



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**VICTOR LUCAS BERNARDES FRANÇA**

**BIOQUÍMICA QUÂNTICA APLICADA AO ESTUDO DE ANTICORPOS  
NEUTRALIZANTES DO SARS-COV-2: DETALHAMENTO DE SUAS INTERAÇÕES  
COM A PROTEÍNA SPIKE E DESENHO RACIONAL DE PEPTÍDEOS MIMÉTICOS  
COM POTENCIAL PARA TRATAR VARIANTES DO SARS-COV-2**

**FORTALEZA**

**2022**

VICTOR LUCAS BERNARDES FRANÇA

BIOQUÍMICA QUÂNTICA APLICADA AO ESTUDO DE ANTICORPOS  
NEUTRALIZANTES DO SARS-COV-2: DETALHAMENTO DE SUAS INTERAÇÕES  
COM A PROTEÍNA SPIKE E DESENHO RACIONAL DE PEPTÍDEOS MIMÉTICOS  
COM POTENCIAL PARA TRATAR VARIANTES DO SARS-COV-2

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
Curso de Graduação em Biotecnologia do  
Centro de Ciências da Universidade Federal do  
Ceará, como requisito parcial à obtenção do  
título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Valder Nogueira Freire.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

F883b França, Victor Lucas Bernardes.

Bioquímica quântica aplicada ao estudo de anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 : detalhamento de suas interações com a proteína spike e desenho racional de peptídeos miméticos com potencial para tratar variantes do SARS-CoV-2 / Victor Lucas Bernardes França. – 2022.

60 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Biotecnologia, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Valder Nogueira Freire.

1. SARS-CoV-2. 2. Bioquímica quântica. 3. Dinâmica molecular. 4. Peptídeos miméticos. I. Título.

CDD 661

---

VICTOR LUCAS BERNARDES FRANÇA

BIOQUÍMICA QUÂNTICA APLICADA AO ESTUDO DE ANTICORPOS  
NEUTRALIZANTES DO SARS-COV-2: DETALHAMENTO DE SUAS INTERAÇÕES  
COM A PROTEÍNA SPIKE E DESENHO RACIONAL DE PEPTÍDEOS MIMÉTICOS  
COM POTENCIAL PARA TRATAR VARIANTES DO SARS-COV-2

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
Curso de Graduação em Biotecnologia do  
Centro de Ciências da Universidade Federal do  
Ceará, como requisito parcial à obtenção do  
título de Bacharel em Biotecnologia.

Aprovada em: 07/07/2022

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Valder Nogueira Freire (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Me. Jackson Lima Amaral  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus amigos, familiares e professores.

## AGRADECIMENTOS

À Instituição CNPQ, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de iniciação científica.

À Universidade Federal do Ceará (UFC), fundamental para a minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Valder Nogueira Freire, pela excelente orientação, pelos momentos de cobrança e por toda sabedoria transmitida.

Ao Me. Jackson Lima Amaral, por toda paciência para ensinar, pelas caronas, pelos conselhos e pelas colaborações, sendo grandemente responsável pela realização dessa monografia.

A todos os participantes da banca examinadora, pela prontidão e disponibilidade apresentadas em suas respostas aos convites.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação durante esses nove semestres, seja através das disciplinas, palestras, cursos ou conselhos. Alguns, em especial, foram e continuam sendo exemplos para mim (Dr. Valder Nogueira Freire, Dr. Jair Mafezoli, Dr. Hermógenes David de Oliveira e Dr. Ronald Targino Nojosa).

Ao professor Dr. Humberto de Carvalho, pela prontidão em suas respostas referentes à defesa da monografia.

A todos os servidores da UFC e funcionários terceirizados que permitiram, à medida do possível, o funcionamento da universidade.

Em especial, ao ex-secretário administrativo do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Gilmar Ferreira da Costa, pela prontidão e paciência apresentadas ao sanar algumas dúvidas. Também não poderia deixar de agradecer por todo serviço prestado aos docentes da graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Ao pessoal da biotecnologia (alguns não mais da biotecnologia), Davilany Sousa, Herqüimedes Glaudys, João Pedro, Josué Roberto, Larissa Xavier, Leonardo Abreu, Nilton Araripe, Ricardo de Moraes, Sâmia Alves, Samuel Barbosa e Vinícius Rodrigues, pelas colaborações, sugestões, ensinamentos, trabalhos em grupo, seminários, refeições no RU e pelas risadas. Também agradeço de modo especial por participarem da composição de algumas das boas memórias que levarei desse período na UFC.

Aos meus amigos e familiares mais próximos com quem convivi de forma mais intensa nos últimos anos, Aurélio Nobre, Davi Rodrigues, Elias Lacerda, Felipe Álex,

Fernanda Gomes, Fernando Igor, Gabriel Alves, Gabriel Benício, João de Almeida, João Lucas, Lucas Gomes, Marcos Renan, Naiany Gomes, Neilany Gomes, tia Fátima e Wanderson Mariano, pelos conselhos, pelas indicações, por cada mensagem, pelos convites, pelas refeições, pelos ensaios, pelas piadas e pelas risadas. De modo especial, também agradeço pela paciência, pela insistência, pela comunhão, pelo companheirismo e pelo amor.

Aos meus amigos da época do colégio, por cada momento compartilhado e que tenho guardado na memória. Agradeço de modo especial ao Davi Olímpio, Gabriel Siqueira, Ian Michel, Paulo Victor e Yves Régis, dos quais me lembro com muito carinho.

À Maria Regilândia, tia Dalila, tio Fernando e tio José Maria, por toda atenção e cuidado direcionados à minha avó durante esses mais de quatro anos em que não pude acompanhá-la de perto.

À Maria Idalice, Margleiq Barbosa, Dalila de Almeida, Neilany Gomes, tia Fátima e Valéria Rodrigues pela motivação, pela atenção, pela educação e pelos cuidados direcionados à minha pessoa em incontáveis momentos.

Aos meus discipuladores, Glaydson, Carlinhos e Davi, por tantos ensinamentos sobre o que é ser um discípulo do Senhor Jesus.

Ao Pr. Arnaldo e ao Pr. Maia, por terem sido boas referências no que se refere à pregação e ensino bíblico durante esse período em que estive congregando na AD Daniel de Queiroz.

À igreja AD Daniel de Queiroz, por ter sido um lugar de acolhimento e de muito ensinamento sobre a simplicidade do evangelho. Agradeço a todos os irmãos (os que serviram de exemplo e também aqueles que eu nem sequer sei os nomes) com quem eu pude conversar ou simplesmente cumprimentar.

A Deus, por todo seu amor, por todo dom perfeito, por toda boa dádiva, por ter falado comigo através de sua palavra, por cada momento que pude desfrutar ao lado das pessoas mencionadas acima (e muitas outras) durante esses anos, por ter iluminado minha mente nos períodos mais difíceis (e nos mais alegres também). Além disso, também agradeço por ter fornecido todos os meios necessários (como a vida, o tempo, o senso de responsabilidade e a capacidade de me empolgar com a ciência) para a realização desse trabalho.

## RESUMO

A COVID-19 é causada pelo Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), um vírus que se espalhou rapidamente pelo mundo desde que foi detectado pela primeira vez na China, em dezembro de 2019. Essa doença culminou em uma pandemia e, conseqüentemente, em sérios problemas de saúde, econômicos e sociais, motivando a realização de muitos estudos focados no desenvolvimento de vacinas e de tratamentos eficientes. A administração de anticorpos monoclonais (mAbs) para tratar COVID-19 foi aprovada de forma emergencial nos EUA após testes clínicos indicarem restrições da progressão e da complicação da doença. A não susceptibilidade da variante Ômicron à maioria dos anticorpos aprovados (de forma emergencial) ao longo da pandemia fez com que as agências reguladoras não mais recomendassem sua utilização em muitas regiões, todavia um novo mAb, bebtelovimab, recebeu recente aprovação emergencial após testes clínicos indicarem sua eficácia para neutralizar essa variante. Dentre os vários anticorpos descritos e estudados ao longo da pandemia de COVID-19, o B38 e o P2B-2F6 são inibidores não competitivos de um contato crucial para a entrada do vírus nas células humanas, a interação entre o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína Spike e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Nesse estudo, foram aplicadas simulações clássicas de dinâmica molecular e cálculos quânticos para detalhar as interações entre cada cadeia desses anticorpos e o RBD a partir de suas estruturas cristalográficas depositadas no protein data bank (PDB IDs 7BZ5 e 7BWJ). Os resultados indicaram as principais regiões e interações responsáveis pelas afinidades de ligação nas interfaces de contato dos complexos B38:RBD e P2B-2F6:RBD. Os resíduos do mAb B38 com contribuições energéticas mais significativas, em ordem crescente de energia de interação, foram os seguintes: GLN27, GLY28 e ASN92 na cadeia leve (LC), e TYR33, SER53 e ILE28 na cadeia pesada (HC). Os principais resíduos do anticorpo P2B-2F6 (em ordem crescente de energia de interação) foram: ASN33, TYR32 e TYR34 na cadeia leve (LC), e TYR27, ILE103 e SER31 na cadeia pesada (HC). Além disso, a descrição quântica detalhada aprofundou o entendimento dos mecanismos de ligação responsáveis pelo efeito neutralizante dos anticorpos, permitindo o desenho racional de peptídeos miméticos cíclicos que podem potencialmente ser utilizados para tratar pacientes infectados pela variante Ômicron do SARS-CoV-2.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Bioquímica quântica; Dinâmica molecular; Peptídeos miméticos.



## ABSTRACT

The COVID-19 is caused by Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a virus that has spread quickly worldwide since it was first detected in China, in late December 2019. This disease caused a pandemic and, consequently, numerous health, economic, and social problems, motivating the carry out of many studies focused on developing vaccines and efficient treatments. The monoclonal antibodies (mAbs) administration to treatment of COVID-19 was emergency approved in the USA after clinical trials indicated restricted disease progression and complication. The non-susceptibility of the Omicron variant to most approved (emergency) antibodies over pandemic made regulatory agencies no longer recommend their administrations in many regions, although a new mAb, bebtelovimab, received the emergency use authorization recently after clinical trials appointed its neutralization efficacy against that variant. The non-competing pair of mAbs B38 and P2B-2F6 are inhibitors of a crucial contact to viral entry in human cells, the interaction between the spike protein's Receptor-binding domain (RBD) and Angiotensin-converting enzyme (ACE2). In that study were applied classic simulations of molecular dynamics and quantum calculations aim detail the interactions between every chain of these antibodies and the RBD using the crystallographic data deposited in the protein data bank (PDB IDs 7BZ5 e 7BWJ). The results indicated the crucial regions and interactions for the binding affinities in contact interfaces of the complexes B38:RBD and P2B-2F6:RBD. The residues of each chain of B38 with the most significant energetic contribution were the following (in ascending order of energy interaction): GLN27, GLY28, and ASN92 on the light chain (LC), besides TYR33, SER53, and ILE28 on the heavy chain (HC). The three main residues of each chain of P2B-2F6 with regard to interaction energy were (in ascending order of interaction energy): ASN33, TYR32, and TYR34 on LC, and TYR27, ILE103, and SER31 on HC. Moreover, the quantum description deepened the understanding of the binding mechanisms responsible for mAbs's neutralizing capacity, allowing the rational design of cyclic mimetic peptides that can be potentially used to treatment of patients infected by the Omicron variant of SARS-CoV-2.

**Keywords:** SARS-CoV-2; Quantum biochemistry; Molecular dynamics; mimetic peptides.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Preparação das estruturas</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Dinâmicas moleculares</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Bioquímica quântica</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Interações nas interfaces dos complexos B38:RBD e P2B-2F6:RBD</b> .....	<b>16</b>
<b>2.5</b>	<b>Escrutínio das mutações</b> .....	<b>17</b>
<b>2.6</b>	<b>Desenho racional dos peptídeos miméticos cíclicos</b> .....	<b>17</b>
<b>2.7</b>	<b>Predições de estabilidade e antigenicidade</b> .....	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Simulações de dinâmica molecular</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Bioquímica quântica</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3</b>	<b>Interações nas interfaces dos complexos B38:RBD e P2B-2F6:RBD</b> .....	<b>24</b>
<b>3.4</b>	<b>Estudo das mutações</b> .....	<b>31</b>
<b>3.5</b>	<b>Peptídeos miméticos baseados nos anticorpos</b> .....	<b>35</b>
<b>3.6</b>	<b>Análises de resistência proteolítica, estabilidade e antigenicidade</b> .....	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>43</b>
	<b>APÊNDICE A – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES SOBRE HC-B38:RBD</b> .....	<b>48</b>
	<b>APÊNDICE B – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES SOBRE LC-B38:RBD</b> .....	<b>52</b>
	<b>APÊNDICE C – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES SOBRE HC-P2B-2F6:RBD</b> .....	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE D – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES SOBRE LC-P2B-2F6:RBD</b> .....	<b>59</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é o patógeno responsável pela pandemia de COVID-19 (ABD EL-AZIZ; STOCKAND, 2020). Esse vírus emergiu inicialmente na China (MAXMEN, 2022) e, de acordo com os dados da organização mundial da saúde sobre COVID-19, até o momento foram registrados pelo menos 456.797.217 casos da doença e 6.043.094 mortes por COVID-19 (dados atualizados no dia 14 de março de 2022 às 16:22) (“World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.”, 2022). Na maioria dos casos, essa doença causa sintomas moderados como tosse, fraqueza e falta de ar, embora alguns sintomas mais graves como dispneia, hipóxia, falha respiratória e disfunção sistêmica de múltiplos órgãos apareçam menos frequentemente (WU; MCGOOGAN, 2020). Até o momento, foram detectados sete coronavírus capazes de infectar humanos (HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-229E, MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2), com destaque para os vírus SARS-CoV e MERS-CoV, responsáveis por surtos com altas taxas de mortalidade no século 21. Além desses, mais recentemente deu-se atenção para o SARS-CoV-2, que apesar de apresentar baixa taxa de mortalidade, tem elevada taxa de contágio, e acabou culminando em uma pandemia (ABD EL-AZIZ; STOCKAND, 2020; AGHAMIRZA MOGHIM ALIABADI et al., 2022).

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado que possui genoma constituído por uma fita simples de RNA de sentido positivo ((+)ssRNA) que codifica proteínas não estruturais e estruturais, assim como os demais coronavírus (TARIGHI et al., 2021). As proteínas estruturais do SARS-CoV-2 são divididas em proteínas de membrana (M), envelope (E), nucleocapsídeo (N) e spike (S). A proteína Spike, antígeno primário encontrado na superfície viral, forma homotrímeros que interagem com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (SHANG et al., 2020b). A ACE2 é uma proteína transmembranar encontrada em diversas células do corpo humano, em especial nos pneumócitos tipo II, o que explica a alta sensibilidade dos pulmões ao vírus (KUBA et al., 2005; VERDECCHIA et al., 2020). A proteína S é composta por duas subunidades (S1 e S2) que possuem funções distintas: S1 possui o domínio de ligação ao receptor (RBD), responsável por se ligar à ACE2, enquanto que a subunidade S2 medeia a fusão da membrana viral (SHANG et al., 2020b). Apesar das semelhanças entre as proteínas S dos vírus SARS-CoV-2 e SARS-CoV, análises estruturais revelaram uma relação direta entre a evolução da proteína S e a melhora da capacidade de entrada nas células dos hospedeiros (SHANG et al., 2020a). É importante ressaltar que

algumas das vacinas utilizadas para controlar a pandemia de COVID-19, como a BN5162b2/Pfizer e a mRNA-1273/Moderna, estimulam a produção de anticorpos que têm como alvo a proteína S e, portanto, impedem a entrada do vírus nas células humanas (FRANCIS et al., 2022). Os anticorpos monoclonais (mAbs) derivados de camundongos humanizados e de plasma convalescente de pacientes recuperados de COVID-19 surgiram como possíveis tratamentos eficazes (COPIN et al., 2021; HANSEN et al., 2020; HUO et al., 2020; JONES et al., 2021). Bamlanivimab, Etesevimab e Casirivimab são alguns dos anticorpos monoclonais comerciais que têm como alvo a proteína S e, portanto, bloqueiam a ligação entre o RBD e a ACE2 (DOUGAN et al., 2021; TAYLOR et al., 2021). Esses anticorpos tiveram, em algum momento ao longo da pandemia, seu uso emergencial aprovado por agências regulatórias de diferentes países após estudos clínicos indicarem significativa redução da carga viral, diminuição da admissão hospitalar e da mortalidade (DOUGAN et al., 2021; KOTHARI; WOODLAND BORELLA; SMITH, 2022; TAYLOR et al., 2021; WEINREICH et al., 2021). Entretanto, as agências reguladoras já não recomendam a administração desses mAbs, e sim do bebtelovimab, pois ele apresenta eficácia contra a variante Ômicron do SARS-CoV-2, ao contrário dos demais (“Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 that Retains Activity Against Omicron Variant”, 2022; HOFFMANN et al., 2022; WESTENDORF et al., 2022). Além desses inibidores mencionados acima, um elevado número de anticorpos monoclonais com mecanismos de neutralização similares foram relatados (HWANG et al., 2022), tais como o B38 (WU et al., 2020), recentemente utilizado no desenvolvimento de um anticorpo monoclonal biespecífico (LI et al., 2022), e o P2B-2F6 (JU et al., 2020), que se mostrou resistente a algumas mutações (GE et al., 2021). Os mAbs B38 e P2B-2F6 não competem entre si pois seus epítomos alvos são consideravelmente diferentes (Figura 1). O B38 é formado por uma cadeia pesada (HC) e uma cadeia leve (LC), que possuem, respectivamente, três e duas regiões determinantes de complementariedade (CDR) cruciais para a neutralização da proteína Spike (Figura 2). O P2B-2F6 é composto por uma HC e uma LC, possuindo três e uma CDR descritas como importantes para sua interação com o RBD (Figura 3). O anticorpo B38 compete de forma mais direta com a ACE2 pelo RBD pois seu epítopo possui 18 resíduos em comum com a região de ligação da ACE2, em comparação com os 2 resíduos de sobreposição com epítopo do P2B-2F6 (JU et al., 2020; WU et al., 2020).

Apesar das vantagens relacionadas ao uso de anticorpos no tratamento de COVID-19, alguns efeitos colaterais, como náusea, diarreia, tontura, dor de cabeça e vômito podem ocorrer em alguns casos (TAYLOR et al., 2021). Além disso, o surgimento de

variantes de preocupação (VOC) do SARS-CoV-2 contendo mutações na proteína Spike tem sido recorrente no decorrer da pandemia. Mutações podem diminuir a eficácia de anticorpos e das vacinas, ressaltando a importância de continuar a desenvolver tratamentos que possam beneficiar os mais diversos tipos de pacientes: vacinados, não vacinados e imunodeprimidos (IOVINO et al., 2021; PARKER et al., 2022; TAYLOR et al., 2021).

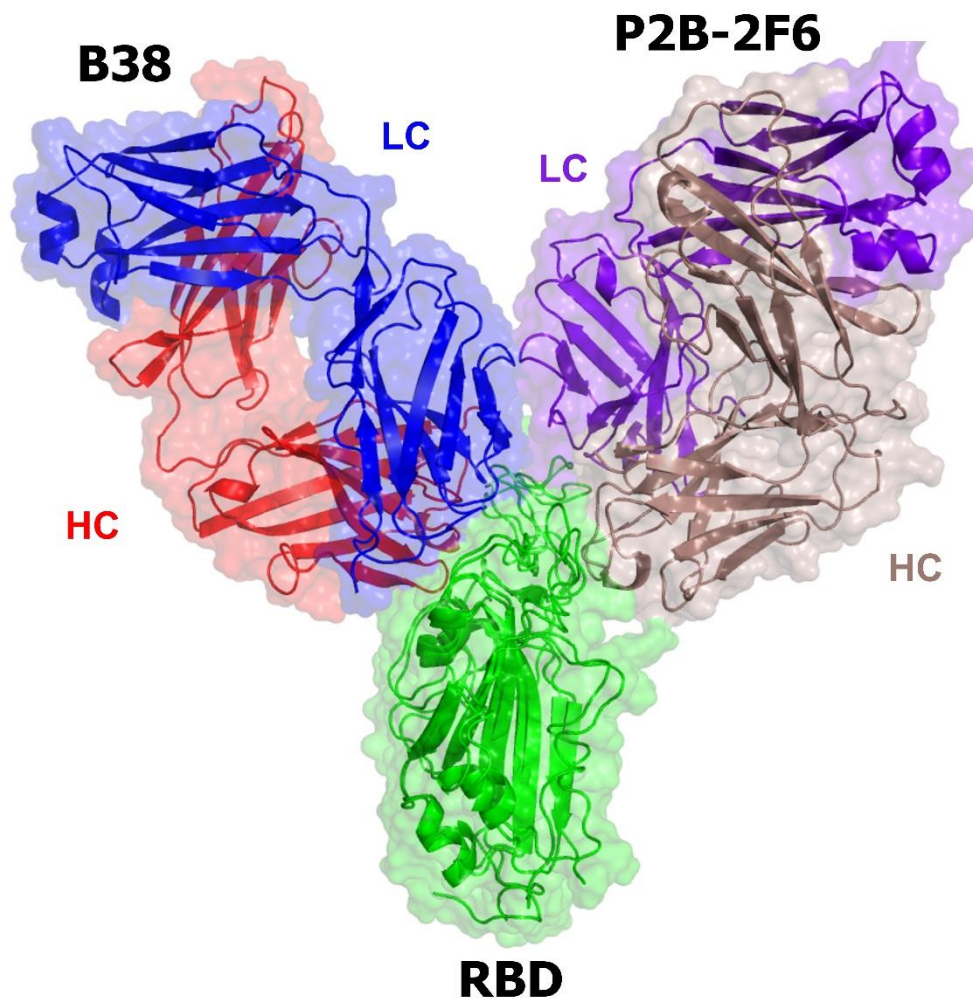
Nesse contexto, peptídeos miméticos têm emergido como moléculas mais estáveis que têm sido propostas para tratar diferentes tipos de doenças como COVID-19, distúrbios cardiovasculares e câncer (AMARAL et al., 2020; KAROYAN et al., 2021; WOLSKA et al., 2021). O desenho racional de peptídeos miméticos se baseia na estreita relação entre a estrutura e a função das proteínas nos organismos vivos, visando preservar funções de uma proteína por meio de moléculas sintéticas menores (AMARAL et al., 2020; GETZ; REARDON, 2014). A maioria dos peptídeos miméticos propostos para tratar COVID-19 são derivados da ACE2 e foram desenhados com base nas distâncias entre os resíduos (KAROYAN et al., 2021; MAAS et al., 2021), como alguns peptídeos que têm suas estruturas baseadas na  $\alpha$ 1-hélice da ACE2 e foram capazes de inibir a formação do complexo RBD:ACE2 (LARUE et al., 2021). Além do mais, não há na literatura relato de peptídeos baseados em anticorpos que tenham sido propostos como inibidores da proteína Spike.

A biologia computacional envolve métodos como dinâmica molecular clássica, protocolo das energias de mecânica molecular combinadas com a Poisson-Boltzmann e solvatação contínua de área de superfície (MMPBSA), teoria do funcional da densidade (DFT) e muitas outras ferramentas *in silico* que são usadas para obter novas informações sobre complexos biológicos compostos, em sua maioria, por proteínas, peptídeos e fármacos (FOX et al., 2014; GELPI et al., 2015; SHENG et al., 2021). A bioquímica quântica é uma técnica robusta baseada na DFT, que tem sido aplicada para estudar biomoléculas e descobrir novas drogas (AMARAL et al., 2020; SOUZA et al., 2021; TAVARES et al., 2018), ademais, FOX et al. (2014) relataram que a DFT fornece resultados mais acurados do que o protocolo MMPBSA. Alguns estudos recentes fizeram uso de bioquímica quântica para fornecer descrições detalhadas sobre as energias de interação entre os resíduos de aminoácidos responsáveis pelas interações em sistemas do tipo proteína:peptídeo e proteína:proteína (MORAIS et al., 2020; SOUZA et al., 2021).

Nesse estudo, as estruturas cristalográficas dos mAbs B38 e P2B-2F6 ligados ao RBD (Figura 2 e Figura 3) foram submetidas a dinâmicas moleculares e cálculos quânticos para obter as energias de interação dos resíduos responsáveis pela capacidade de neutralização desses anticorpos (Figura 1). Essas valiosas informações, bem como outros dados obtidos por

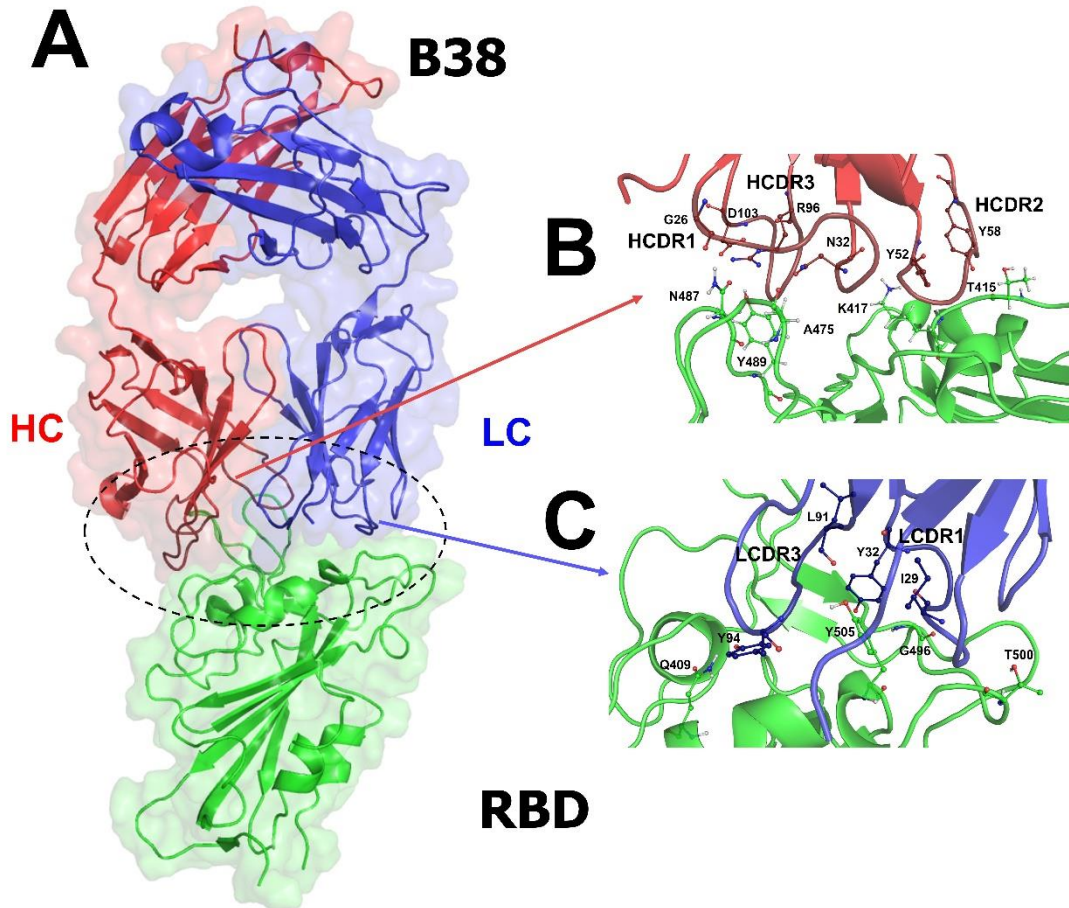
meio de análises *in silico* de mutações e estabilidade, foram utilizadas na etapa de desenho racional dos peptídeos miméticos cíclicos com alto potencial para inibir a entrada do SARS-CoV-2 em células humanas.

Figura 1 – Alinhamento estrutural dos complexos B38:RBD (PDB ID 7BZ5) e P2B-2F6:RBD (PDB ID 7BWJ). As cadeias pesadas (HCs), leves (LCs) e os domínios de ligação ao receptor (RBDs) estão representados no estilo “cartoon”. As HCs dos anticorpos B38 e P2B-2F6 estão representadas em vermelho e salmão escuro. As LCs do B38 e do P2B-2F6 estão coloridas, respectivamente, de azul e roxo. Os RBDs sobrepostos estão em verde.



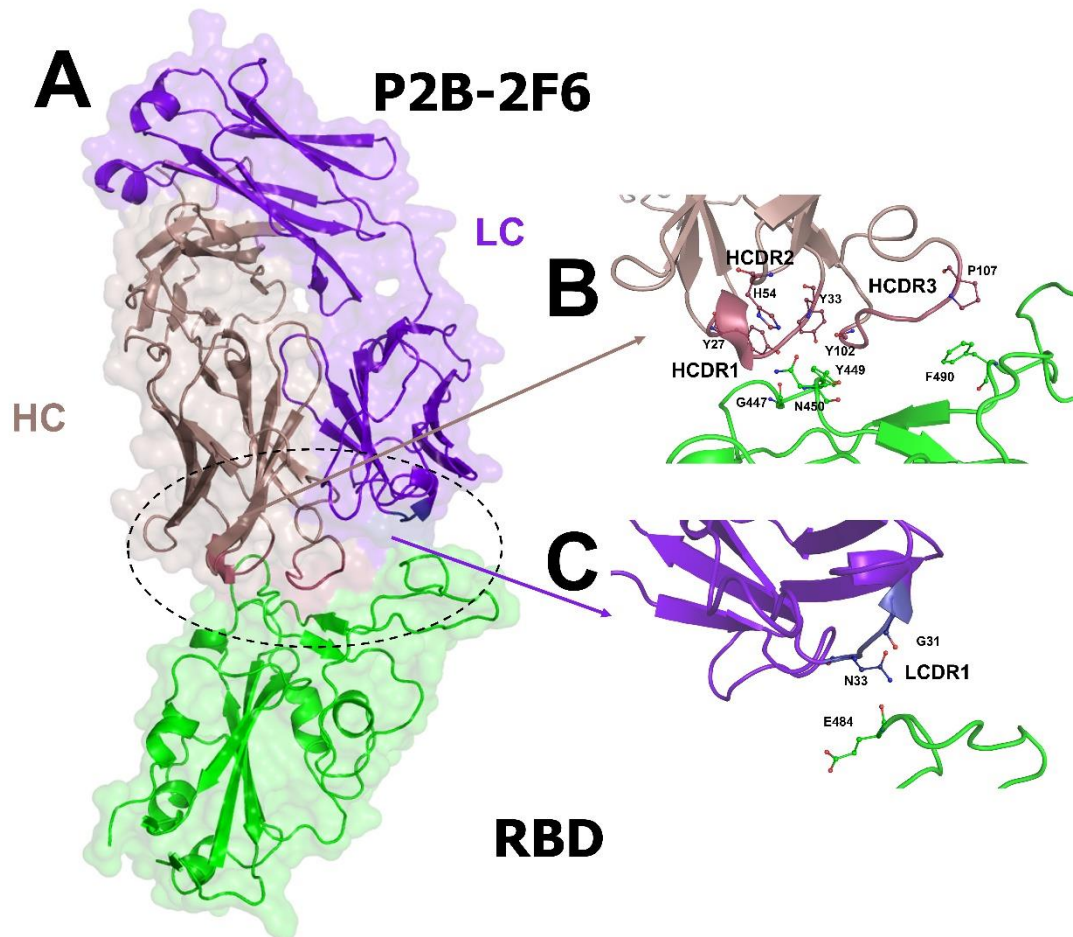
Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 2 – Detalhamento estrutural do cristal B38:RBD (PDB ID 7BZ5). (A) Visão geral do complexo B38:RBD. A cadeia pesada (HC), a cadeia leve (LC) e o RBD estão representados em vermelho, azul e verde, respectivamente. (B) Representação das três regiões determinantes de complementariedade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) e dos principais resíduos que medeiam a interação HC-B38:RBD. (C) Representação das duas regiões determinantes de complementariedade da cadeia leve (LCDR1 e LCDR3) cruciais para a interação com o RBD, e indicação dos principais resíduos previamente indicados como responsáveis pela interação entre LC-B38 e RBD.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 3 – Detalhamento estrutural do cristal P2B-2F6:RBD (PDB ID 7BWJ). (A) Visão geral do complexo P2B-2F6:RBD. A cadeia pesada (HC), a leve (LC) e o RBD estão coloridos de salmão escuro, roxo e verde, respectivamente. (B) Representação das três regiões determinantes de complementariedade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) e dos principais resíduos que medeiam a interação HC-P2B-2F6:RBD. (C) Representação da única região determinante de complementariedade (LCDR1) que contribui significativamente para a interação do anticorpo com o RBD. Os principais resíduos responsáveis pela estável interação entre LC-P2B-2F6 e RBD também estão em destaque.



Fonte: Elaborada pelo autor.



## 2 MÉTODOLOGIA

### 2.1 Preparação das estruturas

As estruturas tridimensionais dos complexos B38:RBD (ID 7BZ5. Cadeias A, H e L) e P2B-2F6:RBD (ID 7BWJ. Cadeias E, H e L) foram obtidas no banco de dados Protein Data Bank (PDB). Em seguida, o software Discovery Studio Visualizer 2020 (BIOVIA, Dassault Systèmes) foi utilizado para remover as glicosilações e as moléculas de água. Depois disso, os resíduos de aminoácidos das cadeias proteicas de ambos os complexos tiveram seus estados de protonação devidamente ajustados selecionando o pH 7,4 no servidor Protein Prepare (MARTÍNEZ-ROSELL; GIORGINO; DE FABRITIIS, 2017).

### 2.2 Dinâmicas moleculares

As simulações de minimização energética, equilíbrio e dinâmica molecular foram executadas utilizando o software GROMACS 2021.2 (PRONK et al., 2013). Inicialmente, o campo de força OPLS-AA/L all-atom foi selecionado para configurar a topologia de ambos os complexos (ROBERTSON; TIRADO-RIVES; JORGENSEN, 2015) que, em seguida, foram colocados nos centros de diferentes caixas, a distâncias de pelo menos 1,0 nm das paredes das mesmas. As dimensões das caixas usadas para os complexos B38:RBD e P2B-2F6:RBD foram  $135 \times 135 \times 135 \text{ \AA}^3$  e  $145 \times 145 \times 145 \text{ \AA}^3$ , respectivamente. O modelo de solvatação SPC/E foi escolhido para o preenchimento das caixas com moléculas de água. Além disso, concentrações de  $0,15 \text{ mol.L}^{-1}$  dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  foram adicionados às caixas d'água. Depois disso, os sistemas tiveram suas energias minimizadas e foram submetidos a simulações dos tipos NVT e NPT, ambas com 100 ps de duração. Essas simulações foram utilizadas para atingir parâmetros ideais de temperatura e pressão. Em seguida, ambos os complexos foram submetidos a simulações de dinâmica molecular com duração de 100 ns. As coordenadas atômicas de cada complexo ao final de suas dinâmicas moleculares foram utilizadas nas etapas de execução das demais simulações computacionais.

### 2.3 Bioquímica quântica

Inicialmente os dois complexos proteicos provenientes das dinâmicas moleculares foram divididos nestas quatro partes: HC-B38:RBD, LC-B38:RBD, HC-P2B-2F6:RBD e LC-

P2B-2F6:RBD. Em seguida, o protocolo de fracionamento molecular com “caps” conjugados (MFCC) (ZHANG; ZHANG, 2003) foi aplicado com o intuito de detalhar as energias de interação entre as cadeias dos anticorpos (quatro no total) e o RBD através de cálculos quânticos envolvendo pares de resíduos ( $R_i$  e  $R_j$ ) componentes dessas cadeias proteicas, como indicado pelo esquema a seguir:  $E(R_i - R_j) = E(C_{i-1}R_iC_{i+1} + C_{j-1}R_jC_{j+1}) - E(C_{i-1}R_iC_{i+1} + C_{j-1}C_{j+1}) - E(C_{i-1}C_{i+1} + C_{j-1}R_jC_{j+1}) + E(C_{i-1}C_{i+1} + C_{j-1}C_{j+1})$ . Onde o primeiro termo da equação,  $E(C_{i-1}R_iC_{i+1} + C_{j-1}R_jC_{j+1})$ , representa a soma das energias de interação do sistema formado pelos resíduos  $R_i$ ,  $R_j$  e suas capas moleculares; o segundo componente,  $E(C_{i-1}R_iC_{i+1} + C_{j-1}C_{j+1})$ , representa a energia do sistema formado pelo  $R_i$  com suas capas moleculares e as capas do  $R_j$ ; o terceiro termo,  $E(C_{i-1}C_{i+1} + C_{j-1}R_jC_{j+1})$ , expressa a energia de interação total do sistema composto por  $R_j$ , suas capas moleculares e as capas do  $R_i$ ; O último componente do esquema,  $E(C_{i-1}C_{i+1} + C_{j-1}C_{j+1})$ , indica a energia de interação do sistema composto somente pelas capas moleculares. Essas capas moleculares, representadas pelos termos  $C_{i-1}$ ,  $C_{i+1}$ ,  $C_{j-1}$  e  $C_{j+1}$ , são resíduos covalentemente ligados aos grupos amino ou carboxila de  $R_i$  e  $R_j$  e que possuem átomos de hidrogênio preenchendo as lacunas deixadas pelas ausências de algumas ligações peptídicas. Nesses cálculos, foram consideradas as interações não covalentes entre os resíduos de aminoácidos das cadeias dos anticorpos e o RBD distando até 8,0 Å entre si. As contribuições energéticas das moléculas de água explícitas com até 2,5 Å de distância dos resíduos também foram incluídas nos cálculos quânticos. As últimas coordenadas atômicas resultantes de cada dinâmica molecular foram submetidas ao esquema de MFCC acima e, em seguida, aos cálculos baseados na DFT utilizando o pacote DMOL3 (DELLEY, 2000) através do software Materials studio 8.0 (BIOVIA, Dassault Systèmes).

## 2.4 Interações nas interfaces dos complexos B38:RBD e P2B-2F6:RBD

Os diagramas 2d das ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas foram elaborados usando o LigPlot+, versão 1.4.5 (LASKOWSKI; SWINDELLS, 2011; WALLACE; LASKOWSKI; THORNTON, 1995). As interações iônicas, cátion-pi e aromáticas foram calculadas usando os critérios padrões da ferramenta Protein Interaction Calculator (PIC) (TINA; BHADRA; SRINIVASAN, 2007). As interações entre cada cadeia dos anticorpos e o RBD foram analisadas individualmente nos seguintes subsistemas: HC-B38:RBD, LC-B38:RBD, HC-P2B-2F6:RBD e LC-P2B-2F6:RBD. Os parâmetros usados para detectar as ligações de hidrogênio foram os seguintes: 2,70 Å de distância máxima entre o hidrogênio e o seu aceptor, e um máximo de 3,35 Å entre o átomo doador e o átomo aceptor.

As interações não ligadas (que não são ligação covalente ou ligação de hidrogênio), foram consideradas interações hidrofóbicas e seus parâmetros foram os seguintes: 2,90 Å e 3,90 Å como sendo as distâncias mínima e máxima para tal interação ser considerada hidrofóbica.

## 2.5 Escrutínio das mutações

As últimas coordenadas atômicas das dinâmicas moleculares (100 ns) dos complexos B38:RBD e P2B-2F6:RBD foram usadas para analisar as influências de algumas mutações sobre a afinidade de ligação entre os anticorpos e os RBDs com mutações pontuais. As moléculas de água foram removidas e os complexos foram submetidos ao protocolo de mutação presente no software VMD 1.9.3 (Visual Molecular Dynamics) (HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996). A escolha das mutações K417N, G446S, S477N, Q493R, Q496S, Q498R, N501Y e Y505H para a realização das análises do complexo B38:RBD foi feita com base no fenótipo da variante Ômicron do SARS-CoV-2 (DEJNIRATTISAI et al., 2022). Levando em consideração a diferença entre os epítomos dos mAbs, somente as mutações G446S, E484A, Q493R e G496S foram selecionadas para as simulações do complexo P2B-2F6:RBD. Essas mutações foram adicionadas ao RBD separadamente, ou seja, cada novo complexo proteico criado pelo VMD 1.9.3 continha somente uma mutação pontual, gerando 12 novas estruturas proteicas. Depois disso, esses novos complexos foram submetidos à minimização de energia no GROMACS 2021.2 (PRONK et al., 2013). A primeira etapa consistiu na utilização do campo de força OPLS-AA/L all-atom para estabelecer a topologia dos átomos que compõem o sistema. Em seguida, cada complexo proteico foi colocado no centro de uma caixa e selecionou-se o modelo de solvatação SPC/E para preenchê-las. Além disso, os íons Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> (0.15 mol.L<sup>-1</sup>) foram adicionados à cada um dos sistemas. Depois das etapas de preparação descritas anteriormente, cada complexo foi submetido a uma simulação de minimização energética até que os mesmos alcançassem estados de potencial energético convergentes. Subsequentemente, os complexos devidamente minimizados foram utilizados como arquivos de entrada no servidor BeAtMusic (DEHOUCK et al., 2013) a fim de encontrar mutações nas sequências dos anticorpos com potencial para aumentar a afinidade dos mesmos pelo RBD da proteína Spike com mutações pontuais encontradas na variante Ômicron.

## 2.6 Desenho racional dos peptídeos miméticos cíclicos

Este design racional foi similar ao desenvolvido por AMARAL et al. (2020). Os peptídeos foram desenhados com base nas regiões que apresentaram maior contribuição energética para a estabilização das interações entre os anticorpos e a proteína S. Além disso, o software Discovery Studio 2020 (BIOVIA, Dassault Systèmes) foi utilizado para estabelecer uma ligação peptídica entre o resíduo inicial e o resíduo final de cada peptídeo, tornando-os cíclicos. Em seguida, o campo de força CHARMM (MOMANY; RONE, 1992) foi selecionado durante a execução do pacote de minimização energética do Discovery Studio 2020 (BIOVIA, Dassault Systèmes) para realizar a otimização geométrica de todos os peptídeos miméticos. Finalmente, novas sequências peptídicas foram propostas com base no escrutínio das mutações.

## **2.7 Predições de estabilidade e antigenicidade**

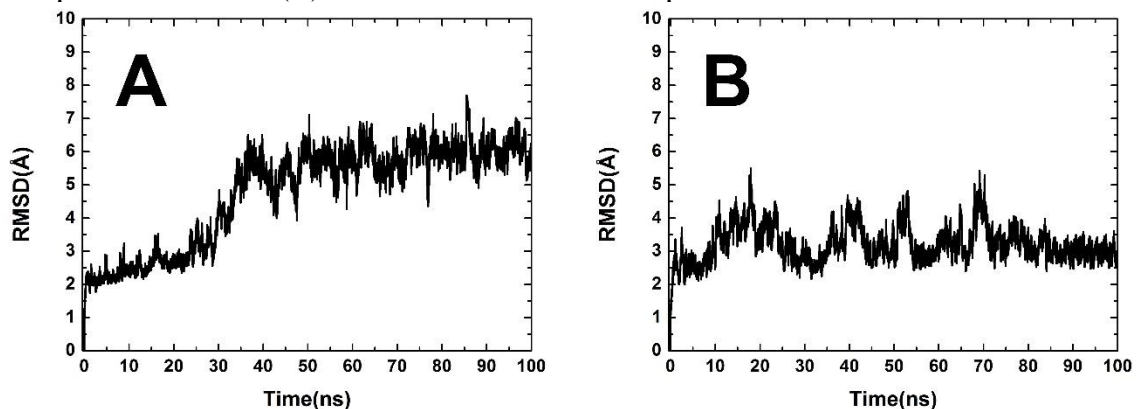
As sequências de aminoácidos dos peptídeos, seguidas das cadeias pesadas e leves dos anticorpos, foram submetidas a clivagens mediadas por pepsina (pH 1.3 e pH > 2), tripsina e quimotripsina usando a ferramenta PeptideCutter (GASTEIGER, 2003). O servidor Half-Life of Peptides in intestine like environment (HLP) (SHARMA et al., 2014) foi utilizado para realizar os cálculos de meia-vida dos peptídeos em um ambiente que possui semelhanças com as condições intestinais. Por fim, a ferramenta de predição de peptídeos antigênicos do Immunomedicine Group (<http://imed.med.ucm.es/Tools/antigenic.html>) foi utilizada para medir o grau de antigenicidade das sequências dos peptídeos e das cadeias dos anticorpos.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Simulações de dinâmica molecular

Mudanças nos valores de RMSD (Root-mean-square deviation) das coordenadas atômicas de proteínas ao longo do tempo são indicadores da estabilidade estrutural em simulações de dinâmica molecular. No caso dos complexos proteicos P2B-2F6:RBD e B38:RBD, as variações de RMSD nos últimos 20 ns de suas dinâmicas moleculares foram 1,58 Å e 2,79 Å (Gráfico 1), indicando que o P2B-2F6 forma um complexo mais estável que o B38. O valor de RMSD final, correspondente ao tempo de 100 ns, foi de 6,11 Å na dinâmica molecular de B38:RBD, enquanto o complexo P2B-2F6:RBD apresentou um RMSD final de 2,89 Å. Indicando, portanto, que P2B-2F6:RBD apresenta estrutura final mais similar ao cristal do que o B38:RBD. A título comparativo, uma variação de RMSD de 1,50 Å foi relatada para o anticorpo B38 utilizando simulações de metadinâmica (MISHRA; BANDYOPADHYAY, 2022), contudo, nenhum relato de variação de RMSD do complexo inteiro encontrado.

Gráfico 1 – Valores de RMSD como uma função de tempo. (A) Valores de RMSD do complexo B38:RBD. (B) Valores de RMSD do complexo P2B-2F6:RBD.



Fonte: Elaborado pelo autor.

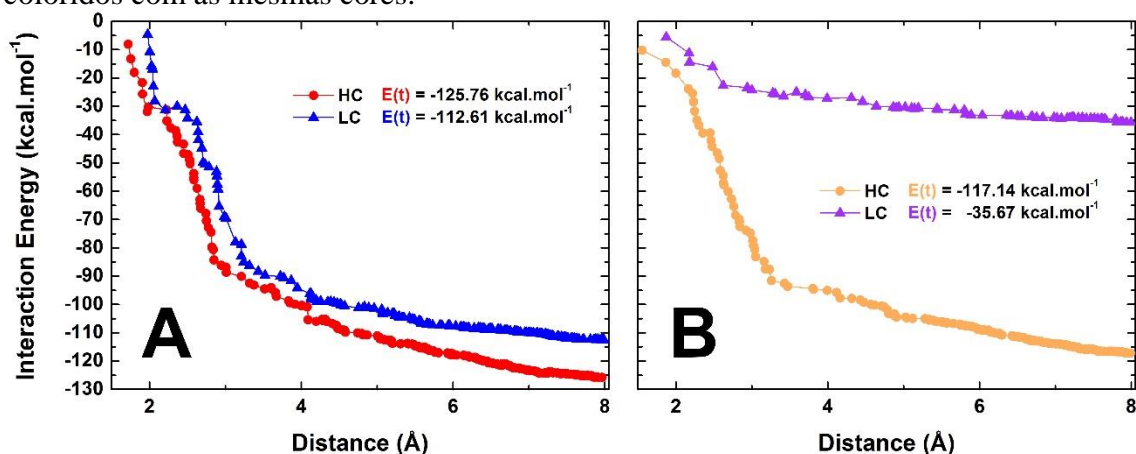
#### 3.2 Bioquímica quântica

Os cálculos quânticos foram realizados utilizando somente constante dielétrica homogênea ( $\epsilon=40$ ) tendo como base estudos que apresentaram modestas divergências ao comparar as energias de interação obtidas através de cálculos baseados na DFT utilizando

estes diferentes modelos em complexos do tipo proteína::proteína: constante dielétrica não homogênea e constata homogênea (AMARAL et al., 2020; MORAIS et al., 2020).

A energia de interação total entre o mAb B38 e o RBD foi  $-238,37 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , e pode ser dividida em  $-125,76 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-112,61 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , contribuições energéticas da cadeia pesada e da leve, respectivamente (Figura 4A). A energia de interação entre o P2B-2F6 e o RBD foi menos atrativa,  $-152,81 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , sendo  $-117,14 \text{ kcal.mol}^{-1}$  proveniente da HC e  $-35,67 \text{ kcal.mol}^{-1}$  da LC (Figura 4B). Essas energias de interação se mostraram proporcionais aos valores de concentração inibitória média (IC50) dos anticorpos:  $0,177 \mu\text{g.mL}^{-1}$  (B38) e  $0,410 \mu\text{g.mL}^{-1}$  (P2B-2F6) (JU et al., 2020; WU et al., 2020). O que pode indicar que a capacidade inibitória de um mAb pode ter relação direta com seu nível de afinidade pelo alvo. Além disso, a cadeia pesada do P2B-2F6 apresentou uma energia de interação aproximadamente três vezes menor que sua cadeia leve, corroborando o relato anterior que apontou essa HC como sendo primariamente utilizada para bloquear a interação entre o RBD e a ACE2 (JU et al., 2020).

Figura 4 – Soma das energias de interação individuais ( $E(t)$ ) entre os resíduos das cadeias pesadas e leves dos anticorpos e os resíduos do RBD, considerando um raio de  $8 \text{ \AA}$  como a distância máxima entre os resíduos. (A) As somas progressivas dos valores de energia de interação do RBD com a HC e a LC do B38 estão coloridas em vermelho e azul, respectivamente, bem como seus respectivos valores de energia total ( $E(t)$ ). (B) Os pontos que representam as somas consecutivas das energias de interação entre o RBD e cada uma cadeia do anticorpo P2B-2F6 estão indicados em salmão (HC) e roxo (LC) ao lado dos termos  $E(t)$ , que indicam a interação global no raio de  $8 \text{ \AA}$ , e estão coloridos com as mesmas cores.

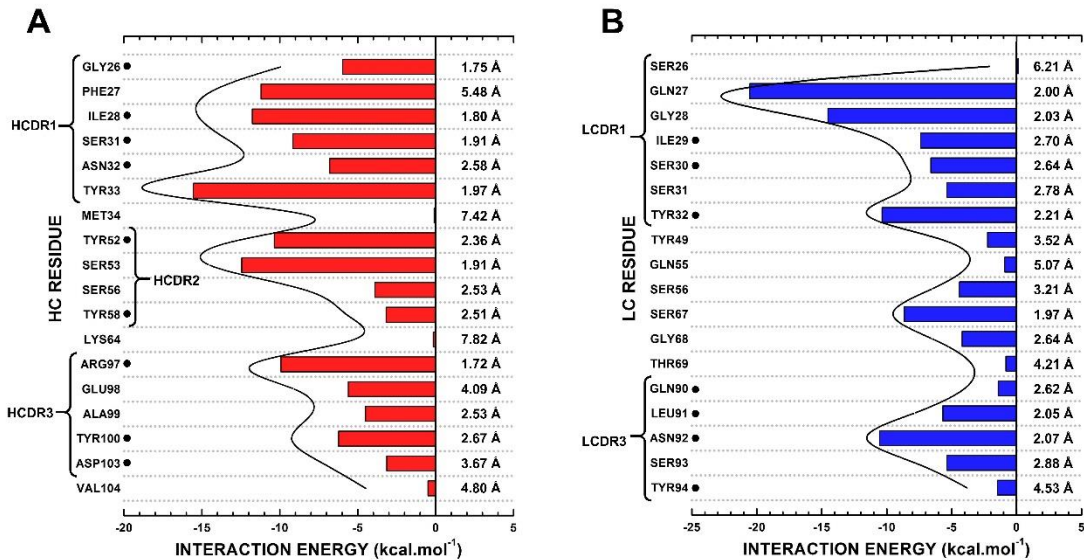


Fonte: Elaborada pelo autor.

A bioquímica quântica indicou que as HCDRs e LCDRs são cruciais para a estabilidade das interações entre os anticorpos e o RBD (Figura 5 e Figura 6). Além disso, os resultados dos cálculos também corroboram descrições prévias acerca das estruturas

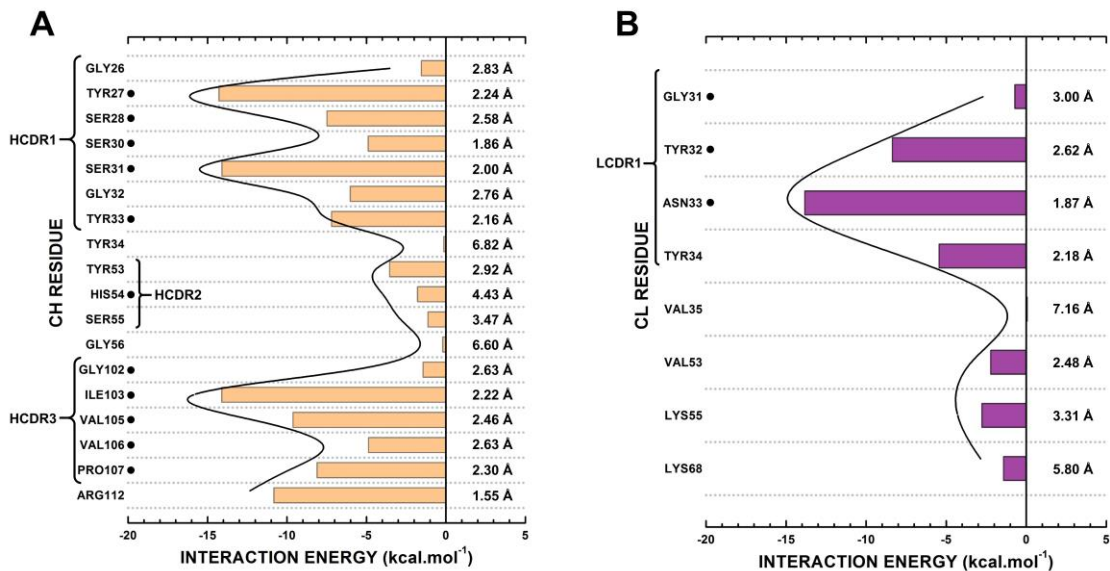
crystalográficas: três HCDRs compoendo os parátomos em cada anticorpo, além de uma e duas LCDRs (parátomos) no P2B-2F6 e B38, respectivamente.

Figura 5 – Descrição quântica dos principais agrupamentos energéticos do complexo B38:RBD. Os pontos localizados ao lado dos resíduos apontam quais deles foram previamente indicados como componentes do parátomo. As distâncias entre os resíduos do anticorpo e o RBD estão indicadas à direita de cada gráfico. (A) Energias de interação entre os resíduos da HC-B38 e do RBD. (B) Energias de interação entre os resíduos da LC-B38 e do RBD.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 6 – Descrição energética do sistema P2B-2F6:RBD. Os pontos ao lado dos resíduos indicam os componentes do parátomo previamente relatados. As distâncias entre os resíduos do anticorpo e do RBD se encontram à direita de cada gráfico. (A) Energias de interação entre os resíduos da HC-P2B-2F6 e do RBD. (B) Energias de interação entre os resíduos da LC-P2B-2F6 e do RBD.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os principais agrupamentos energéticos do B38, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1 e LCDR3 (Figura 5), apresentaram as seguintes energias de interação:  $-60,40 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-29,84 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-29,28 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-64,74 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-24,44 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . A soma dessas energias ( $-208,38 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) representa aproximadamente 87,55 % da interação energética total entre o B38 e o RBD, em concordância com estudos anteriores acerca do complexo estrutural B38:RBD (MISHRA; BANDYOPADHYAY, 2022; WU et al., 2020). A descrição energética obtida através dos cálculos quânticos permitiu identificar os resíduos PHE27, TYR33, SER53, SER56, GLU98 e ALA99 como sendo os principais componentes de seus respectivos agrupamentos energéticos da cadeia pesada, além de ter indicado GLN27, GLY28 e SER31 (SER93) como essenciais para as interações de LCDR1 (LCDR3) (Figura 5). Ademais, uma nova região, formada pelos resíduos SER56, SER67 e GLY68, se provou relevante para a interação da cadeia leve, contribuindo com  $-17,23 \text{ kcal.mol}^{-1}$  (8,27 %) para a energia de interação total. Além disso, muitos resíduos que não compõem o epítipo, como por exemplo, ALA419, ARG454, CYS488 e TYR508 tiveram modestas contribuições energéticas para a estabilidade do complexo B38:RBD (Apêndice A e Apêndice B).

Um padrão similar foi observado nos agrupamentos HCDR1, HCDR2, HCDR3 e LCDR1 do P2B-2F6 (Figura 6), possuindo energias de interação de  $-55,60 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-6,43 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-38,18 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-28,22 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . A soma dessas energias ( $-128,38 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) corresponde a aproximadamente 84,04 % da energia de interação responsável pela ligação ao RBD. Os cálculos quânticos indicaram os resíduos GLY32, TYR53 e SER55 como componentes fundamentais dos aglomerados HCDR1 e HCDR2, e a TYR34 na LCDR1 (Figura 6). Além desses, numerosos resíduos que não fazem parte do epítipo da proteína Spike, tais como, THR345, ARG346, PHE347 e GLU471 mostraram moderadas contribuições energéticas (Apêndice C e Apêndice D).

Os resíduos com as cinco menores energias de interação em cada cadeia dos mAbs foram escolhidos para análises mais detalhadas. Na HC-B38 foram selecionados TYR33, SER53, ILE28, PHE27 e TYR52 (Figura 5A), que contribuíram para a energia de interação total com  $-15,55 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-12,43 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-11,75 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-11,20 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-10,34 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Além desses, os resíduos GLN27, GLY28, ASN92, TYR32 e SER67 foram os selecionados da LC-B38, possuindo as seguintes energias de interação:  $-20,54 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-14,53 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-10,55 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-10,34 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-8,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Os resíduos do RBD que apresentaram energia de interação de no máximo  $-1,00 \text{ kcal.mol}^{-1}$  com pelo menos um dos dez resíduos do B38 mencionados acima, estão representados na figura 7. Dentre esses resíduos, LYS417, TYR421, PHE456, ALA475 e GLY476 realizaram interações com pelo



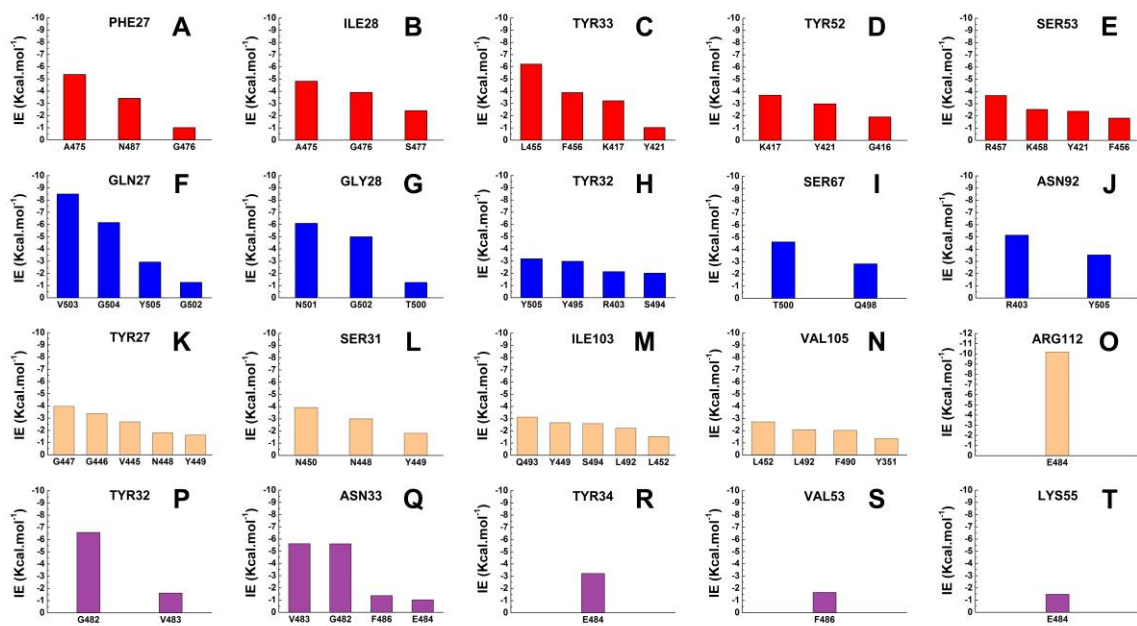
menos dois dos cinco principais resíduos da HC-B38, e os resíduos THR500, GLY502 e TYR505 do RBD, que estabeleceram interações significativas com pelo menos dois dos cinco resíduos menos energéticos da LC-B38, em concordância com WU et al. (2020), que classificaram os seguintes resíduos como componentes do epítipo: LYS417, TYR421, PHE456, GLY476, THR500, GLY502 e TYR505.

Os cinco resíduos de maior importância energética para o contato entre a HC-P2B-2F6 e a proteína spike foram TYR27, ILE103, SER31, ARG112 e VAL105 (Figura 6A). Eles apresentaram energias de interação de  $-14,27 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-14,10 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-14,09 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-10,82 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-9,61 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente. Dentre os resíduos do RBD, ASN448, TYR449 e LEU492 tiveram energias de interação pontuais de no máximo  $-1,00 \text{ kcal.mol}^{-1}$  com pelo menos dois desses resíduos da HC-P2B-2F6. Ademais, os resíduos da LC-P2B-2F6 com menores energias de interação foram ASN33, TYR32, TYR34, LYS55 e VAL53 e tiveram energias de  $-13,83 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-8,35 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-5,44 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $-2,76 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-2,22 \text{ kcal.mol}^{-1}$  (Figura 6B). Os resíduos de aminoácidos responsáveis pelas interações com pelo menos dois desses cinco principais resíduos da LC-P2B-2F6 foram GLY482 e GLU484. Tais resultados estão de acordo com JU et al. (2020), que indicaram ASN448 e TYR449 como parte do epítipo. Os cálculos quânticos também mostraram que a GLY482 e LEU492 são energeticamente relevantes, apesar de não terem sido indicados como componentes do epítipo alvo desse anticorpo.

Algumas pesquisas recentes mostraram que mutações como K417N, A475V, E484K e N501Y reduzem a afinidade entre o B38 e o RBD, diminuindo assim sua capacidade de neutralização em diferentes níveis (CHAKRABORTY, 2022; LI et al., 2020, 2022). Essas mutações estão presentes em algumas variantes do SARS-CoV-2 [Alfa (N501Y), Beta (K417N, R484K e N501Y), Iota (E484K) e Ômicron (K417N e N501Y)] (DEJNIRATTISAI et al., 2022; SOCHER et al., 2021; TEGALLY et al., 2021; WEST et al., 2021). Ademais, dados experimentais indicaram diminuição da capacidade neutralizante do B38 quando ele tem como alvo a variante Ômicron, enquanto que nenhuma alteração foi relatada para a variante Delta, detentora das mutações L452R e T478K (OU et al., 2022). Um outro estudo mostrou que E484K, E484Q e E484A causam resistência ao P2B-2F6 (SUN et al., 2022). Além disso, GE et al. (2021) mostraram que o P2B-2F6 foi mais eficiente ao neutralizar a proteína S com as mutações F486A e Q493A do que ao inibir a proteína S do vírus selvagem (livre de mutações). É válido destacar que os cálculos quânticos indicaram que E484, F486 e Q493 participam de alguns dos principais contatos entre P2B-2F6 e o RBD (Figura 7). Com base nessas informações, pode-se propor que mutações pontuais em um dos 36 resíduos do

RBD responsáveis pelas principais interações com os anticorpos (Figura 7) devem alterar significativamente a capacidade de neutralização dos mesmos.

Figura 7 – Descrição das interações entre os cinco resíduos com maior contribuição energética de cada cadeia dos anticorpos e os resíduos do RBD. Os eixos y dos gráficos fazem referência à energia de interação e no eixo x se encontram os resíduos da proteína Spike. (A-E) Descrição energética dos principais contatos dos resíduos PHE27, ILE28, TYR33, TYR52 e SER53 da cadeia pesada do B38. (F-J) Descrição dos contatos de interação mais relevantes dos resíduos GLN27, GLY28, TYR32, SER67 e ASN92 da cadeia leve do B38. (K-O) Principais interações entre os resíduos TYR27, SER31, ILE103, VAL105 e ARG112 da HC-P2B-2F6 e o RBD. (P-T) Detalhamento dos principais contatos atrativos entre o RBD e os resíduos TYR32, ASN33, TYR34, VAL53 e LYS55 da LC-P2B-2F6.



Fonte: Elaborada pelo autor.

### 3.3 Interações nas interfaces dos complexos B38:RBD e P2B-2F6:RBD

Após a dinâmica molecular, foram detectadas quarenta e três interações hidrofóbicas na interface do complexo B38:RBD, das quais 27 foram estabelecidas com a HC e 16 com a LC. Os resíduos TYR505, ALA475 e ASN487 da proteína S tiveram maior predominância nos contatos hidrofóbicos, com 7, 4 e 4, respectivamente (Tabela 1). HC-ILE28, HC-TYR33, LC-GLN27 participaram de 3 contatos hidrofóbicos cada, sendo os resíduos do anticorpo B38 com maior número de interações hidrofóbicas (Tabela 1). Ademais, foram detectadas 9 ligações de hidrogênio (HB) entre os resíduos da cadeia pesada do B38 e o RBD, além de 5 HB estabelecidas com a cadeia leve (Tabela 1). Dentre os resíduos com maior quantidade de ligações de hidrogênio, a HC-SER53 estabeleceu 2 HB com a ARG457,

e a HC-ARG97 fez 2 HB com a ASN487 (Tabela 1). Além disso, 1 interação iônica, 3 cátion- $\pi$  e 4 interações aromáticas foram detectadas na interface de contato do complexo B38:RBD (Tabela 1). As interações hidrofóbicas e as ligações de hidrogênio descritas acima estão ilustradas nas figuras 8 e 9.

Tabela 1 – Interações entre o B38 e o RBD  
(Continua)

Interação	Resíduo (mAb)	Cadeia (mAb)	Resíduo (RBD)	Distancia(Å)
	VAL2	Pesada	ASN487	
	GLY26	Pesada	ASN487	
	PHE27	Pesada	ALA475	
	PHE27	Pesada	ASN487	
	ILE28	Pesada	ALA475	
	ILE28	Pesada	GLY476	
	ILE28	Pesada	SER477	
	SER31	Pesada	TYR473	
	SER31	Pesada	ALA475	
	ASN32	Pesada	ALA475	
	ASN32	Pesada	TYR489	
	TYR33	Pesada	LYS417	
	TYR33	Pesada	TYR421	
	TYR33	Pesada	LEU455	
	TYR52	Pesada	TYR421	
	SER53	Pesada	ARG457	
	SER53	Pesada	LYS458	
	SER53	Pesada	TYR473	
	GLY54	Pesada	TYR421	
	GLY54	Pesada	ASN460	
	SER56	Pesada	ASN460	
Hidrofóbicas <sup>1</sup>	TYR58	Pesada	THR415	
	TYR58	Pesada	GLY416	
	ARG97	Pesada	ASN487	
	ARG97	Pesada	TYR489	
	ALA99	Pesada	TYR489	
	TYR100	Pesada	GLY485	
	ILE2	Leve	TYR505	
	GLN27	Leve	GLY504	
	GLY28	Leve	ASN501	
	GLY28	Leve	GLY502	
	ILE29	Leve	TYR505	
	SER30	Leve	THR500	
	SER30	Leve	ASN501	
	SER31	Leve	GLY496	
	TYR32	Leve	TYR495	
	TYR32	Leve	TYR505	
	SER56	Leve	PHE486	

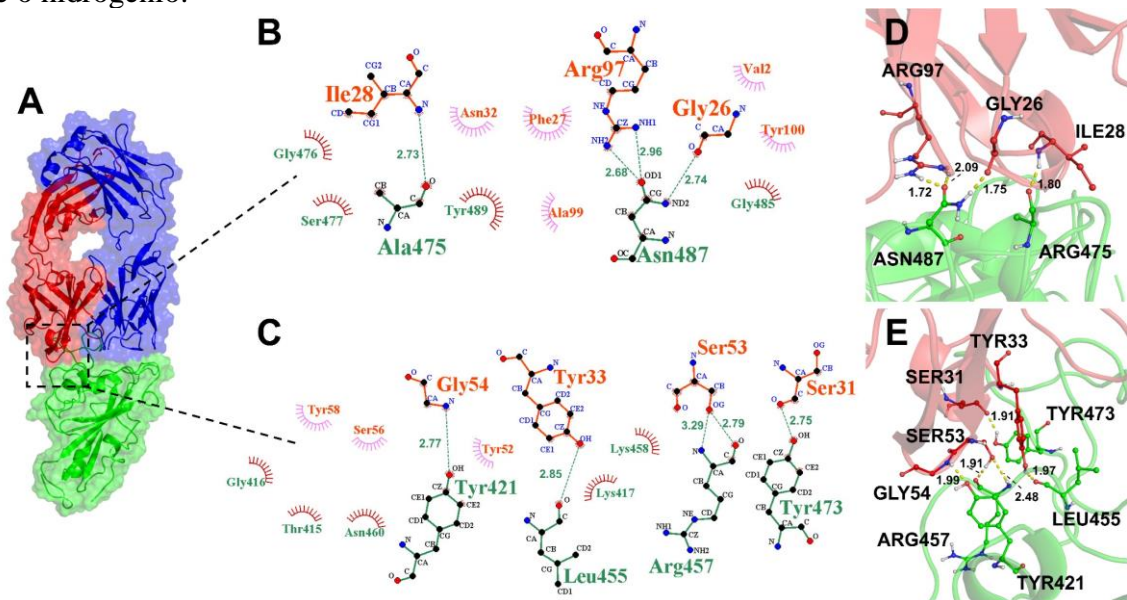
(Conclusão)

<b>Interação</b>	<b>Resíduo (mAb)</b>	<b>Cadeia (mAb)</b>	<b>Resíduo (RBD)</b>	<b>Distancia(Å)</b>
	SER67	Leve	GLN498	
	SER67	Leve	THR500	
	GLY68	Leve	THR500	
	ASN92	Leve	ARG403	
	ASN92	Leve	TYR505	
	GLY26	Pesada	ASN487	2,74
	ILE28	Pesada	ALA475	2,73
	SER31	Pesada	TYR473	2,75
	TYR33	Pesada	LEU455	2,85
	SER53	Pesada	ARG457	2,79
	SER53	Pesada	ARG457	3,29
Ligações de Hidrogênio <sup>1</sup>	GLY54	Pesada	TYR421	2,77
	ARG97	Pesada	ASN487	2,68
	ARG97	Pesada	ASN487	2,96
	GLN27	Leve	GLY504	2,99
	GLY28	Leve	GLY502	3,02
	SER67	Leve	THR500	2,88
	LEU91	Leve	TYR505	2,97
	ASN92	Leve	ARG403	2,95
Iônicas <sup>2</sup>	GLU98	Pesada	LYS417	
	TYR33	Pesada	LYS417	5,31
Cation-Pi <sup>2</sup>	TYR52	Pesada	LYS417	5,31
	TYR32	Leve	ARG403	5,89
	TYR33	Pesada	TYR421	6,88
Aromaticas <sup>2</sup>	TYR52	Pesada	TYR421	6,87
	TYR33	Pesada	PHE456	6,07
	TYR32	Leve	TYR505	5,79

Fonte: elaborada pelo autor.

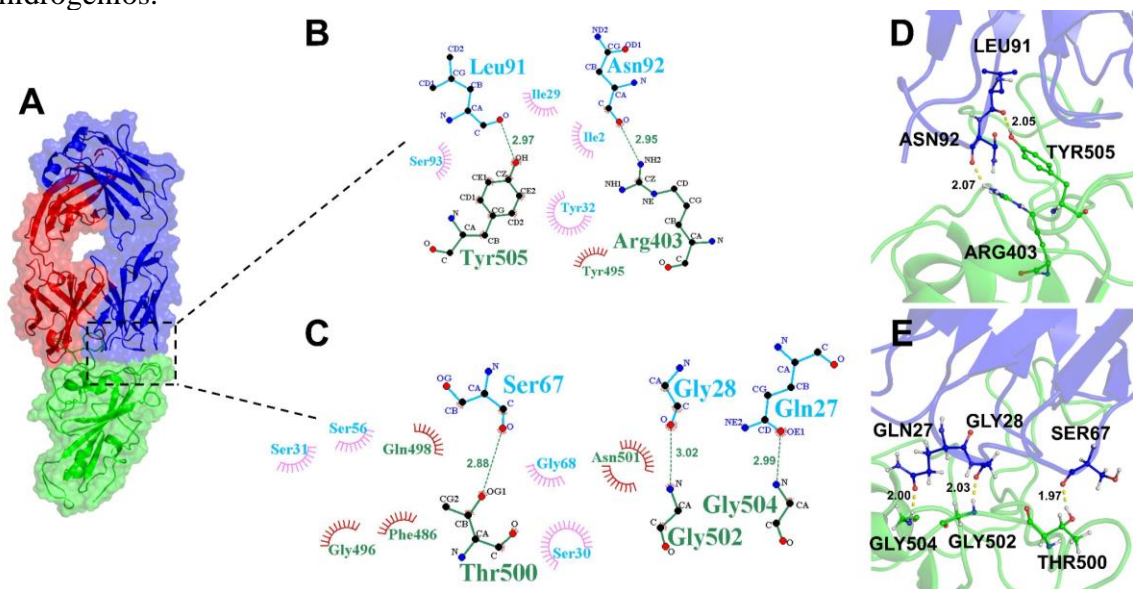
Notas: (1) Interações calculadas pelo LigPlot 1.4.5. (2) Interações calculadas pelo servidor PIC (Protein Interaction Calculator).

Figura 8 – Ilustração dos contatos hidrofóbicos e das ligações de hidrogênio encontradas na interface de contato do complexo B38:RBD. (A) Visão geral do complexo B38:RBD após a dinâmica molecular. HC, LC e RBD estão indicados em vermelho, azul e verde, respectivamente. (B-C) Representação 2D das interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio entre os resíduos da HC (laranja) e do RBD (verde). As interações hidrofóbicas são indicadas pelos arcos coloridos em vermelho e rosa, enquanto as ligações de hidrogênio estão representadas pelas linhas verdes pontilhadas. Os valores indicados levam em consideração a distância entre o átomo doador e o aceitador. (D-E) Representação 3D dos resíduos que estabelecem ligações de hidrogênio entre si. As distâncias representadas foram calculadas entre o átomo aceitador e o hidrogênio.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 9 – Ilustração dos contatos hidrofóbicos e das ligações de hidrogênios encontradas na interface de contato entre a cadeia leve do B38 e o RBD. (A) Visão geral do complexo B38:RBD após a dinâmica molecular. HC, LC e RBD estão coloridos em vermelho, azul e verde, respectivamente. (B-C) Representação 2D das interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio entre os resíduos da LC (azul claro) e do RBD (verde). As interações hidrofóbicas são indicadas pelos arcos vermelhos e rosas, enquanto as ligações de hidrogênio estão representadas pelas linhas verdes pontilhadas. Os valores indicados levam em consideração a distância entre o átomo doador e o aceptor. (D-E) Representação 3D dos resíduos que estabelecem ligações de hidrogênio entre si. Os valores fazem referência às distâncias entre os átomos aceptores e os hidrogênios.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A maior parte dessas interações já foram previamente descritas (MISHRA; BANDYOPADHYAY, 2022; WU et al., 2020), entretanto esse é o primeiro estudo computacional que encontrou as seguintes interações hidrofóbicas entre o mAb B38 e o RBD: HC-VAL2::ASN487, HC-TYR100::GLY485, LC-ILE2::TYR505, LC-GLN27::GLY504, LC-SER30::THR500, LC-SER31::GLY496, LC-SER56:PHE486, LC-GLY68::THR500. Além desses contatos, a HB LC-GLN27::GLY504, as interações cátion-pi e aromáticas também não foram relatadas previamente (Tabela 1).

Após a dinâmica molecular, a glicoproteína spike estabeleceu 26 interações hidrofóbicas com o P2B-2F6, das quais 20 foram com a cadeia pesada e somente 6 com a cadeia leve (Tabela 2). Também foram detectadas 5 ligações de hidrogênio, 1 interação iônica e 1 aromática (Tabela 2). Dentre essas interações, 15 não foram mencionadas em estudos prévios: HC-GLY27::GLY446, HC-TYR27::ASN448, HC-SER28::LYS444, HC-SER30::LYS444, HC-GLY32::TYR449, HC-VAL106::GLU484, HC-PRO107::ILE472, LC-TYR31::GLY482, LC-TYR32::GLY482, LC-ASN33::GLY482, LC-TYR34::GLY482 e LC-

GLU52::GLY485 representam as interações hidrofóbicas; HC-SER30::TYR449 e LC-ASN33::GLY482 são as HB; HC-TYR33::TYR449 é a interação aromática (Tabela 2). Esses contatos hidrofóbicos e as HB estão ilustrados nas figuras 10 e 11. É interessante observar que as 2 ligações de hidrogênio e a interação iônica entre HC-ARG112 e GLU484 (Tabela 2) corroboram a ponte salina descrita por JU et al. (2020).

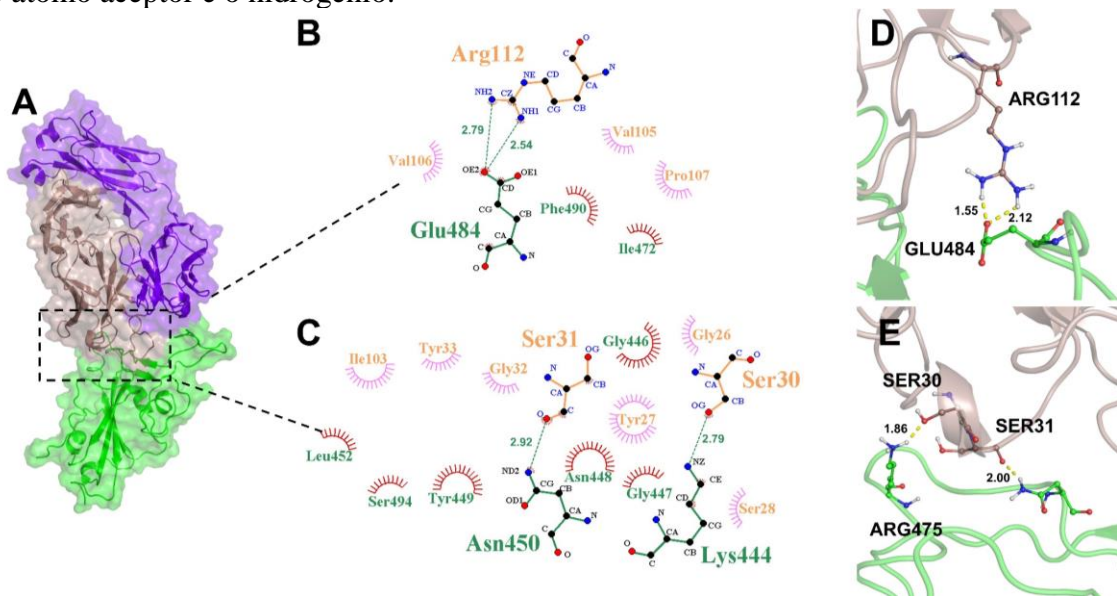
Tabela 2 – Interações entre o P2B-2F6 e o RBD

Interação	Resíduo (mAb)	Cadeia (mAb)	Resíduo (RBD)	Distancia(Å)
Hidrofóbicas <sup>1</sup>	GLY26	Pesada	GLY446	
	TYR27	Pesada	GLY446	
	TYR27	Pesada	GLY447	
	TYR27	Pesada	ASN448	
	SER28	Pesada	LYS444	
	SER30	Pesada	LYS444	
	SER31	Pesada	GLY447	
	SER31	Pesada	ASN448	
	SER31	Pesada	TYR449	
	SER31	Pesada	ASN450	
	GLY32	Pesada	TYR449	
	TYR33	Pesada	TYR449	
	ILE103	Pesada	TYR449	
	ILE103	Pesada	LEU452	
	ILE103	Pesada	SER494	
	VAL105	Pesada	PHE490	
	VAL106	Pesada	GLU484	
	PRO107	Pesada	ILE472	
	PRO107	Pesada	PHE490	
	ARG112	Pesada	GLU484	
	TYR31	Leve	GLY482	
	TYR32	Leve	GLY482	
	ASN33	Leve	GLY482	
	TYR34	Leve	GLY482	
	TYR34	Leve	GLU484	
	GLU52	Leve	GLY485	
Ligações de Hidrogênio <sup>1</sup>	SER30	Pesada	TYR449	2,79
	SER31	Pesada	ASN450	2,92
	ARG112	Pesada	GLU484	2,54
	ARG112	Pesada	GLU484	2,79
	ASN33	Leve	GLY482	2,85
Iônicas <sup>2</sup>	ARG112	Pesada	GLU484	
Aromaticas <sup>2</sup>	TYR33	Pesada	TYR449	5,52

Fonte: elaborada pelo autor.

Notas: (1) Interações calculadas pelo LigPlot 1.4.5. (2) Interações calculadas através do PIC (Protein Interaction Calculator).

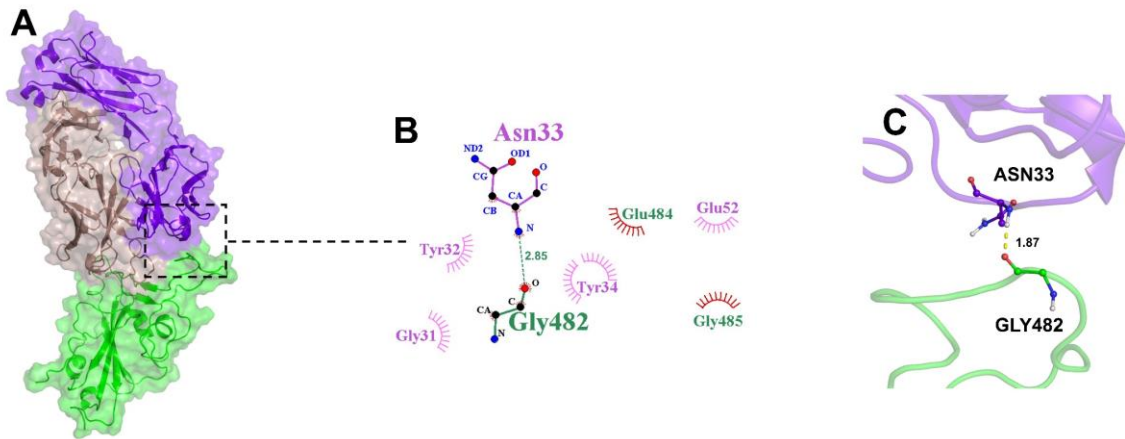
Figura 10 – Ilustração dos contatos hidrofóbicos e das ligações de hidrogênio encontradas na interface de contato entre a cadeia pesada do P2B-2F6 e o RBD. (A) Visão geral do complexo P2B-2F6:RBD após a dinâmica molecular. HC, LC e RBD estão indicados em salmão escuro, roxo e verde, respectivamente. (B-C) Representação 2D das interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio entre os resíduos da HC (salmão) e do RBD (verde). As interações hidrofóbicas são indicadas pelos arcs coloridos em vermelho e rosa, enquanto as ligações de hidrogênio estão representadas pelas linhas verdes pontilhadas. Os valores indicados levam em consideração a distância entre o átomo doador e o aceitador. (D-E) Representação 3D dos resíduos que estabelecem ligações de hidrogênio. As distâncias representadas foram calculadas entre o átomo aceitador e o hidrogênio.



Fonte: Elaborada pelo autor.



Figura 11 – Ilustração dos contatos hidrofóbicos e das ligações de hidrogênios entre a cadeia leve do P2B-2F6 e o RBD após a dinâmica molecular. (A) Visão geral do complexo P2B-2F6:RBD. HC, LC e RBD estão indicadas em salmão escuro, roxo e verde, respectivamente. (B-C) Representação 2D das interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio entre os resíduos da LC (roxo) e do RBD (verde). As interações hidrofóbicas são indicadas pelos arcos coloridos em vermelho e rosa, enquanto as ligações de hidrogênio estão representadas pelas linhas verdes pontilhadas. Os valores indicados levam em consideração a distância entre o átomo doador e o aceitador. (D-E) Representação 3D dos resíduos que estabelecem ligações de hidrogênio. As distâncias representadas foram calculadas considerando o átomo aceitador e o hidrogênio.



Fonte: Elaborada pelo autor.

É possível perceber uma relação direta entre o número de interações e os valores de energia de interação calculados. Isso pode ser observado ao comparar as quantidades de interações com os valores de energia de interação nas interfaces dos B38:RBD e P2B-2F6:RBD. O primeiro complexo possui o maior número de interações e os menores valores de energia de interação, sendo que ambos os parâmetros indicam maior afinidade do RBD pelo B38 do que pelo P2B-2F6. Além disso, a maioria das interações detectadas (Tabela 1 e Tabela 2) envolvem os resíduos com as energias de interação mais negativas (Figura 7), enfatizando sua importância para a capacidade neutralizante dos anticorpos.

### 3.4 Estudo das mutações

O BeAtMusic indicou várias mutações nas sequências dos mAbs com potencial para aumentar a afinidade entre as cadeias dos anticorpos e o RBD (Tabela 3 e Tabela 4). As mutações que findaram em uma variação da afinidade de ligação ( $\Delta\Delta G \leq -0.50$  kcal/mol) foram selecionadas para uma descrição minuciosa. As mutações HC-R97Y, HC-R97F e HC-S56W aumentaram a afinidade do B38 pelo RBD com a mutação K417N (RBD-K417N). Considerando somente a interação entre o B38 e o RB-G466S, a LC-S30F foi a única que

teve  $\Delta\Delta G$  significativa, indicando potencial aumento de afinidade. As mutações HC-R97Y, HC-S56W, HC-S56L e HC-N32I tendem a aumentar a afinidade do B38 pelo RBD-Q493R. Ademais, as mutações LC-Q27W e LC-Y97G indicaram aumento significativo na capacidade neutralizante do B38 sobre RBD-Q496S e RBD-Q498R, respectivamente. O RBD-N501Y foi alvo de expressivos aumentos de afinidade pelo B38 com a mutação LC-S30W ou LC-Q27W. A LC-Q27W também se mostrou promissora para aumentar a afinidade pelo RBD-Y505H (Tabela 3). Com relação ao P2B-2F6, somente duas mutações pontuais tiveram  $\Delta\Delta G \leq -0.50$  kcal/mol, HC-S31W e LC-G31W, se mostrando favoráveis para potencializar a ação desse mAb sobre variantes com as mutações G496S e E484A, respectivamente (Tabela 4).

Esses acréscimos na afinidade de ligação entre os mAbs e os RBDs com diferentes mutações pontuais encontradas na variante Ômicron indicam que mudanças nas cadeias dos anticorpos podem recuperar e potencializar a capacidade neutralizante dessas biomoléculas contra diversas variantes do SARS-CoV-2.

Tabela 3 – Interações entre o B38 e o RBD  
(Continua)

Mutação (RBD) <sup>1</sup>	Cadeia do anticorpo	Posição da mutação (Anticorpo)	Mutação (Anticorpo) <sup>2</sup>	$\Delta\Delta G$ (kcal/mol) <sup>3</sup>
S477N	HC	97	R → Y	-0,74
Q493R	HC	97	R → Y	-0,74
N501Y	LC	30	S → W	-0,71
K417N	HC	97	R → Y	-0,66
Q493R	HC	56	S → W	-0,61
Y505H	LC	27	Q → W	-0,56
K417N	HC	56	S → W	-0,53
G446S	LC	30	S → F	-0,53
Q493R	HC	32	N → I	-0,52
Q493R	HC	56	S → L	-0,52
Q496S	LC	27	Q → W	-0,52
N501Y	LC	27	Q → W	-0,52
K417N	HC	97	R → F	-0,51
Q498R	LC	97	Y → G	-0,51
K417N	HC	56	S → F	-0,48
S477N	HC	54	G → M	-0,48
Q493R	HC	32	N → M	-0,48
Q493R	HC	53	S → F	-0,48
G446S	LC	30	S → W	-0,48
G446S	LC	97	Y → G	-0,48
Q496S	LC	27	Q → F	-0,48
Y505H	LC	27	Q → F	-0,48

Mutação (RBD) <sup>1</sup>	Cadeia do anticorpo	Posição da mutação (Anticorpo)	Mutação (Anticorpo) <sup>2</sup>	$\Delta\Delta G$ (kcal/mol) <sup>3</sup>
K417N	HC	56	S → L	-0,47
S477N	HC	56	S → W	-0,47
Q493R	HC	56	S → F	-0,47
Q498R	LC	31	S → W	-0,47
K417N	HC	97	R → W	-0,45
Q498R	LC	27	Q → W	-0,45
K417N	HC	54	G → M	-0,44
Q493R	HC	32	N → C	-0,44
Q493R	HC	97	R → W	-0,44
G446S	LC	27	Q → W	-0,44
N501Y	LC	27	Q → F	-0,44
Q496S	LC	30	S → F	-0,43
N501Y	LC	30	S → Y	-0,43
S477N	HC	97	R → F	-0,42
Q493R	HC	54	G → M	-0,42
G446S	LC	27	Q → F	-0,42
S477N	HC	97	R → W	-0,41
Q493R	HC	97	R → F	-0,41
Q493R	HC	56	S → I	-0,4
Q498R	LC	27	Q → F	-0,4
K417N	HC	56	S → I	-0,39
S477N	HC	56	S → F	-0,39
S477N	HC	56	S → L	-0,39
Q493R	HC	53	S → W	-0,38
Q493R	HC	56	S → Y	-0,38
Q496S	LC	30	S → Y	-0,38
Q498R	LC	30	S → F	-0,38
Q493R	HC	32	N → V	-0,37
Q493R	HC	32	N → W	-0,37
N501Y	LC	30	S → F	-0,37
K417N	HC	56	S → Y	-0,36
Q493R	HC	32	N → Y	-0,36
Q496S	LC	97	Y → G	-0,36
Y505H	LC	97	Y → G	-0,36
K417N	HC	54	G → W	-0,35
Q493R	HC	32	N → F	-0,35
K417N	HC	53	S → W	-0,33
S477N	HC	53	S → F	-0,33
S477N	HC	56	S → I	-0,32
S477N	HC	99	A → F	-0,32
Q493R	HC	99	A → F	-0,32
K417N	HC	53	S → F	-0,31
K417N	HC	56	S → M	-0,31
Q493R	HC	54	G → W	-0,31

(Conclusão)

Mutação (RBD) <sup>1</sup>	Cadeia do anticorpo	Posição da mutação (Anticorpo)	Mutação (Anticorpo) <sup>2</sup>	$\Delta\Delta G$ (kcal/mol) <sup>3</sup>
Q496S	LC	27	Q → I	-0,31
Y505H	LC	30	S → F	-0,31
K417N	HC	26	G → W	-0,3
Y505H	LC	27	Q → Y	-0,3
S477N	HC	53	S → W	-0,29
S477N	HC	56	S → Y	-0,29
Q493R	HC	32	N → L	-0,29
Q493R	HC	98	E → V	-0,29
Q493R	HC	26	G → W	-0,28
K417N	HC	97	R → I	-0,27
N501Y	LC	27	Q → Y	-0,27
Y505H	LC	31	S → W	-0,27
K417N	HC	32	N → I	-0,26
K417N	HC	56	S → V	-0,26
Q493R	HC	97	R → I	-0,26
Q498R	LC	97	Y → N	-0,26
S477N	HC	26	G → W	-0,25
G446S	LC	97	Y → N	-0,25
Q498R	LC	30	S → W	-0,25
Y505H	LC	27	Q → I	-0,25
Q493R	HC	56	S → M	-0,24
Q493R	HC	56	S → V	-0,24
Q496S	LC	27	Q → L	-0,24
S477N	HC	32	N → I	-0,23
S477N	HC	97	R → I	-0,23
G446S	LC	93	S → I	-0,23
K417N	HC	99	A → F	-0,22
G446S	LC	30	S → Y	-0,22
S477N	HC	98	E → I	-0,21
G446S	LC	93	S → C	-0,21
G446S	LC	27	Q → I	-0,19

Fonte: elaborada pelo autor.

Notas: (1) Mutação pontual inserida no RBD do complexo B38:RBD usado como input no BeAtMuSIC. (2) Mutação na sequência do B38 com potencial para aumentar a afinidade do mesmo pelo RBD. (3) Mudança na afinidade do complexo B38:RBD.

Tabela 4 – Interações entre o P2B-2F6 e o RBD

Mutação (RBD) <sup>1</sup>	Cadeia do anticorpo	Posição da mutação (Anticorpo)	Mutação (Anticorpo) <sup>2</sup>	$\Delta\Delta G$ (kcal/mol) <sup>3</sup>
G496S	HC	31	S → W	-0,61
E484A	LC	31	G → W	-0,61
Q493R	HC	31	S → W	-0,49
G446S	HC	31	S → W	-0,45
E484A	LC	52	E → F	-0,45
E484A	LC	52	E → Y	-0,4
E484A	LC	52	E → W	-0,36
E484A	HC	31	S → W	-0,33
E484A	LC	31	G → Q	-0,33
E484A	LC	52	E → M	-0,33
G496S	HC	31	S → F	-0,31
Q493R	HC	104	V → P	-0,31
Q493R	HC	104	V → W	-0,31
E484A	LC	31	G → M	-0,31
G496S	HC	104	V → P	-0,25

Fonte: elaborada pelo autor.

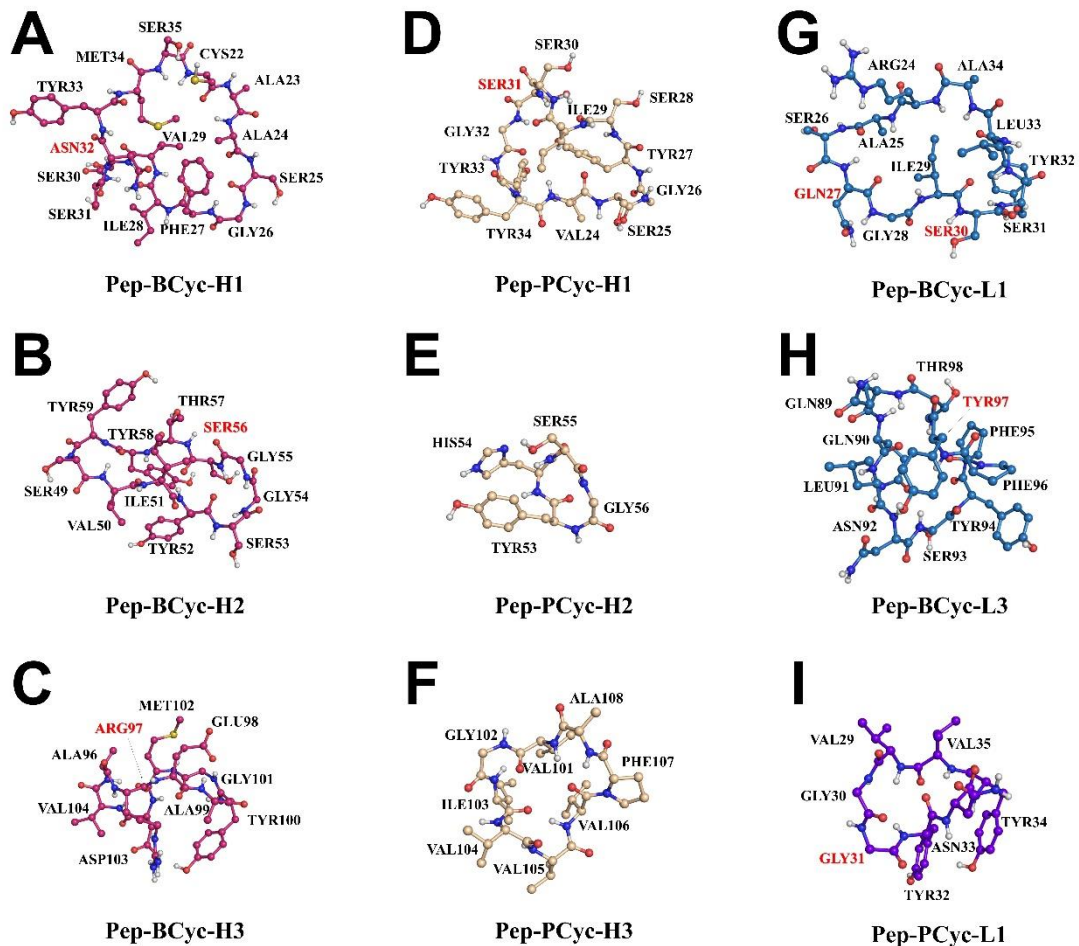
Notas: (1) Mutação pontual inserida no RBD do complexo P2B-2F6:RBD que foi usado como arquivo de entrada no BeAtMuSIC. (2) Mutação na sequência do P2B-2F6 com potencial para aumentar a afinidade do mesmo pelo RBD. (3) Mudança na afinidade do complexo P2B-2F6:RBD.

### 3.5 Peptídeos miméticos baseados nos anticorpos

Os agrupamentos com maiores contribuições energéticas foram cruciais para o desenho dos nove principais peptídeos miméticos cíclicos. Os peptídeos derivados das regiões HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1 e LCDR3 do B38 foram nomeados Pep-BCyc-H1, Pep-BCyc-H2, Pep-BCyc-H3, Pep-BCyc-L1 e Pep-BCyc-L3, respectivamente (Figura 12). Os peptídeos baseados no P2B-2F6 e derivados dos agrupamentos energéticos HCDR1, HCDR2, HCDR3 e LCDR1 foram nomeados Pep-PCyc-H1, Pep-PCyc-H2, Pep-PCyc-H3 e Pep-PCyc-L1 (Figura 12). O peptídeo Pep-BCyc-H1 é composto pelos resíduos CYS22 à SER35 da cadeia pesada do B38 (HC-B38) (Figura 12-A). O conjunto de resíduos que vai da SER49 à TYR59 da HC-B38 constituem o Pep-BCyc-H2 (Figura 12-B). O terceiro peptídeo do B38, Pep-BCyc-H3, é constituído por ARG97-MET102 da cadeia pesada (Figura 12-C). A sequência peptídica do Pep-PCyc-H1 vai do resíduo VAL24 à TYR34 da HC-P2B-2F6 (Figura 12-D). O Pep-PCyc-H2 é formado pela sequência de resíduos que vai da TYR53 à

GLY56 da HC-P2B-2F6 (Figura 12-E). O peptídeo Pep-PCyc-H3 é constituído por GLY102-ALA108 (Figura 12-F). O derivado da LCDR1-B38, Pep-BCyc-L1, é formado por ARG24-ALA34 (Figura 12-G). Os resíduos GLN89-THR98 da cadeia leve do B38 constituem o Pep-BCyc-L3 (Figura 12-H). O Pep-PCyc-L1, baseado no agrupamento LCDR1-P2B-2F6, é composto pelos resíduos que vão da VAL29 à VAL35 (Figura 12-I).

Figura 12 – Peptídeos miméticos desenhados a partir das informações obtidas utilizando bioquímica quântica. Os resíduos nomeados em vermelho indicam os pontos alvos das mutações. (A-C) Peptídeos Pep-PCyc-H1, Pep-BCyc-H2 e Pep-BCyc-H3 derivados dos agrupamentos HCDR1, HCDR2 e HCDR3 do anticorpo B38, respectivamente. (D-F) Representação dos peptídeos Pep-PCyc-H1, Pep-PCyc-H2 e Pep-PCyc-H3 baseado em HCDR1, HCDR2 e HCDR3 do P2B-2F6. (G-H) Ilustração de Pep-BCyc-L1 e Pep-BCyc-L3 que são baseados, respectivamente nos agrupamentos LCDR1 e LCDR3 do mAb B38. (I) Peptídeo cíclico Pep-PCyc-L1 que tem como base estrutural o agrupamento LCDR1 da P2B-2F6, sua única LCDR energeticamente relevante para a estabilidade do complexo P2B-2F6:RBD.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Além disso, as análises in silico indicaram que estas mutações do B38 podem potencializar o efeito bloqueador desses peptídeos miméticos: HC-R97Y, HC-R97F, HC-S56W, HC-S56L, LC-Y97G, HC-N32I, LC-S30W, LC-S30F e LC-Q27W (Tabela 3). As novas sequências peptídicas contendo uma dessas mutações foram nomeadas Pep-BCyc-H1.1 (HC-N32I), Pep-BCyc-H2.1 (HC-S56W), Pep-BCyc-H2.2 (HC-S56L), Pep-BCyc-H3.1 (HC-R97Y), Pep-BCyc-H3.2 (HC-R97F), Pep-BCyc-L1.1(LC-Q27W), Pep-BCyc-L1.2 (LC-S30W), Pep-BCyc-L1.3 (LC-S30F) e Pep-BCyc-L3.1(LC-Y97G). Também é esperado que os peptídeos Pep-PCyc-H1.1 e o Pep-PCyc-L1.1, contendo as mutações HC-S31W e LC-G31W do P2B-2F6 (Tabela 4), apresentem maior afinidade pelos RBDs de variantes do SARS-CoV-2 do que seus respectivos peptídeos livres de mutação, Pep-PCyc-H1 e Pep-PCyc-L1.

Os peptídeos sintéticos, de um modo geral, têm sido alvos de um crescente interesse nos últimos anos por possuírem ações e aplicações diversificadas, tais como atividade antiviral, anticâncer e administração em terapias de doenças cardiovasculares (EBERLE et al., 2017; SOUZA et al., 2021; WOLSKA et al., 2021). Dentre eles, os peptídeos cíclicos merecem destaque por apresentarem maior estabilidade, potência e penetrabilidade na membrana do que suas formas lineares, emergindo como uma alternativa promissora (EMPTING, 2017). A abordagem do desenho racional de peptídeos cíclicos através de ferramentas de biologia computacional tem o mesmo propósito.

### **3.6 Análises de resistência proteolítica, estabilidade e antigenicidade.**

A instabilidade estrutural dos anticorpos assim como sua alta susceptibilidade à proteólise são características desafiadoras para o desenvolvimento de tratamentos baseados no uso de anticorpos (LE BASLE et al., 2020; MA; Ó'FÁGÁIN; O'KENNEDY, 2020). Por conta disso, vias de administração invasivas, como a subcutânea e a intravenosa, são comumente utilizadas nesse tipo de tratamento (LE BASLE et al., 2020). Uma solução interessante para desenvolver tratamentos menos invasivos é baseada no uso de moléculas menores, mais resistentes à proteólise, com atividades biológicas semelhantes às dos anticorpos e que apresentem baixa alergenicidade. Além disso, muitas ferramentas de bioinformática têm sido empregadas para analisar diversas características de moléculas, como por exemplo, susceptibilidade à proteólise, meia-vida, estabilidade em ambientes simulados e antigenicidade.

As cadeias dos anticorpos apresentaram alta susceptibilidade à digestão proteolítica por pepsina (pH = 1,3 e pH > 2,0), tripsina e quimotripsina. Todas as sequências

dos peptídeos derivados dos anticorpos mostraram alta resistência à degradação por pepsina (pH = 1,3) e tripsina, embora tenham apresentada uma sensibilidade moderada à pepsina em pH > 2,0 e quimotripsina. Além disso, a maioria dos peptídeos analisados não apresentaram susceptibilidade, mesmo que de forma mínima, à pepsina (pH = 1,3 e pH > 2,0), tripsina ou quimotripsina. Os peptídeos miméticos com o maior número de sítios alvos de clivagem pela pepsina (pH > 2,0) foram os Pep-BCyc-H2.1, Pep-BCyc-H2.2 e Pep-PCyc-H1.1, todos com sete sítios. O maior número de sítios susceptíveis à quimotripsina também foi detectado em peptídeos contendo mutações, Pep-BCyc-H2.1 e Pep-PCyc-H1.1, com quatro pontos de clivagem em cada. Entretanto, esses números de sítios de clivagem alvos da pepsina (pH > 2,0) e da quimotripsina são, respectivamente, sete e quatro vezes menores do que os encontrados nas cadeias dos anticorpos (Tabela 5 e Tabela 6).

Tabela 5 – Descrição da resistência proteolítica do B38 e de seus peptídeos derivados

Biomolécula	Sequência de aminoácidos <sup>1</sup>	Pepsina (pH 1,3) <sup>2</sup>	Pepsina (pH > 2,0) <sup>2</sup>	Tripsina <sup>2</sup>	Quimo-tripsina <sup>2</sup>
<b>Número de sítios de clivagem</b>					
B38 HC	-	33	56	16	17
B38 LC	-	39	53	18	19
Pep-BCyc-H1	CAASGFIVSSNYMS	2	4	0	2
Pep-BCyc-H2	SVIYSGGSTYY	0	5	0	3
Pep-BCyc-H3	AREAYGMDV	0	1	1	2
Pep-BCyc-L1	RASQGISSYLA	2	3	1	1
Pep-BCyc-L3	QQLNSYPPYT	2	2	0	1
Pep-BCyc-H1.1	CAASGFIVSSIYMS	2	4	0	2
Pep-BCyc-H2.1	SVIYSGGWTYY	0	7	0	4
Pep-BCyc-H2.2	SVIYSGGLTYY	2	7	0	3
Pep-BCyc-H3.1	AYEAYGMDV	0	4	0	2
Pep-BCyc-H3.2	AFEAYGMDV	2	4	0	2
Pep-BCyc-L1.1	RASWGISSYLA	2	4	1	2
Pep-BCyc-L1.2	RASQGIWSYLA	2	5	1	2
Pep-BCyc-L1.3	RASQGIFSYLA	4	5	1	2
Pep-BCyc-L3.1	QQLNSYPPGT	2	2	0	0

Fonte: Elaborada pelo autor.

Notas: (1) Sequências de aminoácidos dos peptídeos derivados do B38. (2) As quantidades de sítios de clivagem foram calculados usando o servidor PeptideCutter ([http://web.expasy.org/peptide\\_cutter/](http://web.expasy.org/peptide_cutter/)).



Tabela 6 – Descrição da resistência proteolítica das cadeias do P2B-2F6 e das sequências de seus peptídeos derivados

Biomolécula	Sequência de aminoácidos <sup>1</sup>	Pepsina (pH 1,3) <sup>2</sup>	Pepsina (pH > 2,0) <sup>2</sup>	Tripsina <sup>2</sup>	Quimo-tripsina <sup>2</sup>
<b>Número de sítios de clivagem</b>					
P2B-2F6 HC	-	31	56	16	18
P2B-2F6 LC	-	26	48	15	16
Pep-PCyc-H1	VSGYSSSGYY	0	5	0	3
Pep-PCyc-H2	YHSG	0	1	0	1
Pep-PCyc-H3	VGIVVPA	0	0	0	0
Pep-PCyc-L1	VGGYNYV	0	4	0	2
Pep-PCyc-H1.1	VSGYSISWGYY	0	7	0	4
Pep-PCyc-L1.1	VGWYNYV	0	5	0	3

Fonte: Elaborada pelo autor.

Notas: (1) Sequências de aminoácidos dos peptídeos baseados nos principais agrupamentos do P2B-2F6. (2) Os sítios de clivagem foram calculados usando o servidor PeptideCutter ([http://web.expasy.org/peptide\\_cutter/](http://web.expasy.org/peptide_cutter/)).

As análises de meia-vida e estabilidade mostraram que a maioria dos peptídeos se comporta de maneira estável em um ambiente similar ao intestinal, com exceção dos Pep-BCyc-H2, Pep-BCyc-L1, Pep-BCyc-H2.1, Pep-BCyc-H2.2, Pep-BCyc-L1.1, Pep-BCyc-L1.2, Pep-BCyc-L1.3, todos derivados do B38. (Tabela 7). Pep-BCyc-H1.1 e Pep-BCyc-L3.1 foram os peptídeos com os maiores valores de meia-vida, 3,43 s e 3,65 s, respectivamente (Tabela 7). Considerando a relação entre a meia-vida no ambiente intestinal e a resistência proteolítica, é possível propor que os anticorpos devem ser instáveis apesar de não ser possível calcular a meia-vida de suas cadeias proteicas no HLP (GORRIS et al., 2009).

Tabela 7 – Detalhamento acerca da estabilidade e antigenicidade do B38 e seus peptídeos derivados  
(Continua)

Biomolécula	Sequência de aminoácidos <sup>1</sup>	Meia-vida <sup>2</sup>	Estabilidade <sup>3</sup>	Antigenicidade <sup>4</sup>
B38 HC	-	-	-	11
B38 LC	-	-	-	10
Pep-BCyc-H1	CAASGFIVSSNYMS	2,019	Alta	1
Pep-BCyc-H2	SVIYSGGSTYY	0,921	Normal	0
Pep-BCyc-H3	AREAYGMDV	1,623	Alta	0
Pep-BCyc-L1	RASQGISSYLA	0,167	Baixa	0
Pep-BCyc-L3	QQLNSYPPYT	2,235	Alta	0
Pep-BCyc-H1.1	CAASGFIVSSIYMS	3,428	Alta	1
Pep-BCyc-H2.1	SVIYSGGWTYT	0,872	Normal	0
Pep-BCyc-H2.2	SVIYSGGLTYT	0,877	Normal	0
Pep-BCyc-H3.1	AYEAYGMDV	1,778	Alta	0
Pep-BCyc-H3.2	AFEAYGMDV	1,915	Alta	0
Pep-BCyc-L1.1	RASWGISSYLA	0,304	Normal	0
Pep-BCyc-L1.2	RASQGIWSYLA	0,499	Normal	0
Pep-BCyc-L1.3	RASQGIFSYLA	0,240	Baixa	0
Pep-BCyc-L3.1	QQLNSYPPGT	3,652	Alta	0

Fonte: Elaborada pelo autor.

Notas: (1) Sequências de aminoácidos dos peptídeos baseados anticorpo B38. (2) O tempo de meia-vida (em segundos) de cada peptídeo foi calculado usando o servidor HLP (Half-life of peptides in intestine-like environment) ([https://webs.iitd.edu.in/raghava/hlp/pep\\_both.htm](https://webs.iitd.edu.in/raghava/hlp/pep_both.htm)). As cadeias dos anticorpos não podem ser analisadas nesse servidor devido ao grande número de resíduos que as compõem. (3) Os parâmetros do HLP são os seguintes: Meia-vida < 0,1 s é indica baixa estabilidade; a sequência possui uma estabilidade normal se a meia-vida fica entre 0,1 s e 1,0 s; meia-vida > 1,0 s indica alta estabilidade. (4) O número de determinantes antigênicos de cada sequência foi calculado usando o IMED (<http://imed.med.ucm.es/Tools/antigenic.pl>).

Todos os peptídeos miméticos apresentaram, no máximo, uma porção determinante antigênica em suas sequências, diferindo bastante do padrão observado nas cadeias dos anticorpos, que têm entre nove e onze fragmentos antigênicos em suas sequências (Tabela 7 e Tabela 8). Portanto, as sequências peptídicas propostas apresentaram baixo potencial antigênico, resistência proteolítica, e maior estabilidade do que os dois anticorpos analisados. No que diz respeito às evidências experimentais, ensaios *in vitro* mostraram que peptídeos projetados com auxílio de ferramentas computacionais inibiram a capacidade infecciosa do SARS-CoV-2 (KAROYAN et al., 2021), fornecendo maior credibilidade aos resultados computacionais. Sendo assim, os peptídeos cíclicos projetados são potenciais

inibidores da entrada de variantes do SARS-CoV-2 nas células humanas com possibilidade de serem administrados por via oral.

Tabela 8 – Dados acerca da estabilidade e da antigenicidade do P2B-2F6 e de seus peptídeos derivados

Biomolécula	Sequência de aminoácidos <sup>1</sup>	Meia-Vida <sup>2</sup>	Estabilidade <sup>3</sup>	Antigenicidade <sup>4</sup>
P2B-2F6 HC	-	-	-	9
P2B-2F6 LC	-	-	-	11
Pep-PCyc-H1	VSGYSSSGYY	2,051	Alta	0
Pep-PCyc-H2	YHSG	1,483	Alta	0
Pep-PCyc-H3	VGIVVVPA	1,215	Alta	0
Pep-PCyc-L1	VGGYNYV	1,385	Alta	0
Pep-PCyc-H1.1	VSGYSISWGY	2,131	Alta	0
Pep-PCyc-L1.1	VGWYNYV	1,430	Alta	0

Fonte: Elaborada pelo autor.

Notas: (1) Sequências de aminoácidos dos peptídeos baseados anticorpo P2B-2F6. (2) O tempo de meia-vida (em segundos) de cada peptídeo foi calculado usando o servidor HLP (Half-life of peptides in intestine-like environment) ([https://webs.iiitd.edu.in/raghava/hlp/pep\\_both.htm](https://webs.iiitd.edu.in/raghava/hlp/pep_both.htm)). As cadeias dos anticorpos não podem ser analisadas nesse servidor devido ao grande número de resíduos que as compõem. (3) Os parâmetros do HLP são os seguintes: Meia-vida < 0,1 s é indica baixa estabilidade; a molécula possui uma estabilidade normal se a meia-vida fica entre 0,1 s e 1,0 s; meia-vida > 1,0 s indica alta estabilidade. (4) O número de determinantes antigênicos de cada sequência foi calculado usando o IMED (<http://imed.med.ucm.es/Tools/antigenic.pl>).

Diante disso, espera-se que esses peptídeos sintéticos, com e sem as mutações pontuais, culminem em alguns destes benefícios que se seguem: maior afinidade de ligação e especificidade pelo RBD do que os anticorpos, resistência proteolítica, estabilidade, baixa antigenicidade e, especialmente por parte dos peptídeos com as mutações propostas anteriormente, eficácia contra a variante Ômicron do SARS-CoV-2.

## 4 CONCLUSÃO

Em conclusão, foram abordadas diversas propriedades cruciais dos complexos proteicos B38:RBD e P2B-2F6:RBD através de descrições moleculares e quânticas considerando as cadeias proteicas como fragmentos de aminoácidos com o intuito de obter os valores de energia de interação locais (resíduo:resíduo) e globais. Os resultados computacionais revelaram novas interações associadas aos contatos nas interfaces de interação dos dois sistemas estudados (mAb:RBD). Também foi possível identificar promissoras mutações com potencial para aumentar a afinidade dos anticorpos pelo domínio de ligação ao receptor da proteína S da variante Ômicron do SARS-CoV-2. De forma conjunta, esses resultados favorecem o desenvolvimento de novas moléculas com potencial terapêutico anti-COVID-19. Com base nisso, foram propostos peptídeos miméticos cíclicos utilizando os agrupamentos indicados pela bioquímica quântica e os resultados do escrutínio de mutações. O uso desses peptídeos surge como uma alternativa promissora para tratar COVID-19, pois eles são estáveis, razoavelmente resistentes a proteases, mais acessíveis do que os anticorpos, e têm potencial ação contra a variante Ômicron. É importante destacar que futuros ensaios *in vitro* e *in vivo* devem ser feitos para comprovar a capacidade inibitória dos peptídeos e a possível melhora da neutralização do SARS-CoV-2 pelos anticorpos modificados com as mutações encontradas.

## REFERÊNCIAS

- ABD EL-AZIZ, T. M.; STOCKAND, J. D. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 83, p. 104327, set. 2020.
- AGHAMIRZA MOGHIM ALIABADI, H. et al. COVID-19: A systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment. **MedComm**, v. 3, n. 1, 17 mar. 2022.
- AMARAL, J. L. et al. Quantum biochemistry in cancer immunotherapy: New insights about CTLA-4/ipilimumab and design of ipilimumab-derived peptides with high potential in cancer treatment. **Molecular Immunology**, v. 127, p. 203–211, nov. 2020.
- CHAKRABORTY, S. E484K and N501Y SARS-CoV 2 spike mutants Increase ACE2 recognition but reduce affinity for neutralizing antibody. **International Immunopharmacology**, v. 102, p. 108424, jan. 2022.
- COPIN, R. et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. **Cell**, v. 184, n. 15, p. 3949-3961.e11, jul. 2021.
- Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 that Retains Activity Against Omicron Variant.** Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-monoclonal-antibody-treatment-covid-19-retains>>.
- DEHOUCK, Y. et al. BeAtMuSiC: prediction of changes in protein–protein binding affinity on mutations. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n. W1, p. W333–W339, 1 jul. 2013.
- DEJNIRATTISAI, W. et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. **Cell**, v. 185, n. 3, p. 467- 484.e15, fev. 2022.
- DELLEY, B. From molecules to solids with the DMol3 approach. **The Journal of Chemical Physics**, v. 113, n. 18, p. 7756–7764, 8 nov. 2000.
- DOUGAN, M. et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 15, p. 1382–1392, 7 out. 2021.
- EBERLE, A. N. et al. Synthetic Peptide Drugs for Targeting Skin Cancer: Malignant Melanoma and Melanotic Lesions. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 17, 4 jul. 2017.
- EMPTING, M. CHAPTER 1. An Introduction to Cyclic Peptides. In: **Cyclic Peptides: From Bioorganic Synthesis to Applications**. 1. ed. [s.l.] Royal Society of Chemistry, 2017. p. 1–14.
- FOX, S. J. et al. Density functional theory calculations on entire proteins for free energies of binding: Application to a model polar binding site. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 82, n. 12, p. 3335–3346, dez. 2014.
- FRANCIS, A. I. et al. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. **Postgraduate Medical Journal**, v. 98, n. 1159, p. 389–394, maio 2022.

GASTEIGER, E. ExPASy: the proteomics server for in-depth protein knowledge and analysis. **Nucleic Acids Research**, v. 31, n. 13, p. 3784–3788, 1 jul. 2003.

GE, J. et al. Antibody neutralization of SARS-CoV-2 through ACE2 receptor mimicry. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 250, 11 dez. 2021.

GELPI, J. et al. Molecular dynamics simulations: advances and applications. **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, p. 37, nov. 2015.

GETZ, G. S.; REARDON, C. A. The structure/function of apoprotein A-I mimetic peptides. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity**, v. 21, n. 2, p. 129–133, abr. 2014.

GORRIS, H. H. et al. Rapid Profiling of Peptide Stability in Proteolytic Environments. **Analytical Chemistry**, v. 81, n. 4, p. 1580–1586, 15 fev. 2009.

HANSEN, J. et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. **Science**, v. 369, n. 6506, p. 1010–1014, 21 ago. 2020.

HOFFMANN, M. et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. **Cell**, v. 185, n. 3, p. 447-456.e11, fev. 2022.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33–38, fev. 1996.

HUO, J. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 by Destruction of the Prefusion Spike. **Cell Host & Microbe**, v. 28, n. 3, p. 445- 454.e6, set. 2020.

HWANG, Y.-C. et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. **Journal of Biomedical Science**, v. 29, n. 1, p. 1, 4 dez. 2022.

IOVINO, L. et al. Shared inflammatory pathways and therapeutic strategies in COVID-19 and cancer immunotherapy. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 9, n. 5, p. e002392, 13 maio 2021.

JONES, B. E. et al. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. **Science Translational Medicine**, v. 13, n. 593, 12 maio 2021.

JU, B. et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. **Nature**, v. 584, n. 7819, p. 115–119, 6 ago. 2020.

KAROYAN, P. et al. Human ACE2 peptide-mimics block SARS-CoV-2 pulmonary cells infection. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, p. 197, 12 dez. 2021.

KOTHARI, A.; WOODLAND BORELLA, E.; SMITH, M. R. Monoclonal Antibody Therapy for COVID-19: A Public Health Perspective From Arkansas. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, 1 jan. 2022.

KUBA, K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS

coronavirus-induced lung injury. **Nature Medicine**, v. 11, n. 8, p. 875–879, 10 ago. 2005.

LARUE, R. C. et al. Rationally Designed ACE2-Derived Peptides Inhibit SARS-CoV-2. **Bioconjugate Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 215–223, 20 jan. 2021.

LASKOWSKI, R. A.; SWINDELLS, M. B. LigPlot+: Multiple Ligand–Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, n. 10, p. 2778–2786, 24 out. 2011.

LE BASLE, Y. et al. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 1, p. 169–190, jan. 2020.

LI, Q. et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. **Cell**, v. 182, n. 5, p. 1284–1294.e9, set. 2020.

LI, Z. et al. An engineered bispecific human monoclonal antibody against SARS-CoV-2. **Nature Immunology**, v. 23, n. 3, p. 423–430, 28 mar. 2022.

MA, H.; Ó'FÁGÁIN, C.; O'KENNEDY, R. Antibody stability: A key to performance - Analysis, influences and improvement. **Biochimie**, v. 177, p. 213–225, out. 2020.

MAAS, M. N. et al. Targeting SARS-CoV-2 spike protein by stapled hACE2 peptides. **Chemical Communications**, v. 57, n. 26, p. 3283–3286, 2021.

MARTÍNEZ-ROSELL, G.; GIORGINO, T.; DE FABRITIIS, G. PlayMolecule ProteinPrepare: A Web Application for Protein Preparation for Molecular Dynamics Simulations. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 57, n. 7, p. 1511–1516, 24 jul. 2017.

MAXMEN, A. Wuhan market was epicentre of pandemic's start, studies suggest. **Nature**, v. 603, n. 7899, p. 15–16, 3 mar. 2022.

MISHRA, L.; BANDYOPADHYAY, T. Unbinding of hACE2 and inhibitors from the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1–20, 16 mar. 2022.

MOMANY, F. A.; RONE, R. Validation of the general purpose QUANTA ®3.2/CHARMm® force field. **Journal of Computational Chemistry**, v. 13, n. 7, p. 888–900, set. 1992.

MORAIS, P. A. et al. The urokinase plasminogen activator binding to its receptor: a quantum biochemistry description within an in/homogeneous dielectric function framework with application to uPA–uPAR peptide inhibitors. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 22, n. 6, p. 3570–3583, 2020.

OU, J. et al. ACE2-Targeting antibody suppresses SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 43, 9 dez. 2022.

PARKER, E. P. K. et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. **The Lancet Global Health**, v. 10, n. 3, p. e326–e328, mar. 2022.

PRONK, S. et al. GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit. **Bioinformatics**, v. 29, n. 7, p. 845–854, 1 abr. 2013.

ROBERTSON, M. J.; TIRADO-RIVES, J.; JORGENSEN, W. L. Improved Peptide and Protein Torsional Energetics with the OPLS-AA Force Field. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 11, n. 7, p. 3499–3509, 14 jul. 2015.

SHANG, J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. **Nature**, v. 581, n. 7807, p. 221–224, 14 maio 2020a.

SHANG, J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727–11734, 26 maio 2020b.

SHARMA, A. et al. Designing of peptides with desired half-life in intestine-like environment. **BMC Bioinformatics**, v. 15, n. 1, p. 282, 20 dez. 2014.

SHENG, Y. et al. Improving the Performance of MM/PBSA in Protein–Protein Interactions via the Screening Electrostatic Energy. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 61, n. 5, p. 2454–2462, 24 maio 2021.

SOCHER, E. et al. Mutations in the B.1.1.7 SARS-CoV-2 Spike Protein Reduce Receptor-Binding Affinity and Induce a Flexible Link to the Fusion Peptide. **Biomedicines**, v. 9, n. 5, p. 525, 8 maio 2021.

SOUZA, P. F. N. et al. ACE2-derived peptides interact with the RBD domain of SARS-CoV-2 spike glycoprotein, disrupting the interaction with the human ACE2 receptor. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1–14, 10 jan. 2021.

SUN, C. et al. Parallel profiling of antigenicity alteration and immune escape of SARS-CoV-2 Omicron and other variants. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 42, 8 dez. 2022.

TARIGHI, P. et al. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. **European Journal of Pharmacology**, v. 895, p. 173890, mar. 2021.

TAVARES, A. B. M. L. A. et al. Inhibition of the checkpoint protein PD-1 by the therapeutic antibody pembrolizumab outlined by quantum chemistry. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1840, 30 dez. 2018.

TAYLOR, P. C. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 6, p. 382–393, 19 jun. 2021.

TEGALLY, H. et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. **Nature**, v. 592, n. 7854, p. 438–443, 15 abr. 2021.

TINA, K. G.; BHADRA, R.; SRINIVASAN, N. PIC: Protein Interactions Calculator. **Nucleic Acids Research**, v. 35, n. Web Server, p. W473–W476, 8 maio 2007.

VERDECCHIA, P. et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. **European Journal of Internal Medicine**, v. 76, p. 14–20, jun. 2020.



WALLACE, A. C.; LASKOWSKI, R. A.; THORNTON, J. M. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. **“Protein Engineering, Design and Selection”**, v. 8, n. 2, p. 127–134, 1995.

WEINREICH, D. M. et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 23, p. e81, 2 dez. 2021.

WEST, A. P. et al. Detection and characterization of the SARS-CoV-2 lineage B.1.526 in New York. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 4886, 9 dez. 2021.

WESTENDORF, K. et al. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. **Cell Reports**, v. 39, n. 7, p. 110812, maio 2022.

WOLSKA, A. et al. Apolipoprotein Mimetic Peptides: Potential New Therapies for Cardiovascular Diseases. **Cells**, v. 10, n. 3, p. 597, 8 mar. 2021.

**World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 14 mar. 2022.

WU, Y. et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. **Science**, v. 368, n. 6496, p. 1274–1278, 12 jun. 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239, 7 abr. 2020.

ZHANG, D. W.; ZHANG, J. Z. H. Molecular fractionation with conjugate caps for full quantum mechanical calculation of protein–molecule interaction energy. **The Journal of Chemical Physics**, v. 119, n. 7, p. 3599–3605, 15 ago. 2003.

## APÊNDICE A – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES DO HC-B38:RBD

### TABELAS COM DESCRIÇÃO QUÂNTICA DETALHADA DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA PESADA DO B38 E O RBD.

(Continua)

Resíduo (RBD)	Resíduo (HC-B38)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (B38)	Átomo (RBD)	Átomo (B38)
ASN487	ARG97	1.72	-8.05	0	1	OD1	HH22
ASN487	GLY26	1.75	-5.15	0	0	HD22	O
ALA475	ILE28	1.80	-4.82	0	0	O	H
ARG457	SER53	1.91	-3.67	1	0	O	HG
TYR473	SER31	1.91	-3.98	0	0	HH	O
LEU455	TYR33	1.97	-6.22	0	0	O	HH
TYR421	GLY54	1.99	1.65	0	0	OH	H
TYR421	TYR33	2.22	-1.03	0	0	HE2	HH
GLY476	ILE28	2.23	-3.91	0	0	HA1	HG12
SER477	ILE28	2.28	-2.41	0	0	HG	HD2
GLY476	PHE27	2.34	-1.01	0	0	HA1	HA
GLY416	TYR52	2.36	-1.92	0	0	HA1	HE1
ALA475	SER31	2.37	-2.12	0	0	HB2	HB1
TYR473	SER53	2.45	-0.77	0	0	HH	HB1
LYS417	TYR33	2.45	-3.22	1	0	HE1	OH
THR415	TYR58	2.51	-0.53	0	0	HB	HH
ASN460	SER56	2.53	-1.80	0	0	HD22	OG
PHE456	ALA99	2.53	-1.37	0	0	HZ	HB3
ASN487	PHE27	2.58	-3.40	0	0	HD22	HB2
TYR489	ARG97	2.58	-1.57	0	1	OH	HD2
TYR489	ASN32	2.58	-0.73	0	0	HE1	OD1
TYR421	TYR52	2.63	-2.98	0	0	HE2	HB2
PHE456	TYR33	2.66	-3.89	0	0	HA	HE2
SER459	GLY54	2.67	-1.39	0	0	HA	HA1
TYR489	TYR100	2.67	-1.70	0	0	HE2	HE1
ALA475	ASN32	2.74	-1.90	0	0	HB2	HD22
LYS458	SER53	2.75	-2.53	1	0	HA	O
ASN487	VAL2	2.77	-2.50	0	0	HD22	HG23
GLY485	TYR100	2.81	-1.52	0	0	O	HE1
ALA475	PHE27	2.82	-5.36	0	0	O	HB1
GLY416	TYR58	2.84	-0.81	0	0	H	HH
LYS417	TYR52	2.85	-3.69	1	0	HG2	HE1
TYR489	ALA99	2.94	-1.87	0	0	HH	HB1
LYS458	GLY54	3.01	-0.68	1	0	O	HA1
PHE456	SER53	3.01	-1.82	0	0	HA	OG
PHE486	TYR100	3.21	-1.45	0	0	HA	HE1
TYR421	SER53	3.32	-2.38	0	0	OH	N
ASN460	GLY54	3.38	-0.71	0	0	OD1	HA2
TYR421	SER56	3.52	-1.29	0	0	HH	H
ARG457	GLY54	3.60	0.05	1	0	O	N
TYR421	GLY55	3.60	0.39	0	0	HH	H
LYS458	SER31	3.66	-1.68	1	0	HE1	HB2
ARG457	TYR33	3.66	-0.16	1	0	H	HE2
TYR489	ASP103	3.67	-1.24	0	-1	HH	OD2
TYR473	ASN32	3.83	-1.54	0	0	HH	HA
PHE456	ASN32	3.85	-0.72	0	0	HE2	HA
ASP420	TYR58	3.92	-0.55	-1	0	OD1	HH
PHE456	SER31	4.00	-0.39	0	0	HD2	O
LEU455	SER53	4.00	-0.08	0	0	O	OG
GLY476	GLY26	4.01	0.13	0	0	HA2	O
SER477	PHE27	4.08	-0.58	0	0	H	HA
LYS417	GLU98	4.09	-4.54	1	-1	HZ1	OE2
PHE456	GLU98	4.20	-0.56	0	-1	HE2	O
PHE486	ARG97	4.27	0.65	0	1	HB1	HH21
LEU455	ALA99	4.29	-0.36	0	0	HD23	O
ASP420	SER56	4.32	0.39	-1	0	OD1	OG
THR415	SER56	4.32	-0.52	0	0	HB	HB2
GLN474	SER31	4.34	-0.19	0	0	O	HB2
ASN487	ASN32	4.42	-0.85	0	0	HA	OD1
ASN487	TYR100	4.46	-0.54	0	0	H	OH

(Continuação)

Resíduo (RBD)	Resíduo (HC-B38)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (B38)	Átomo (RBD)	Átomo (B38)
PHE486	ASP103	4.48	-0.99	0	-1	HB1	OD1
PHE456	TYR100	4.53	-0.55	0	0	HZ	HD1
SER459	SER53	4.57	-0.17	0	0	N	O
ASN487	ASP103	4.58	-0.68	0	-1	H	OD2
ASN460	GLY55	4.74	-0.23	0	0	OD1	N
ASN487	VAL104	4.80	-0.26	0	0	OD1	HG22
TYR473	TYR33	4.81	-0.36	0	0	HH	HD2
PHE456	ARG97	4.82	-0.14	0	1	HE2	HD2
THR478	ILE28	5.00	-0.28	0	0	H	HD2
GLY476	ASN32	5.01	-0.16	0	0	N	HD22
TYR489	GLU98	5.03	-0.37	0	-1	OH	O
ALA475	ARG97	5.03	-0.21	0	1	HB1	HH12
ASP420	TYR52	5.04	-0.28	-1	0	HB1	HD1
GLY476	SER31	5.07	-0.23	0	0	N	HB1
ASN487	ALA99	5.10	-0.10	0	0	H	HB1
PHE486	ALA99	5.10	-0.17	0	0	HA	HB3
LYS458	ILE28	5.14	-0.01	1	0	HZ3	HD3
SER477	GLY26	5.16	-0.01	0	0	H	O
PHE486	VAL2	5.17	-0.26	0	0	HD1	HG22
TYR473	SER30	5.18	0.15	0	0	HH	O
GLY416	SER56	5.19	-0.17	0	0	H	HB2
ALA475	GLY26	5.19	-0.66	0	0	O	O
TYR489	TYR33	5.20	-0.19	0	0	HE1	H
GLN474	GLY26	5.31	-0.13	0	0	HE22	O
THR415	TYR52	5.40	0.20	0	0	C	HE1
TYR489	SER31	5.40	-0.16	0	0	HE1	O
LYS458	SER30	5.41	-0.03	1	0	O	HG
SER459	GLY55	5.46	-0.10	0	0	HA	N
TYR489	PHE27	5.48	-0.20	0	0	HE1	HB1
CYS488	ARG97	5.50	-0.54	0	1	H	HH22
ARG457	SER31	5.55	-0.09	1	0	O	HA
LEU455	TYR52	5.55	-0.29	0	0	O	HB2
GLY485	ALA99	5.56	-0.15	0	0	O	HB3
TYR489	VAL104	5.60	-0.12	0	0	HH	HG21
ALA475	VAL29	5.61	0.14	0	0	O	N
ARG454	TYR33	5.62	0.19	1	0	O	HH
LYS417	TYR58	5.63	-0.49	1	0	N	HH
GLN474	PHE27	5.66	-0.21	0	0	HE22	HA
ASN460	TYR58	5.67	-0.02	0	0	HD22	HH
ASN487	ILE28	5.68	-0.14	0	0	HD22	H
ILE418	TYR52	5.68	-0.10	0	0	H	HE1
LEU455	GLU98	5.69	-0.25	0	-1	HD23	OE2
LYS417	VAL50	5.74	-0.03	1	0	HZ1	HG23
ARG457	TYR52	5.76	-0.59	1	0	H	HB2
ASP420	GLY54	5.81	-0.15	-1	0	HB2	HA2
ALA475	SER53	5.93	-0.06	0	0	HB3	HB1
THR478	ASP0	5.93	-0.23	0	0	HG1	OD1
ALA475	SER30	5.95	0.00	0	0	HB2	C
LEU455	TYR100	5.95	-0.13	0	0	HD21	HD1
ARG457	GLY55	5.97	-0.09	1	0	O	H
GLN493	ALA99	5.97	-0.13	0	0	HG2	O
TYR421	TYR58	5.97	-0.13	0	0	HH	HE1
ASN487	SER25	5.97	0.53	0	0	HD22	O
LYS417	SER53	5.99	-0.14	1	0	HE1	H
GLY476	ASN76	6.00	-0.02	0	0	HA1	HD22
GLN493	TYR100	6.00	-0.19	0	0	HE22	HD1
GLN409	TYR52	6.02	-0.10	0	0	HE22	HE1
PHE486	VAL104	6.03	-0.11	0	0	HB1	HG21
ALA419	TYR58	6.05	-0.05	0	0	HB3	HH
LYS458	GLY55	6.14	-0.10	1	0	O	N
THR478	PHE27	6.15	-0.10	0	0	H	HA
ARG454	SER53	6.20	-0.15	1	0	HH11	HG
LYS417	ALA99	6.21	-0.29	1	0	HZ3	O
TYR473	GLY54	6.21	-0.04	0	0	OH	N
THR478	GLY26	6.27	-0.12	0	0	HG1	HA1
TYR453	TYR33	6.27	-0.07	0	0	HE2	HH
ARG457	SER30	6.28	0.01	1	0	O	O
ALA475	ASN76	6.30	-0.02	0	0	O	HD22
GLN474	ASN32	6.30	-0.17	0	0	OE1	HD22

(Continuação)

Resíduo (RBD)	Resíduo (HC-B38)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (B38)	Átomo (RBD)	Átomo (B38)
SER477	ASN76	6.31	-0.10	0	0	OG	OD1
GLN414	TYR58	6.33	-0.43	0	0	C	OH
LYS417	TYR100	6.35	-0.07	1	0	HZ3	HA
ASN487	GLN3	6.37	-0.12	0	0	HD22	H
CYS488	VAL2	6.38	-0.09	0	0	H	HG22
GLY416	TYR33	6.39	-0.15	0	0	C	OH
PHE456	TYR52	6.41	-0.03	0	0	HA	HB2
CYS488	PHE27	6.45	-0.10	0	0	N	HB2
ASN487	ASP0	6.45	-0.08	0	0	HD22	OD1
LEU461	GLY54	6.49	-0.05	0	0	H	HA2
TYR489	VAL2	6.52	-0.04	0	0	HH	HG11
TYR421	ILE51	6.53	-0.19	0	0	HH	HG23
ALA475	TYR33	6.58	-0.06	0	0	HB2	H
ASN487	GLU1	6.58	-0.20	0	-1	HD22	O
ASN460	TYR52	6.61	-0.09	0	0	OD1	HB1
PHE456	GLY54	6.61	-0.12	0	0	HA	H
GLY476	ARG97	6.62	-0.11	0	1	N	HH12
GLY476	VAL2	6.62	-0.04	0	0	HA2	HG23
SER459	SER56	6.64	-0.12	0	0	HA	H
LYS458	ARG71	6.65	0.70	1	1	O	HH12
CYS488	ASN32	6.67	-0.11	0	0	N	HD22
CYS488	TYR100	6.70	-0.04	0	0	O	HE1
THR415	THR57	6.71	-0.20	0	0	HB	H
LYS458	ASN32	6.73	-0.26	1	0	HG1	N
SER477	ASN73	6.74	-0.06	0	0	HG	HD22
LEU455	GLY54	6.74	-0.05	0	0	O	H
SER459	SER30	6.74	-0.12	0	0	HA	HG
GLY476	VAL29	6.75	0.05	0	0	HA1	N
ASN460	THR57	6.76	-0.12	0	0	HD22	H
GLY485	ASP103	6.77	-0.21	0	-1	O	OD1
ASN460	ARG71	6.79	-0.28	0	1	OD1	HH22
LYS424	TYR58	6.82	-0.06	1	0	HZ2	HH
GLN409	TYR58	6.84	-0.06	0	0	OE1	OH
LYS417	GLY101	6.87	-0.10	1	0	HZ1	H
GLN474	ARG97	6.88	-0.05	0	1	OE1	HH12
SER459	ARG71	6.88	0.02	0	1	HA	HH12
ALA419	TYR52	6.88	-0.03	0	0	H	HE1
SER477	ASP0	6.89	-0.16	0	0	H	OD1
GLN474	VAL2	6.91	-0.02	0	0	HE22	HG23
ASN422	TYR33	6.92	-0.03	0	0	HD22	HH
LYS458	TYR52	6.96	-0.25	1	0	HA	C
TYR473	TYR52	6.97	-0.06	0	0	HH	C
TYR473	ILE28	6.97	-0.10	0	0	HH	O
TYR473	ARG97	6.99	-0.04	0	1	HE2	HH11
TYR489	ILE28	7.01	-0.05	0	0	HE1	O
TYR489	SER53	7.03	-0.05	0	0	HE1	HB2
LYS424	SER56	7.07	-0.09	1	0	HZ2	OG
TYR421	SER30	7.07	-0.03	0	0	OH	O
SER459	SER31	7.08	-0.10	0	0	N	HA
LYS458	TYR33	7.10	-0.19	1	0	HA	HE2
PHE456	SER30	7.11	-0.07	0	0	HD2	O
LEU455	ASN32	7.12	-0.20	0	0	HD22	HA
LYS417	SER56	7.12	-0.11	1	0	N	HB1
SER477	SER74	7.14	-0.02	0	0	HG	HA
TYR421	THR57	7.19	-0.10	0	0	HH	N
SER477	SER25	7.22	0.17	0	0	H	HA
ARG457	SER56	7.25	-0.08	1	0	O	H
CYS488	GLY26	7.25	-0.02	0	0	N	O
GLY476	SER25	7.26	0.42	0	0	HA1	C
ARG457	ASN32	7.28	-0.11	1	0	H	HA
GLY485	ARG97	7.29	0.14	0	1	O	HH21
ASN487	SER31	7.29	-0.07	0	0	O	HB2
GLY476	ASP0	7.29	-0.18	0	0	HA2	OD1
ASP420	TYR33	7.30	-0.02	-1	0	HB1	HH
TYR473	VAL29	7.31	-0.05	0	0	HH	O
GLU484	TYR100	7.31	0.01	-1	0	C	HE1
TYR453	TYR52	7.32	-0.04	0	0	HE2	HE1
PHE456	ASP103	7.33	-0.03	0	-1	HZ	HB1
SER459	TYR52	7.38	-0.08	0	0	HA	O

(Conclusão)

Resíduo (RBD)	Resíduo (HC-B38)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (B38)	Átomo (RBD)	Átomo (B38)
PRO491	TYR33	7.40	-0.05	0	0	O	HH
TYR473	PHE27	7.40	-0.03	0	0	HE2	HB1
GLU406	TYR52	7.40	0.00	-1	0	OE2	HE1
GLN493	TYR33	7.40	-0.03	0	0	HG2	HH
SER477	VAL29	7.41	-0.06	0	0	OG	H
PHE456	MET34	7.42	-0.06	0	0	HE2	N
PHE486	ASN32	7.42	-0.02	0	0	C	OD1
ASN487	GLU98	7.44	0.13	0	-1	H	O
TYR421	ASN32	7.47	0.00	0	0	OH	O
TYR489	GLY101	7.49	-0.05	0	0	HH	O
PHE486	PHE27	7.50	-0.21	0	0	C	HD1
SER477	SER31	7.51	-0.05	0	0	N	HB1
GLY416	THR57	7.51	-0.03	0	0	HA1	O
LEU455	GLY101	7.53	-0.03	0	0	HD23	H
LYS417	GLY54	7.54	0.05	1	0	HG1	H
ASN487	ALA24	7.59	-0.02	0	0	OD1	HB2
LEU455	SER31	7.59	-0.05	0	0	HD22	O
ILE418	TYR58	7.60	-0.05	0	0	H	OH
LYS458	ASN73	7.62	-0.06	1	0	HD2	HD22
ALA475	ALA24	7.62	-0.01	0	0	O	HB2
PHE490	TYR100	7.63	-0.03	0	0	H	HE1
LEU461	SER56	7.64	-0.02	0	0	H	OG
ASN487	ASN76	7.65	-0.01	0	0	HD22	HD22
ASP420	SER53	7.65	-0.09	-1	0	HB1	HG
ALA475	MET34	7.66	-0.02	0	0	HB2	HG1
ILE418	TYR33	7.68	-0.05	0	0	N	HH
PHE456	GLY101	7.69	-0.03	0	0	HZ	H
CYS488	ALA99	7.71	-0.04	0	0	O	HB3
ALA475	VAL2	7.73	-0.02	0	0	O	HG23
TYR453	ALA99	7.75	-0.01	0	0	HH	O
ASP420	THR57	7.76	0.15	-1	0	OD1	H
TYR453	TYR100	7.78	-0.02	0	0	HH	HA
THR415	LYS64	7.82	-0.14	0	1	OG1	HZ3
SER477	ASN32	7.82	-0.02	0	0	H	HD22
TYR421	SER31	7.83	-0.03	0	0	OH	O
ASP420	GLY55	7.84	-0.35	-1	0	HB1	H
GLY476	ALA24	7.84	0.00	0	0	HA1	HB2
GLN474	ASP0	7.85	-0.05	0	0	HE22	OD1
LYS458	SER56	7.87	-0.08	1	0	O	H
SER477	VAL2	7.90	-0.02	0	0	H	HG23
PRO491	SER53	7.93	-0.02	0	0	HA	OG
PHE490	ALA99	7.96	-0.01	0	0	H	HB3
ASN487	TYR33	7.96	0.00	0	0	HA	H
TYR421	VAL50	7.97	-0.04	0	0	HE2	HG21

## APÊNDICE B – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES SOBRE LC-B38:RBD

### TABELAS COM DESCRIÇÃO QUÂNTICA DETALHADA DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA LEVE DO B38 E O RBD.

(Continua)

Resíduo (RBD)	Resíduo (LC-B38)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (B38)	Átomo (RBD)	Átomo (B38)
THR500	SER67	1.97	-4.61	0	0	HG1	O
GLY504	GLN27	2.00	-6.15	0	0	H	OE1
GLY502	GLY28	2.03	-4.99	0	0	H	O
TYR505	ILE2	2.04	-1.12	0	0	HE1	HD3
TYR505	LEU91	2.05	-6.11	0	0	HH	O
ARG403	ASN92	2.07	-5.14	1	0	HH22	O
TYR505	TYR32	2.21	-3.19	0	0	HE2	HD2
TYR453	TYR32	2.36	1.33	0	0	HH	HH
GLY502	GLN27	2.47	-1.26	0	0	HA2	HG2
TYR505	GLN27	2.50	-2.92	0	0	HD1	OE1
TYR505	GLN90	2.62	-1.31	0	0	OH	HE22
THR500	GLY68	2.64	-3.56	0	0	O	HA1
ASN501	SER30	2.64	-2.78	0	0	OD1	HB1
TYR495	TYR32	2.69	-2.97	0	0	O	HE2
TYR505	ILE29	2.70	-5.14	0	0	HE1	HG22
TYR505	GLY28	2.73	-0.61	0	0	HB1	O
GLY496	SER31	2.78	-0.94	0	0	HA2	OG
ARG403	SER93	2.88	-1.55	1	0	HH21	HB1
GLN498	SER30	2.89	-1.64	0	0	HB1	HB1
GLN498	SER67	2.89	-2.82	0	0	HG2	HB1
TYR505	SER93	2.90	-1.83	0	0	OH	HB2
ASN501	GLY28	2.92	-6.09	0	0	HA	HA2
TYR505	ASN92	2.98	-3.52	0	0	HH	HB1
LYS417	ASN92	3.01	-0.58	1	0	HZ3	HD22
VAL503	GLN27	3.13	-8.50	0	0	HG22	OE1
THR500	SER30	3.21	-0.80	0	0	O	HG
PHE486	SER56	3.21	-4.09	0	0	CG	HB2
ARG403	TYR32	3.24	-2.13	1	0	HD1	HE2
THR500	GLY28	3.32	-1.25	0	0	O	HA2
SER494	TYR32	3.43	-2.01	0	0	O	HH
GLY485	TYR49	3.52	-1.45	0	0	O	HH
ASN501	ILE29	3.72	-0.36	0	0	OD1	HA
TYR495	SER31	3.77	-0.57	0	0	O	OG
TYR453	ASN92	3.87	-0.89	0	0	OH	HD22
ASN501	SER31	3.95	-2.67	0	0	HD22	HG
ASP405	SER93	4.11	-1.98	-1	0	OD1	HG
PHE497	SER31	4.13	0.01	0	0	H	HG
GLY502	ILE29	4.13	-1.24	0	0	H	N
ASN501	GLY68	4.14	-0.33	0	0	HA	HA1
TYR505	SER31	4.14	-0.33	0	0	HD2	HG
PHE486	TYR49	4.19	-0.39	0	0	HB2	HH
THR500	THR69	4.21	-0.50	0	0	O	HG22
LYS417	TYR97	4.26	0.13	1	0	HZ1	HH
LEU455	ASN92	4.35	-0.20	0	0	HD12	HD22
GLY496	TYR32	4.39	-0.05	0	0	HA2	HE2
GLU406	ASN92	4.43	-0.20	-1	0	OE2	HD21
ASN501	SER67	4.47	-0.31	0	0	N	O
GLY502	SER30	4.52	-0.14	0	0	H	H
ARG408	TYR94	4.53	-0.39	1	0	NH1	HE2
GLN498	SER31	4.57	-0.36	0	0	HG2	HB2
TYR505	SER30	4.76	-0.64	0	0	HB2	H
GLN493	TYR32	4.81	-0.13	0	0	HB2	HH
ARG408	SER93	4.83	0.44	1	0	HH12	HG
VAL503	GLY28	4.89	-0.33	0	0	H	H
LEU455	TYR32	4.96	-0.21	0	0	HD13	HH
ASN501	TYR32	5.06	-0.47	0	0	OD1	HD2
PRO499	SER67	5.07	-0.52	0	0	HD1	HB1
PHE486	GLN55	5.07	-0.77	0	0	HB2	OE1
PHE497	SER30	5.08	-0.08	0	0	H	HB1
ASP405	ASN92	5.14	0.25	-1	0	OD2	O

Resíduo (RBD)	Resíduo (LC-B38)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (B38)	Átomo (RBD)	Átomo (B38)
GLY502	THR69	5.20	-0.13	0	0	HA2	HG21
LYS417	TYR32	5.22	-0.08	1	0	HZ3	HE1
ASN501	GLN27	5.23	-0.86	0	0	C	HG1
PHE497	TYR32	5.29	-0.22	0	0	H	HE2
GLN498	GLY66	5.29	-0.30	0	0	HG2	O
GLY446	SER67	5.33	-0.09	0	0	H	HB1
ARG408	ASP0	5.35	-0.06	1	0	HH22	HB2
ARG403	ILE2	5.43	0.02	1	0	HH21	HD3
GLN498	GLY68	5.48	-0.10	0	0	HB2	HA1
GLY496	SER30	5.49	-0.05	0	0	HA2	HB1
ASP405	GLN27	5.49	-0.28	-1	0	HB1	HE22
GLY504	SER93	5.55	-0.07	0	0	HA2	HB1
ASN501	THR69	5.57	-0.13	0	0	HA	HG22
TYR505	TYR94	5.58	-0.24	0	0	HE1	H
GLY504	GLY28	5.58	-0.53	0	0	H	O
GLN506	GLY28	5.65	-0.11	0	0	HG2	O
GLY446	SER31	5.66	-0.18	0	0	O	HB2
GLN498	SER52	5.67	-0.06	0	0	HE21	HG
GLY504	ILE2	5.68	-0.07	0	0	HA2	HD3
ASP405	ASP0	5.69	0.06	-1	0	OD1	HB2
GLN506	GLN27	5.73	-0.20	0	0	H	OE1
GLY447	SER31	5.83	-0.09	0	0	HA1	HB2
THR500	ILE29	5.85	-0.14	0	0	O	N
GLY502	GLY68	5.93	-0.06	0	0	H	HA1
ARG403	LEU91	5.94	0.13	1	0	HH22	O
ASN501	PHE71	5.96	-0.09	0	0	OD1	HZ
VAL503	ASP0	5.96	-0.19	0	0	HG23	OD2
VAL483	SER56	6.03	-0.05	0	0	HG13	HB2
GLY504	ILE29	6.10	-0.15	0	0	H	HG22
GLN493	TYR49	6.14	-0.14	0	0	OE1	HE1
ARG403	TYR94	6.14	-0.07	1	0	HH22	H
GLY485	SER56	6.15	-0.15	0	0	O	HB2
VAL445	SER67	6.17	-0.11	0	0	HA	HB1
ARG408	ASN92	6.19	-0.07	1	0	HH12	O
GLY502	SER26	6.21	0.10	0	0	HA2	O
TYR489	TYR49	6.28	-0.09	0	0	HE2	HH
ARG403	SER31	6.28	-0.09	1	0	HD1	HG
SER494	SER31	6.28	-0.07	0	0	OG	HB1
THR500	GLY66	6.34	0.37	0	0	HG1	C
ARG403	GLN27	6.36	-0.14	1	0	HH21	OE1
PHE486	GLY57	6.39	-0.14	0	0	HZ	H
GLU406	SER93	6.40	-0.20	-1	0	HG1	HB1
GLN498	ALA51	6.41	-0.02	0	0	HG2	HB3
PRO499	SER30	6.42	-0.17	0	0	N	HB1
GLY502	ILE2	6.46	-0.03	0	0	HA2	HD2
GLU484	TYR49	6.47	0.01	-1	0	O	HH
GLU406	TYR32	6.48	0.09	-1	0	HG2	OH
THR500	GLN27	6.49	-0.11	0	0	O	C
LYS417	LEU91	6.49	0.33	1	0	HZ2	HB2
TYR449	ALA50	6.50	-0.03	0	0	HH	HB1
TYR495	ASN92	6.50	-0.09	0	0	HD1	HD21
PRO499	GLY68	6.52	-0.12	0	0	C	HA1
SER494	ALA50	6.59	-0.05	0	0	HG	HB1
GLN409	ASN92	6.60	-0.01	0	0	HE22	HD21
GLY485	GLN55	6.62	-0.04	0	0	O	OE1
ASP405	ILE2	6.63	-0.06	-1	0	HB1	HD3
ARG403	ILE29	6.63	-0.16	1	0	HH21	HG22
ARG403	GLN90	6.68	-0.09	1	0	HH22	OE1
ILE418	ASN92	6.69	-0.04	0	0	HG11	HD21
ASN487	SER56	6.70	-0.08	0	0	H	OG
GLN498	ILE29	6.71	0.03	0	0	HB1	C
TYR505	ALA25	6.72	-0.04	0	0	HE1	HB3
TYR508	GLN27	6.75	-0.04	0	0	HH	OE1
TYR505	LEU33	6.81	-0.16	0	0	HH	N
GLN498	PHE71	6.82	-0.03	0	0	HG2	HE2
THR500	GLU70	6.82	-0.02	0	-1	HB	H
THR500	PHE71	6.84	-0.05	0	0	O	HZ
VAL503	ILE2	6.84	-0.05	0	0	HG22	HG11
GLY502	PHE71	6.85	-0.02	0	0	H	HZ

Resíduo (RBD)	Resíduo (LC-B38)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (B38)	Átomo (RBD)	Átomo (B38)
TYR489	GLN55	6.86	-0.04	0	0	HH	HE22
TYR495	SER30	6.86	-0.10	0	0	O	HB1
GLY502	SER67	6.89	0.01	0	0	H	O
PHE486	LEU54	6.95	-0.11	0	0	HD2	O
GLN498	GLY28	6.96	0.00	0	0	HB1	O
GLY446	SER52	7.00	-0.03	0	0	HA1	OG
GLY504	TYR32	7.01	-0.01	0	0	O	HE2
GLY502	SER31	7.03	-0.06	0	0	H	H
GLY404	GLN27	7.06	-0.05	0	0	HA2	OE1
GLY446	SER30	7.12	-0.09	0	0	O	O
GLY496	ALA50	7.14	-0.04	0	0	HA1	HB1
GLY485	THR53	7.15	-0.03	0	0	HA2	HG21
GLY447	SER30	7.16	-0.03	0	0	HA1	HB1
LEU455	TYR97	7.16	-0.03	0	0	HD23	HH
VAL503	ILE29	7.17	-0.05	0	0	N	HG22
GLN506	ILE29	7.17	-0.07	0	0	N	HA
ILE418	TYR32	7.21	-0.08	0	0	HD1	OH
VAL503	SER26	7.22	0.03	0	0	H	O
ASN487	GLN55	7.22	-0.05	0	0	H	HE22
GLY496	ILE29	7.23	-0.03	0	0	HA2	O
GLY504	ASP0	7.25	-0.15	0	0	HA2	OD2
GLN506	SER30	7.25	-0.08	0	0	HA	HB1
GLN493	ALA50	7.26	-0.04	0	0	OE1	HB1
TYR505	PHE71	7.27	-0.08	0	0	HD2	HZ
GLN506	TYR32	7.28	-0.08	0	0	N	HE2
TYR505	TYR97	7.31	-0.02	0	0	HH	H
GLN498	TYR32	7.31	-0.11	0	0	H	HE2
ARG403	GLY28	7.32	-0.19	1	0	HE	O
PHE486	LEU46	7.37	-0.04	0	0	HB2	HD22
LYS444	SER67	7.38	-0.07	1	0	O	HB1
GLY504	ASN92	7.38	0.00	0	0	O	O
ARG408	GLN27	7.39	-0.03	1	0	HH22	HE22
TYR449	TYR49	7.43	-0.03	0	0	HH	HE1
TYR449	SER31	7.43	-0.04	0	0	OH	HB1
PRO499	GLY28	7.46	0.01	0	0	C	HA2
PHE486	THR53	7.47	-0.05	0	0	HD2	HG21
SER494	ASN92	7.47	-0.05	0	0	O	HD22
GLU406	TYR94	7.49	-0.13	-1	0	OE1	HE2
PHE497	ILE29	7.49	-0.11	0	0	H	C
GLN493	ASN92	7.50	-0.02	0	0	HB2	HD22
TYR505	PRO96	7.50	-0.01	0	0	HH	HA
GLY447	SER67	7.50	-0.03	0	0	N	HB1
PHE456	TYR49	7.51	-0.04	0	0	HE1	HE1
ASN448	SER31	7.55	-0.01	0	0	H	HB2
GLY502	TYR32	7.57	-0.02	0	0	H	HD2
TYR489	SER56	7.57	-0.03	0	0	HH	OG
GLN506	THR69	7.58	-0.02	0	0	HE21	HG22
TYR495	ILE29	7.59	0.04	0	0	O	O
GLY446	ALA50	7.60	0.00	0	0	O	O
GLN498	ALA50	7.63	-0.06	0	0	HG2	O
TYR505	ASP0	7.63	-0.07	0	0	HE1	O
PHE497	SER67	7.64	-0.09	0	0	C	O
SER494	TYR49	7.66	-0.04	0	0	HG	HE1
ASN487	TYR49	7.71	-0.06	0	0	H	HH
PHE497	GLY28	7.72	-0.04	0	0	HD1	O
THR500	SER31	7.81	0.04	0	0	O	H
TYR505	PRO95	7.85	-0.03	0	0	HH	O
LEU455	LEU91	7.88	-0.03	0	0	HD12	HB2
TYR505	GLN89	7.88	-0.03	0	0	HH	O
GLN409	TYR94	7.89	-0.03	0	0	HE21	HE2
GLY485	LEU54	7.90	0.05	0	0	O	O
TYR505	GLY68	7.90	-0.02	0	0	HB1	O
TYR505	ASP1	7.92	0.04	0	-1	HE1	C
LEU452	TYR32	7.95	-0.02	0	0	HA	HH
GLY446	GLY66	7.97	0.00	0	0	HA1	O
LYS417	SER93	7.97	-0.17	1	0	HZ2	N
GLY502	ALA25	7.98	-0.01	0	0	HA2	O
TYR505	THR98	7.99	-0.02	0	0	HH	HG22



## APÊNDICE C – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES SOBRE HC-P2B-2F6:RBD

### TABELAS COM DESCRIÇÃO QUÂNTICA DETALHADA DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA PESADA DO P2B-2F6 E O RBD.

(Continua)

Resíduo (RBD)	Resíduo (HC-P2B-2F6)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (P2B-2F6)	Átomo (RBD)	Átomo (P2B-2F6)
GLU484	ARG112	1.55	-10.18	-1	1	OE2	HH12
LYS444	SER30	1.86	-4.28	1	0	HZ1	OG
ASN450	SER31	2.00	-3.92	0	0	HD21	O
TYR449	TYR33	2.16	-5.50	0	0	HB2	HE1
LEU452	ILE103	2.22	-1.53	0	0	HD22	HG21
ASN448	SER31	2.23	-3.00	0	0	HA	HB2
GLY446	TYR27	2.24	-3.36	0	0	HA2	HA
GLN493	ILE103	2.28	-3.12	0	0	HA	HD3
GLU484	PRO107	2.30	-1.88	-1	0	HG2	HG1
TYR449	ILE103	2.35	-2.67	0	0	OH	HD1
GLY485	ARG112	2.45	0.00	0	1	HA2	HH22
LEU452	VAL105	2.46	-2.72	0	0	HD23	HG22
LEU492	VAL105	2.47	-2.07	0	0	HG	HG23
LEU492	ILE103	2.54	-2.22	0	0	HB2	HG22
PHE490	VAL105	2.57	-2.02	0	0	HE2	HG23
LYS444	SER28	2.58	-4.20	1	0	HD1	HB2
TYR449	SER31	2.62	-1.82	0	0	H	O
PHE490	VAL106	2.63	-2.55	0	0	HD2	HG23
TYR449	GLY102	2.63	-0.72	0	0	HE1	HA2
ILE472	PRO107	2.69	-2.38	0	0	HD3	HG1
SER494	ILE103	2.73	-2.59	0	0	HG	HG11
TYR449	GLY32	2.76	-2.68	0	0	O	HA2
PHE490	PRO107	2.78	-3.08	0	0	HB2	HD1
TYR351	VAL105	2.83	-1.34	0	0	HE2	HG21
GLY446	GLY26	2.83	-1.03	0	0	HA2	O
TYR449	TYR27	2.84	-1.62	0	0	H	OH
ASN450	TYR53	2.92	-1.40	0	0	HB2	HH
GLY447	SER31	2.98	-0.93	0	0	O	HB2
ASN450	GLY32	3.01	-2.62	0	0	HB2	HA2
ASN448	TYR27	3.02	-1.80	0	0	HA	OH
LEU492	VAL106	3.04	-1.36	0	0	HB1	HG23
LYS444	SER31	3.05	-2.57	1	0	HD1	OG
VAL445	SER28	3.16	-1.72	0	0	O	H
VAL445	TYR27	3.18	-2.70	0	0	O	HA
GLU484	VAL106	3.23	-0.04	-1	0	OE2	HG12
GLY447	TYR27	3.26	-3.97	0	0	C	HE1
LEU452	VAL104	3.43	-0.99	0	0	HD11	HG21
ARG346	SER55	3.47	-1.07	1	0	HH22	HB2
ASN450	ILE103	3.81	-0.74	0	0	HA	HA
GLY446	SER28	3.81	-0.34	0	0	HA2	H
GLN498	TYR27	3.99	-0.32	0	0	HE22	HE1
ASN450	TYR33	4.11	-0.71	0	0	HB2	H
TYR449	TYR53	4.16	-1.91	0	0	O	HH
ASN450	GLY102	4.32	-0.21	0	0	HA	O
ASN450	HIS54	4.43	-0.48	0	0	HB2	HE2
ASN450	VAL104	4.47	-0.81	0	0	HB1	HG13
GLY447	SER28	4.57	-0.86	0	0	O	H
TYR449	VAL101	4.62	-0.23	0	0	HE1	C
PHE490	ILE103	4.71	-0.30	0	0	HD2	HG22
PHE486	ARG112	4.74	-0.34	0	1	H	HH22
SER443	SER31	4.79	-1.04	0	0	HA	HB2
ARG346	HIS54	4.80	-1.00	1	0	HH21	ND1
TYR449	VAL100	4.80	-0.21	0	0	HE1	O
TYR453	ILE103	4.88	-0.26	0	0	H	HG21
VAL445	GLY26	4.88	-0.60	0	0	O	O
ASN448	TYR33	4.91	-0.52	0	0	C	HE1
ASN450	SER30	5.03	0.06	0	0	HD21	O
ASN448	GLY32	5.04	-0.31	0	0	HA	N
LEU452	VAL106	5.12	-0.18	0	0	HD23	HG21
ARG346	THR74	5.28	-0.04	1	0	HH21	HG23

(Continuação)

Resíduo (RBD)	Resíduo (HC-P2B-2F6)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (P2B-2F6)	Átomo (RBD)	Átomo (P2B-2F6)
ILE468	VAL105	5.29	-0.17	0	0	HG21	HG12
GLN493	VAL106	5.33	-0.16	0	0	HA	HG22
PHE490	ARG112	5.34	-0.27	0	1	H	HH12
TYR489	ARG112	5.39	-0.05	0	1	HA	HH22
ASN448	SER30	5.40	-0.09	0	0	HD22	O
VAL445	SER31	5.43	-0.20	0	0	O	HG
ASP442	SER31	5.51	-0.04	-1	0	O	HB2
PHE497	TYR27	5.51	-0.28	0	0	O	HE1
LEU455	ILE103	5.56	-0.07	0	0	HD13	HD3
LYS444	TYR27	5.57	-0.06	1	0	O	HA
GLY447	GLY26	5.57	0.13	0	0	N	O
ARG346	SER30	5.65	-0.32	1	0	HH21	HB1
GLY485	VAL106	5.65	-0.01	0	0	HA1	HG12
SER469	VAL105	5.73	-0.20	0	0	O	HB
SER494	GLY102	5.75	-0.34	0	0	OG	C
LYS444	ILE29	5.76	0.07	1	0	HD1	N
GLY446	VAL2	5.77	-0.14	0	0	HA2	HG23
ASN450	TYR27	5.81	-0.16	0	0	HD21	OH
TYR451	SER31	5.82	-0.08	0	0	H	O
CYS488	ARG112	5.83	-0.08	0	1	O	HH22
GLY496	TYR27	5.85	-0.01	0	0	HA1	HH
LEU492	PRO107	5.90	-0.12	0	0	HB1	HD2
GLU484	VAL101	5.93	-0.26	-1	0	OE2	HG23
ALA352	VAL105	5.95	-0.09	0	0	HB1	HG12
THR470	PRO107	5.95	-0.07	0	0	O	HG2
LEU452	GLY102	5.95	-0.06	0	0	HD23	O
ASN448	SER28	5.97	-0.27	0	0	HA	O
PRO491	VAL106	5.98	-0.22	0	0	N	HG23
GLN498	GLY26	5.98	-0.13	0	0	HE22	O
ILE472	ARG112	6.02	-0.01	0	1	HD2	HH12
GLU484	ALA108	6.02	0.04	-1	0	HG2	HB3
GLN493	VAL105	6.03	-0.16	0	0	H	HG23
GLY496	TYR33	6.03	-0.11	0	0	HA1	HE1
VAL483	ARG112	6.05	0.20	0	1	C	HH22
TYR489	PRO107	6.07	-0.06	0	0	C	HD1
VAL483	PRO107	6.12	-0.10	0	0	O	HG1
TYR449	ARG98	6.13	-0.34	0	1	HB2	HH12
GLY446	SER31	6.14	-0.09	0	0	HA2	HG
ILE472	VAL106	6.14	-0.16	0	0	HG11	HA
TYR449	VAL104	6.19	-0.25	0	0	O	H
SER494	VAL105	6.22	-0.06	0	0	HG	HG22
GLY485	PRO107	6.22	-0.09	0	0	H	HG1
TYR451	ILE103	6.27	-0.22	0	0	N	HA
LYS444	ASN77	6.28	-0.34	1	0	HZ2	OD1
GLU471	PRO107	6.28	-0.10	-1	0	C	HG2
TYR489	VAL106	6.29	0.04	0	0	HA	HG12
PHE490	VAL104	6.30	-0.11	0	0	HE2	C
TYR495	ILE103	6.43	-0.21	0	0	N	HG11
ASN450	VAL105	6.43	-0.14	0	0	O	HG22
PRO491	ILE103	6.44	-0.03	0	0	C	HG22
TYR451	GLY32	6.46	-0.13	0	0	H	HA2
GLY447	TYR33	6.48	-0.04	0	0	C	HE1
SER494	VAL106	6.50	-0.05	0	0	HG	HG21
TYR449	VAL106	6.53	-0.05	0	0	OH	HG22
LEU441	SER31	6.53	-0.09	0	0	O	HA
ARG454	VAL105	6.53	-0.08	1	0	HB1	HG21
TYR449	HIS54	6.58	-0.11	0	0	O	HE2
ARG346	GLY56	6.60	-0.19	1	0	HH22	N
GLY447	GLY32	6.60	-0.06	0	0	O	N
PRO491	PRO107	6.61	-0.13	0	0	HD1	HD2
LEU492	VAL104	6.64	-0.07	0	0	HB2	N
ASN448	HIS54	6.65	-0.05	0	0	HD22	HE2
LYS444	THR74	6.65	-0.37	1	0	HZ1	HB
PHE497	SER31	6.67	-0.09	0	0	HD2	HB2
TYR351	ILE103	6.67	-0.07	0	0	HE2	HG23
SER443	SER28	6.72	0.04	0	0	C	HB2
ILE472	VAL105	6.72	-0.05	0	0	HG11	O
THR470	VAL105	6.75	-0.07	0	0	HA	HB
PRO499	TYR27	6.76	-0.05	0	0	HD2	HE1

(Continuação)

Resíduo (RBD)	Resíduo (HC-P2B-2F6)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (P2B-2F6)	Átomo (RBD)	Átomo (P2B-2F6)
VAL445	ASN77	6.79	-0.05	0	0	O	HD22
TYR453	VAL105	6.81	-0.08	0	0	H	HG22
TYR449	TYR34	6.82	-0.10	0	0	HD1	H
GLY446	ARG98	6.84	-0.19	0	1	O	HH11
PRO491	VAL105	6.87	-0.16	0	0	C	HG23
TYR351	VAL104	6.90	-0.02	0	0	HE2	HG22
LYS444	GLY32	6.92	-0.17	1	0	HD1	H
GLN498	TYR33	6.95	-0.05	0	0	HE21	HE1
GLY485	VAL101	6.96	-0.04	0	0	HA2	HG23
SER443	TYR27	6.98	0.09	0	0	HA	HE1
SER494	GLY32	6.98	-0.04	0	0	HB2	HA2
VAL445	ILE29	6.99	-0.01	0	0	O	N
TYR449	ALA99	6.99	-0.03	0	0	HE1	O
TYR449	SER30	6.99	-0.01	0	0	H	C
GLY446	SER25	6.99	0.02	0	0	HA2	C
TYR449	SER28	7.01	-0.05	0	0	H	O
SER494	TYR33	7.06	-0.09	0	0	HB2	HE1
ASN450	ILE29	7.07	-0.05	0	0	HD21	O
GLY446	TYR33	7.07	-0.02	0	0	O	HE1
ARG454	ILE103	7.10	-0.03	1	0	HA	HG22
GLN493	VAL104	7.11	-0.13	0	0	O	H
ILE472	ALA108	7.12	-0.07	0	0	HD3	N
GLY446	VAL24	7.14	-0.02	0	0	HA2	HG11
TYR451	VAL104	7.14	-0.18	0	0	N	H
THR345	SER30	7.15	0.01	0	0	O	HB1
SER494	TYR53	7.17	-0.02	0	0	OG	HH
GLY447	SER30	7.18	-0.30	0	0	O	C
PHE490	ALA109	7.22	-0.04	0	0	HD2	HB2
TYR495	TYR27	7.22	-0.02	0	0	O	HH
LEU455	VAL106	7.23	-0.02	0	0	HD11	HG23
TYR473	PRO107	7.23	-0.05	0	0	H	HG1
LEU452	TYR53	7.26	-0.05	0	0	HD23	HH
GLU484	ALA109	7.26	-0.11	-1	0	OE2	H
SER494	SER31	7.30	-0.03	0	0	HB2	O
GLY446	ASN77	7.30	-0.01	0	0	HA2	HD22
GLN498	VAL2	7.30	-0.02	0	0	HE22	HG23
LYS444	SER75	7.31	-0.33	1	0	HZ2	HA
LYS444	HIS54	7.31	-0.10	1	0	HZ1	HB1
GLN498	ARG98	7.31	0.08	0	1	HE21	HH12
LEU492	VAL101	7.31	-0.04	0	0	O	HG12
TYR495	TYR33	7.31	-0.03	0	0	O	HE1
LYS444	GLY26	7.32	0.09	1	0	O	O
SER349	VAL105	7.32	-0.03	0	0	OG	HG22
GLY482	ARG112	7.33	-0.11	0	1	O	HH22
PHE497	TYR33	7.34	-0.05	0	0	H	HE1
GLN493	VAL101	7.34	-0.08	0	0	HA	HG12
GLY447	ILE29	7.37	0.02	0	0	O	N
GLU484	VAL105	7.39	-0.15	-1	0	HG2	O
TYR495	SER31	7.39	0.00	0	0	O	O
GLY482	PRO107	7.40	-0.01	0	0	O	HB1
TYR449	TRP35	7.43	-0.07	0	0	O	HE1
ASP442	SER30	7.44	0.13	-1	0	HA	O
TYR451	GLY102	7.44	0.01	0	0	N	O
GLY446	ILE29	7.48	0.01	0	0	HA2	N
CYS488	PRO107	7.50	-0.03	0	0	O	HG1
VAL445	SER25	7.50	-0.02	0	0	O	HA
ASN448	ILE29	7.51	-0.05	0	0	HA	O
GLU484	ILE103	7.52	-0.02	-1	0	OE2	HD2
TYR451	SER30	7.52	-0.02	0	0	HE2	O
TYR351	VAL106	7.53	-0.09	0	0	HE2	N
ARG346	TYR53	7.53	-0.12	1	0	HH22	HD1
LEU441	SER30	7.54	-0.05	0	0	O	O
GLN493	GLY102	7.54	-0.12	0	0	HA	H
TYR449	ILE29	7.54	-0.01	0	0	H	O
ARG346	VAL72	7.55	-0.05	1	0	HH21	HG22
PHE490	VAL101	7.56	-0.05	0	0	HB2	HG13
ASN450	SER28	7.59	-0.03	0	0	HD21	O
GLY496	SER31	7.59	-0.03	0	0	HA1	O
TYR449	ALA109	7.59	-0.03	0	0	HE1	HB1

(Conclusão)

Resíduo (RBD)	Resíduo (HC-P2B-2F6)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (P2B-2F6)	Átomo (RBD)	Átomo (P2B-2F6)
GLN498	SER28	7.60	-0.03	0	0	HE22	H
SER469	PRO107	7.64	-0.01	0	0	O	HD2
LEU452	ALA109	7.67	-0.01	0	0	HD23	HB2
LEU452	TYR34	7.69	-0.02	0	0	HD23	HE1
ASN448	TYR53	7.70	0.06	0	0	OD1	HH
PRO499	SER28	7.73	-0.02	0	0	HG2	HB1
SER349	VAL104	7.77	-0.01	0	0	HB2	HG21
PRO499	SER31	7.79	-0.01	0	0	HD2	HB2
SER494	VAL101	7.83	-0.05	0	0	HB1	HG12
LEU441	SER28	7.83	0.00	0	0	O	HB2
LEU452	VAL101	7.87	-0.01	0	0	HD23	HG11
ASN450	SER55	7.87	-0.05	0	0	HB1	HG
GLU471	VAL106	7.88	-0.01	-1	0	O	HA
GLU471	VAL105	7.88	0.05	-1	0	O	O
GLY447	VAL2	7.88	-0.06	0	0	N	HG23
ASN450	TRP35	7.89	-0.02	0	0	HB2	HE1
SER494	TYR27	7.89	-0.01	0	0	HB2	HH
ASN448	TRP35	7.90	-0.02	0	0	HA	HZ2
ARG346	SER31	7.90	-0.16	1	0	HG1	HA
PHE347	HIS54	7.91	-0.04	0	0	H	HE1
LEU492	ALA109	7.93	-0.02	0	0	HB1	HB2
TYR451	VAL105	7.93	-0.07	0	0	C	HG22
SER349	ILE103	7.95	-0.01	0	0	HB1	HG21
GLY447	TRP35	7.99	-0.02	0	0	O	HZ2

## APÊNDICE D – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES SOBRE LC-P2B-2F6:RBD

### TABELAS COM DESCRIÇÃO QUÂNTICA DETALHADA DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA LEVE DO P2B-2F6 E O RBD.

(Continua)

Resíduo (RBD)	Resíduo (LC-P2B-2F6)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (P2B-2F6)	Átomo (RBD)	Átomo (P2B-2F6)
GLY482	ASN33	1.87	-5.60	0	0	O	H
VAL483	ASN33	2.17	-5.61	0	0	HA	HB2
GLU484	TYR34	2.18	-3.21	-1	0	HB2	HE1
PHE486	VAL53	2.48	-1.66	0	0	HD1	HG21
GLY482	TYR32	2.62	-6.58	0	0	HA2	HA
GLY485	GLU52	2.94	-0.76	0	-1	HA2	OE1
GLY482	GLY31	3.00	-0.85	0	0	HA2	O
GLU484	ASN33	3.28	-1.02	-1	0	H	HB2
GLY485	LYS55	3.31	-0.43	0	1	O	HZ1
GLY482	TYR34	3.42	-0.72	0	0	O	HE1
GLU484	GLU52	3.59	1.46	-1	-1	O	HG2
PHE486	LYS55	3.70	-0.95	0	1	HB1	HE2
PHE486	GLU52	3.75	-0.81	0	-1	HB2	HG2
VAL483	TYR34	3.99	-0.49	0	0	HA	HD1
ASN481	ASN33	4.31	0.28	0	0	O	HB1
PHE486	ASN33	4.46	-1.37	0	0	HD1	HD21
VAL483	TYR32	4.64	-1.61	0	0	N	HA
GLY485	TYR34	4.86	-0.35	0	0	N	HD1
ASN487	ASN33	4.91	-0.37	0	0	HB2	HD21
ASN481	GLY31	4.94	0.37	0	0	OD1	O
ILE472	TYR34	5.02	-0.14	0	0	HD2	HE1
GLU484	VAL53	5.11	-0.25	-1	0	O	HG23
PHE486	SER54	5.14	-0.15	0	0	HD1	H
ASN481	TYR32	5.19	0.18	0	0	O	HA
PHE486	TYR34	5.44	-0.22	0	0	H	HD1
GLU484	TYR32	5.45	-0.29	-1	0	HB1	HD1
VAL483	VAL53	5.67	-0.08	0	0	HG11	HG21
GLY482	LYS68	5.80	-0.13	0	1	HA2	HZ2
GLU484	LYS55	5.81	-1.47	-1	1	O	HZ2
VAL483	GLY31	5.89	-0.23	0	0	N	O
ASN487	VAL53	6.04	-0.10	0	0	HB1	HG21
GLY485	VAL53	6.35	-0.08	0	0	C	HG23
CYS488	ASN33	6.41	-0.11	0	0	H	HD21
VAL483	LYS68	6.42	-0.07	0	1	HG21	HZ2
CYS488	TYR34	6.50	-0.09	0	0	O	HD1
GLY482	GLY30	6.55	-0.07	0	0	HA2	C
ILE472	TYR32	6.68	-0.05	0	0	HD3	HD1
ASN481	GLY30	6.70	-0.06	0	0	OD1	O
ASN481	LYS68	6.75	-0.33	0	1	O	HZ2
GLY485	ASN33	6.83	0.04	0	0	N	HB2
TYR489	LYS55	6.98	-0.03	0	1	HB2	HZ1
VAL483	GLU52	7.02	-0.18	0	-1	HA	HG2
CYS480	ASN33	7.08	-0.05	0	0	HA	HB1
GLU484	VAL35	7.16	0.08	-1	0	O	H
GLY482	ASP28	7.19	0.01	0	-1	HA2	O
GLN493	LYS55	7.22	0.13	0	1	HE21	HZ3
CYS488	GLU52	7.22	0.00	0	-1	O	HG2
ASN487	LYS55	7.24	0.05	0	1	H	HZ1
TYR489	GLU52	7.30	-0.08	0	-1	HB1	OE1
TYR489	TYR34	7.35	-0.04	0	0	HA	HD1
ASN481	TYR34	7.36	-0.14	0	0	C	HE1
GLY485	TYR51	7.41	-0.09	0	0	HA2	HD1
GLY482	VAL53	7.47	-0.02	0	0	O	HG22
GLY482	VAL29	7.51	-0.01	0	0	HA2	O
PHE490	TYR34	7.56	-0.04	0	0	H	HE1
GLY482	TYR93	7.60	-0.03	0	0	HA1	HD2
ASN487	GLU52	7.62	-0.11	0	-1	N	HG2
ASN481	SER26	7.65	-0.02	0	0	OD1	O
GLY482	VAL35	7.66	-0.01	0	0	O	HG13
CYS488	VAL53	7.79	-0.03	0	0	H	HG21

Resíduo (RBD)	Resíduo (LC-P2B-2F6)	Distância (Å)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (RBD)	Carga do Resíduo (P2B-2F6)	Átomo (RBD)	Átomo (P2B-2F6)
GLU484	LYS68	7.81	-0.88	-1	1	H	HE2
PHE486	TYR51	7.86	-0.09	0	0	HD1	O
PHE486	SER67	7.86	-0.02	0	0	HE1	HA
PRO479	ASN33	7.89	-0.01	0	0	O	HB1
CYS488	LYS55	7.94	-0.07	0	1	O	HZ1
PHE486	GLY66	8.00	-0.02	0	0	HE1	O