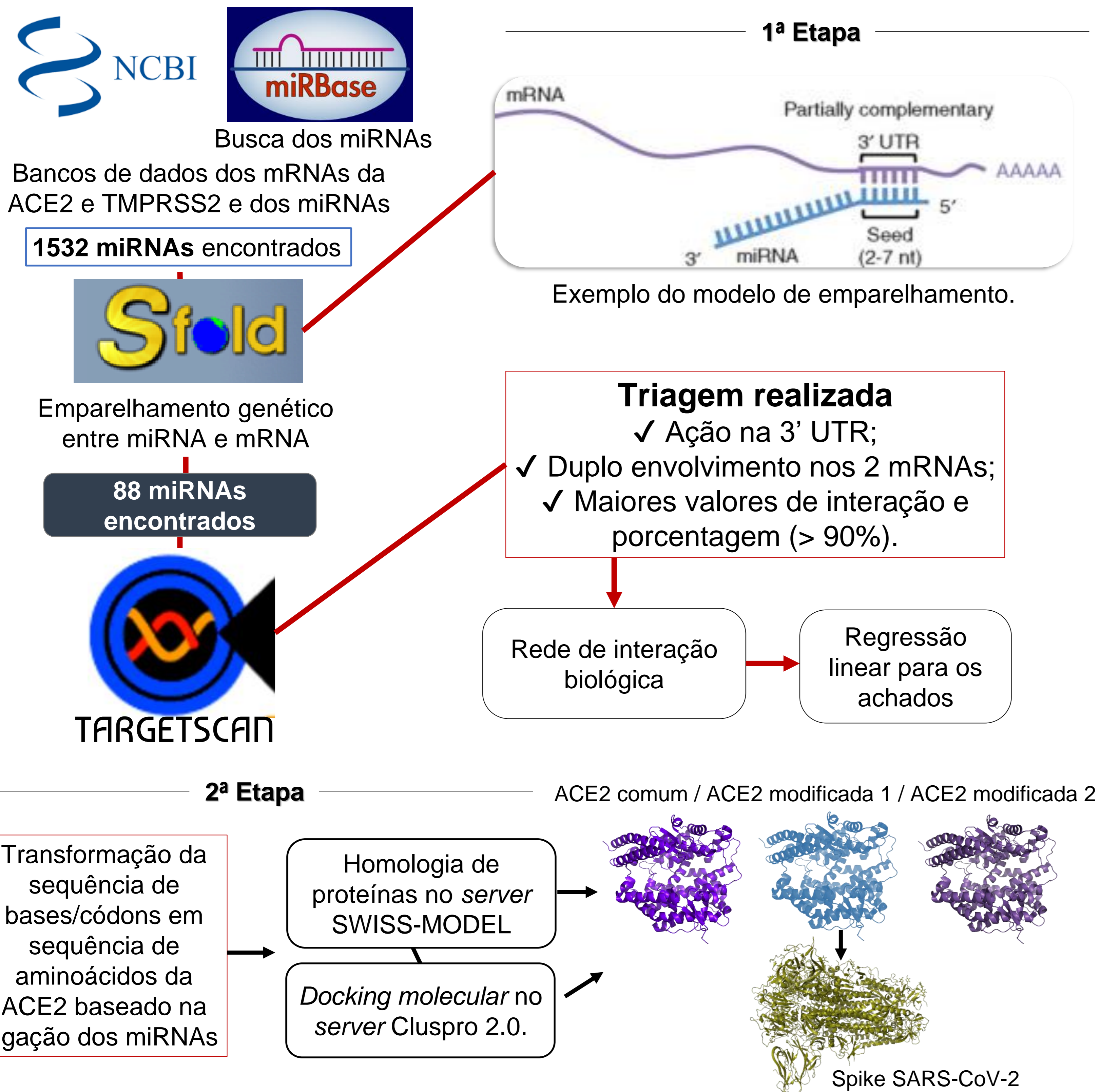


O SARS-CoV-2 usa a proteína *spike* para se conectar com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e a proteína de ativação protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2), sendo os principais pontos de alvos para inibição molecular de replicação. A região 3'UTR do RNA mensageiro destas proteínas é um alvo para miRNA agir, tentando impedir a replicação da proteína ou clivagem de uma parte desse material genético. Uma das opções estudadas para inibição do mRNA são os microRNAs, onde esses fragmentos de RNA apresentam funções no tratamento de infecções virais, como antivirais e terapia gênica na infecção.

## OBJETIVO GERAL

Este trabalho de pesquisa teve como objetivo geral prever microRNAs (miRNA) através de softwares de inteligência artificial como novos candidatos a inibição do mecanismo molecular do SARS-CoV-2.

## METODOLOGIA



Esquema 1. Fluxograma metodológico.

## RESULTADOS

### Estruturas 3D dos miRNAs encontrados

Fig 2. Diagrama de Venn da triagem dos miRNAs e suas interações nos mRNAs.

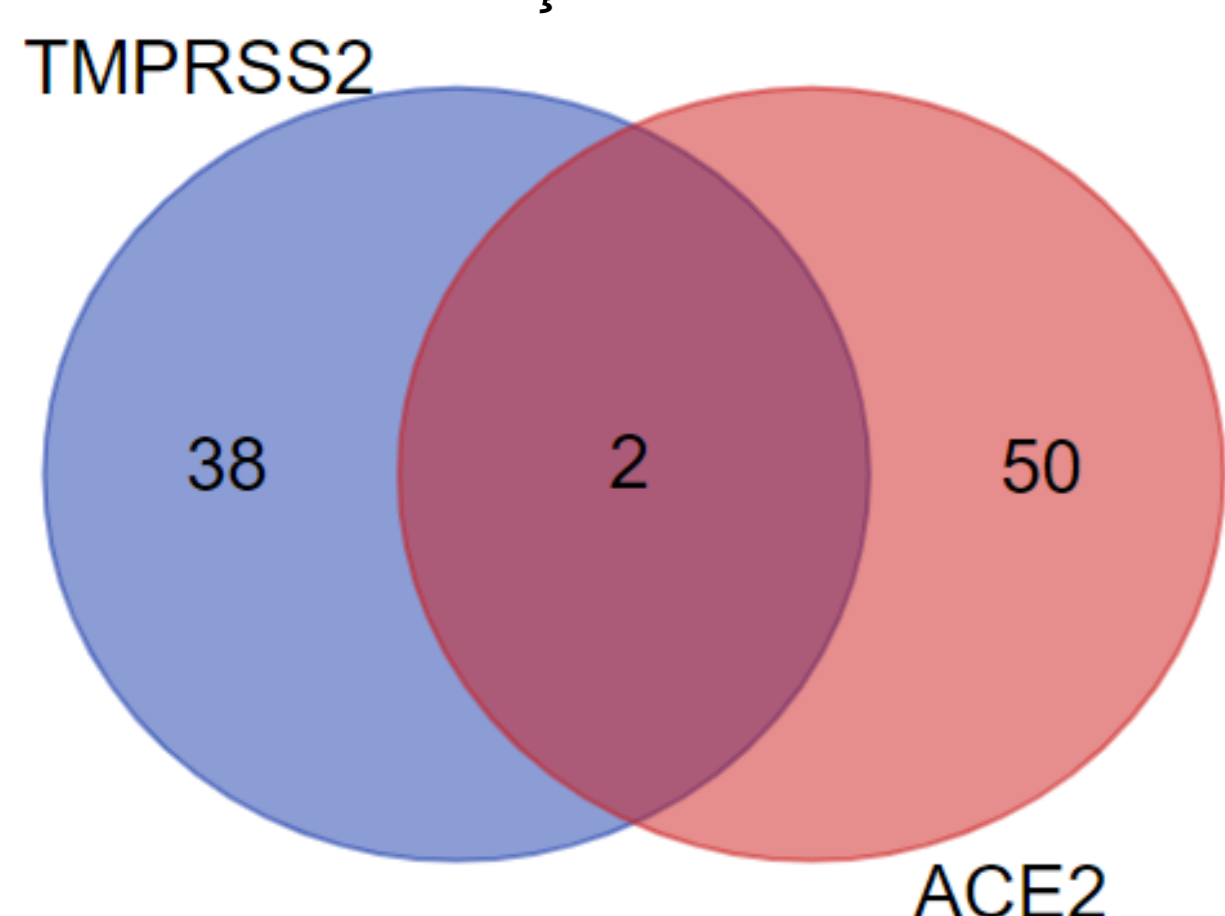
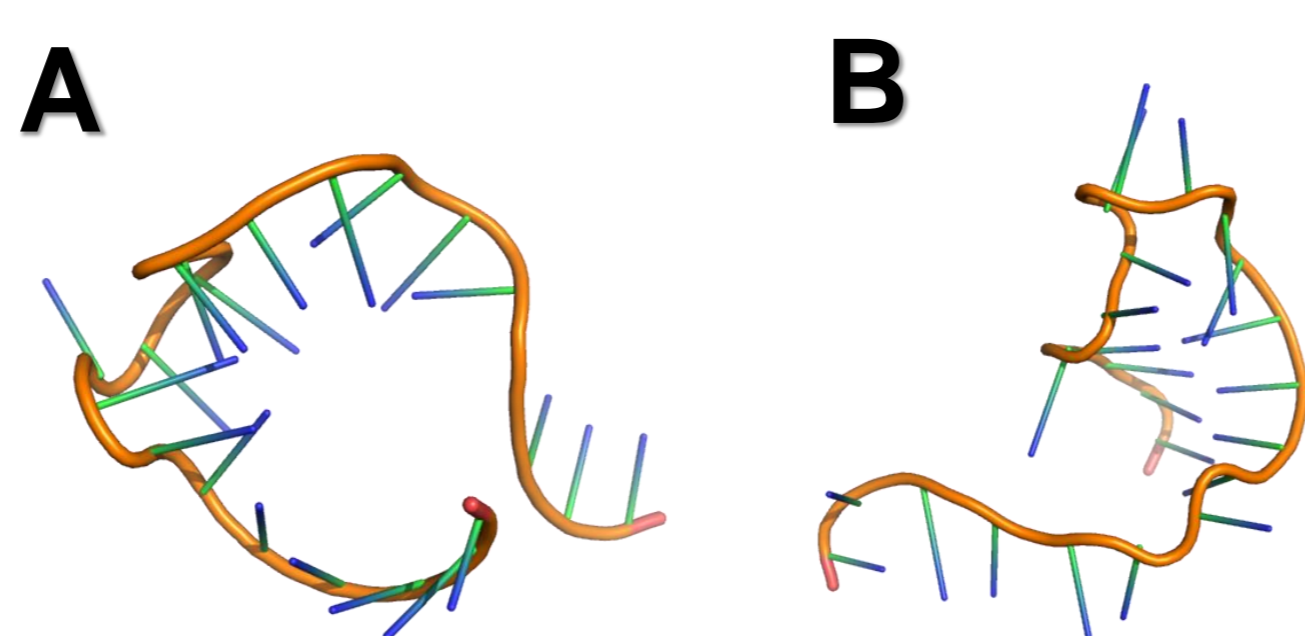


Fig 3: Estruturas 3D do microRNA hsa-miR-98-5p (A) e hsa-miR-200c-3p (B).



Fontes das figuras e tabelas: Acervo da pesquisa, 2022.

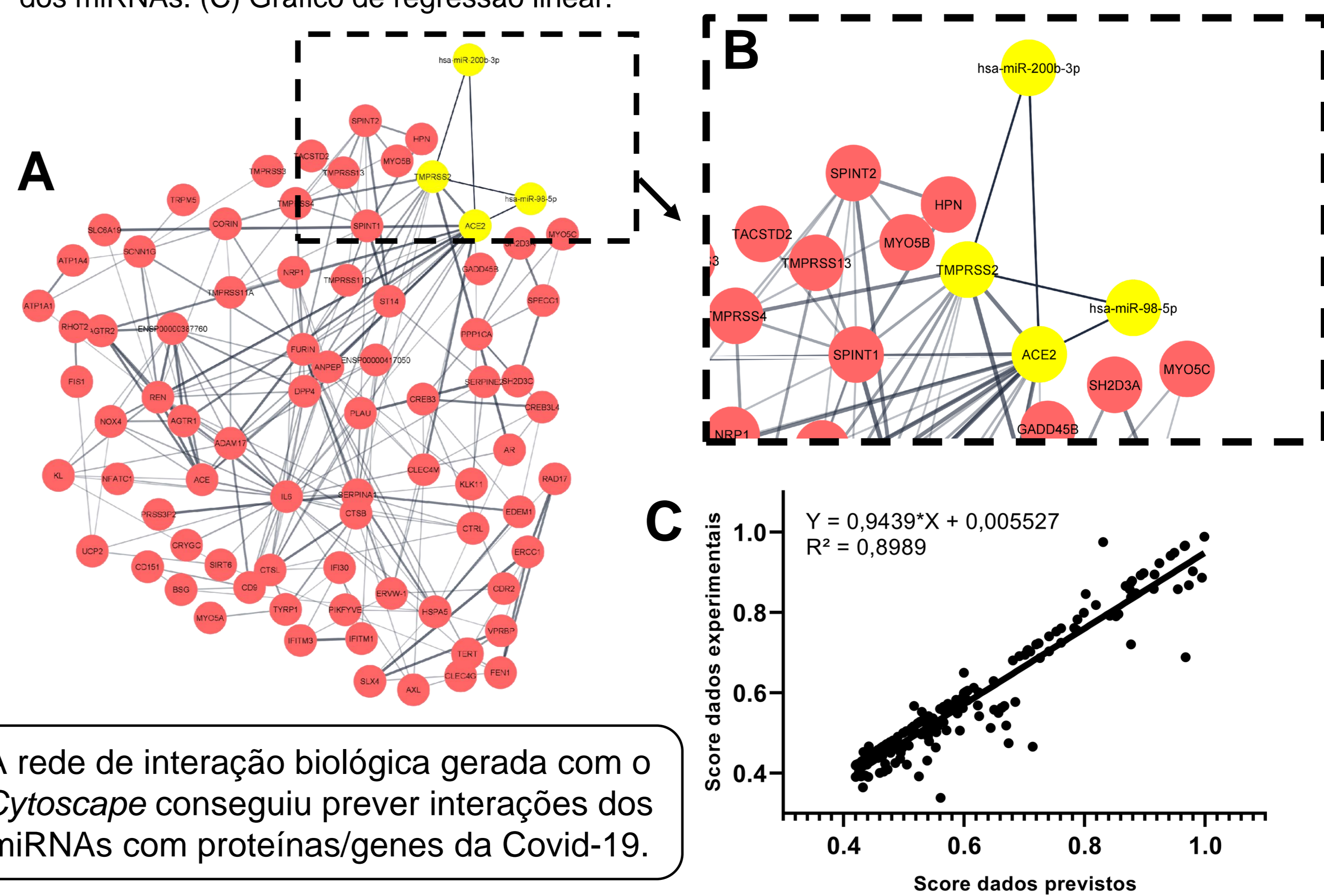
## Avaliação da interação miRNA-mRNA

Tabela 1: Resultados da avaliação de emparelhamento miRNA-mRNA.

Posição da interação	Emparelhamento consequential previsto da região alvo (superior) e miRNA (inferior)	Tipo de sítio ativo	Pontuação de Context <sup>++</sup> (kJ/mol)	Percentil de pontuação de Context <sup>++</sup> (%)
Posição 179-185 de ACE2 3' UTR	5' ...AUGGACAUUGCUUU--CAGUAUU... 3' UUGUUAUGUUGAAU GUCAUAAU	7mer-m8	-0.23	96
hsa-miR-98-5p				
Position 179-185 of ACE2 3' UTR	5' ...AAAUUUUUGCAA-CAGUAUU... 3' AGUAGUAAUGGGCCGCAUAAU	7mer-m8	-0.23	96
hsa-miR-200c-3p				
Position 915-922 of TMPRSS2 3' UTR	5' GUUUCUACACAUG CUACCUC... 3' UUGUUAUGUUGAAU GAUGGAGU	8mer	-0.40	98
hsa-miR-98-5p				
Position 915-922 of TMPRSS2 3' UTR	5' ...AUUUGCAAAAAGA-UCAGUAUU... 3' AGUAGUAAUGGGCCGCAUAAU	8mer	-0.39	95
hsa-miR-200c-3p				

## Rede de interação biológica entre genes, proteínas e miRNAs

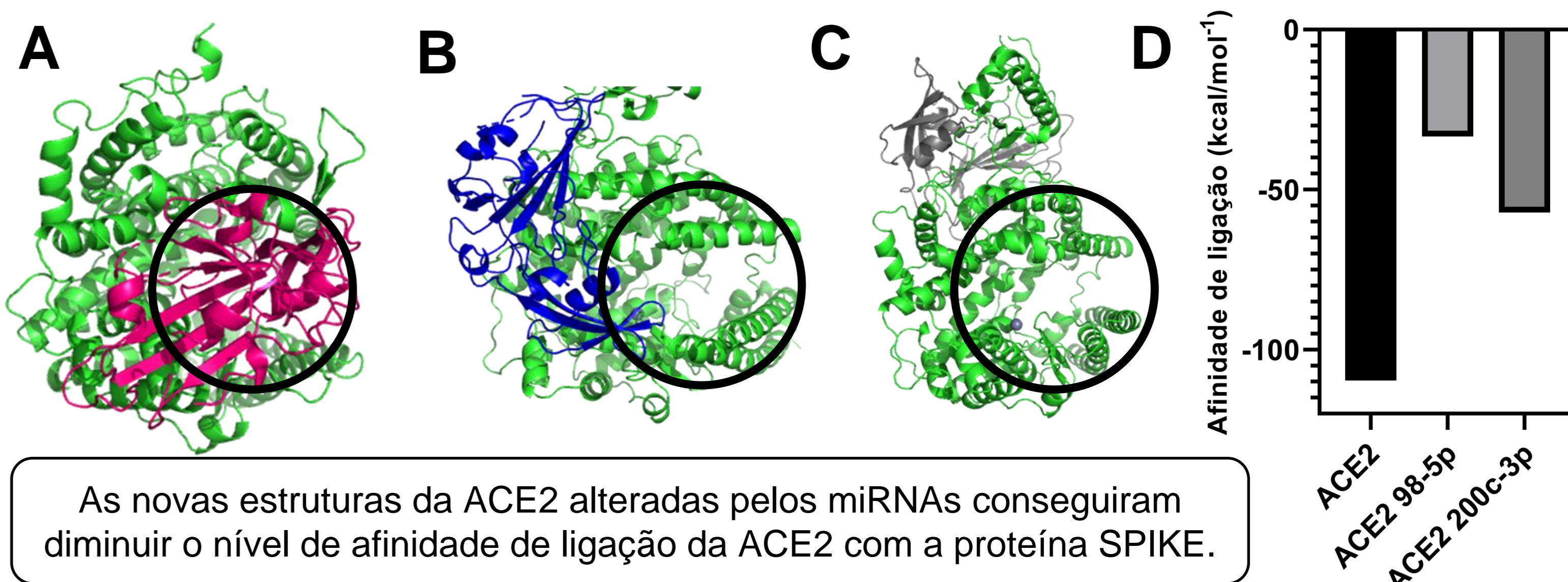
Fig 4. Resultado da redes biológicas. (A) Rede de processos biológicos entre os miRNAs e genes associados ao mecanismo de replicação celular do SARS-CoV-2 (B) zoom da região de interação dos miRNAs. (C) Gráfico de regressão linear.



A rede de interação biológica gerada com o Cytoscape conseguiu prever interações dos miRNAs com proteínas/genes da Covid-19.

## Dados do docking molecular entre ACE2 e proteína Spike

Fig 5. Resultado do docking molecular. Estruturas 3D dos complexos formados. A - ACE2. B - ACE2 98-5p. C - ACE2 200c-3p. D - Gráfico de afinidade molecular entre os ligantes e alvo testados.



As novas estruturas da ACE2 alteradas pelos miRNAs conseguiram diminuir o nível de afinidade de ligação da ACE2 com a proteína SPIKE.

## CONCLUSÃO

Neste trabalho foi possível demonstrar a interação de dois miRNAs com mRNAs das proteínas ACE2 e TMPRSS2. Foi visto neste estudo que os miRNAs possam interferir a interação das proteínas estudadas com a proteína *spike* do SARS-CoV-2 por uma alteração nas sequências de aminoácidos, e possivelmente diminuir seu grau de interação conforme verificado no teste de *docking molecular*. No entanto, abordagens mais precisas de experimentos *in vitro* e *in vivo* são necessárias na terapia de miRNAs para o combate da COVID-19. Além disso, essa metodologia pode ser utilizada para outros tipos de proteínas de qualquer tipo de vírus na busca de miRNAs.

## REFERÊNCIAS

- ARISAN, E. D. *et al.* The prediction of miRNAs in SARS-CoV-2 genomes: hsa-miR databases identify 7 key miRs linked to host responses and virus pathogenicity-related KEGG pathways significant for comorbidities. *Viruses*, v. 12, p. 614, 2020.
- CHAN, J. S. W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, v. 9, p. 221-236, 2020.
- HODCROFT, E. B. *et al.* Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *Nature*, v. 595, n. 7869, p. 707-712, jul. 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03677-y.

## Agradecimentos e Financiamento

