

Estudo de complexos entre a proteína *Spike* do SARS-CoV-2 com peptídeos derivados da hACE-2 pelo método semi-empírico PM7

Dandara de Paula Candido (PG), Carlos Maurício R. Sant'Anna (PQ)^{1*}

**santanna@ufrj.br*

¹Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

Palavras Chave: COVID-19, Proteína Spike, hACE2, Método semi-empírico PM7

Introdução

No final de 2019, surgiu a nova doença viral COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, elevada à categoria de pandemia pela OMS em 2020. Dentre as proteínas do SARS-CoV-2, a proteína *Spike* tem despertado interesse especial, visto que o SARS-CoV-2 a utiliza para se ligar, através do domínio de ligação ao receptor (RBD), à enzima conversora de angiotensina 2 humana (hACE-2), iniciando, assim, a invasão na célula hospedeira^{1,2}.

Estudo recente demonstrou que peptídeos derivados da hACE-2 são capazes de inibir a infecção viral mediada pela *Spike*³. Os métodos semi-empíricos são métodos quânticos rápidos o suficiente para poderem ser aplicados a proteínas inteiras e seus complexos. Assim, este trabalho tem por objetivo estudar com o método quântico semi-empírico as características estruturais e energéticas dos complexos formados entre alguns dos peptídeos derivados da hACE-2 e a *Spike*.

Resultados e Discussão

A estrutura cristalográfica do RBD da *Spike* (nativa) ligado à hACE-2 foi obtida no *Protein Data Bank* (PDB ID: 6M0J, resolução de 2,45 Å). Com o programa Pymol 0.99rc6 (*Delano Scientific LLC*), foram selecionados o RBD e a sequência peptídica de interesse, escolhida com base na atividade inibitória *in vitro*³. Foram selecionados 2 peptídeos, SAP1 e SAP2, ambos contendo a sequência EDLFYQ em sua estrutura, demonstrada como importante para a inibição da infecção viral³. Os complexos dos peptídeos com o RBD, com mais de 3100 átomos, foram exportados em formato pdb.

Os complexos, o RBD da *Spike* e os peptídeos separados foram otimizados com o método PM7 do programa Mopac 2016 (*Stewart Comp. Chem.*)⁴. O método PM7 é bem eficiente em representar interações intermoleculares. Para se aproximar as condições do meio aquoso no cálculo quântico, o método de contínuo COSMO foi usado, com a constante dielétrica da água. A otimização dos complexos foi feita com 2 procedimentos, um com as coordenadas atômicas do RBD fixas e outro com todas as coordenadas livres. O cálculo da entalpia de interação (ΔH_{int}) foi feito pela diferença entre os valores de ΔH^0 dos complexos e dos componentes separados. A liberação das coordenadas atômicas

do RBD levou a um rearranjo na conformação das cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos, promovendo a formação de ligações de H novas e/ou mais fortes. Além disso, após a otimização total, o número de ligações de H aumentou. Como exemplo, foram observadas ligações de H entre o resíduo Tyr449 do RBD e os resíduos Asp38 e Gln42 do peptídeo, e entre os resíduos Thr500 e Asn501 do RBD e o resíduo Tyr41 do peptídeo, nos complexos tanto com SAP 1 e SAP2.

Foi analisado o ΔH_{int} dos complexos e comparado com os dados experimentais de inibição da infecção. Na tabela 1, observa-se que o complexo com SAP1 apresenta ΔH_{int} mais exotérmica, que indica uma melhor interação entre esse peptídeo e o RBD, o que pode explicar sua maior ação inibitória em comparação com o SAP2.

Tabela 1. Dados de ΔH_{int} calculados com o método PM7 e de inibição da infecção pelo SARS-CoV-2.³

Complexo	ΔH_{int} (kcal/mol)		IC ₅₀ ³ (mM)	K _d ³ (mM)
	Parcial*	Total*		
S-SAP1	-39,9	-131,1	2,39 ± 0,20	0,53 ± 0,01
			3,72 ± 0,37	10,7 ± 4,2
S-SAP2	-10,0	-53,4		

*Tipo de otimização da geometria.

Conclusões

Os resultados mostram que a sequência EDLFYQ é de fato importante para a interação proteína-peptídeo e a otimização total melhorou a interação, vide o valor de ΔH_{int} mais favorável para os complexos 1 e 2. Além disso, os resultados teóricos ajudam a esclarecer os experimentais, pois o melhor inibidor da infecção viral SAP1 (menor K_d) teve melhor interação como RBD da proteína *Spike* do SARS-CoV-2.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e Faperj

1 European Centre for Disease Prevention and Control.

2 WHO-China Joint Mission On Coronavirus Disease 2019.

3 Larue *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 2021, 32, 215–223.

4 Stewart, J. J., *J. Mol. Model.*, 2013, 19, 1–32.