

Energia livre de ligação do peptídeo Antiviral ATN-161 com a integrina $\alpha_5\beta_1$ e alvos da SARS CoV-2

Rudielson Santos Silva¹, Lucas M. Pereira Souza¹, Rayla Kelly M. Costa¹, Felipe R. Souza² e André Silva Pimentel^{2*}

¹Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 22453-900 Brasil (PG).

²Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 22453-900 Brasil (PQ).

*Autor correspondente: a_pimentel@puc-rio.br

Palavras Chave: coronavirus, integrin, main protease, spike protein, hACE2, binding constant, ligand-protein complex.

Introdução

ATN-161 é um pequeno peptídeo anti-integrina que tem sido extensivamente estudado para combater o câncer [1], e recentemente demonstrou atividade contra SARS-CoV-2 in vitro e in vivo [2][3]. Estudos indicam que as integrinas são rotas alternativas para entrada de vírus nas células [4], mas poucos estudos demonstram como essa molécula se liga à integrina $\alpha_5\beta_1$. Este trabalho teve como objetivo estudar as afinidades de ligação e interações do pentapeptídeo ATN-161 com a integrina $\alpha_5\beta_1$ e potenciais alvos contra Sars CoV-2. Escolhemos a conformação aberta e fechada da Integrina $\alpha_5\beta_1$, a variante S da proteína SARS-CoV-2 omicron ligada a hACE2 e a protease SARS-CoV-2 3CL (M^{PRO}) como alvos. Usamos estudos de docking molecular e dinâmica molecular para determinar a estabilidade do sistema e o método de amostragem guarda-chuva para obter a energia de ligação entre o ATN-161 e cada alvo.

Resultados e Discussão

Os resultados de acoplamento molecular forneceram as posições iniciais para execução de simulações de dinâmica molecular (figura 1).

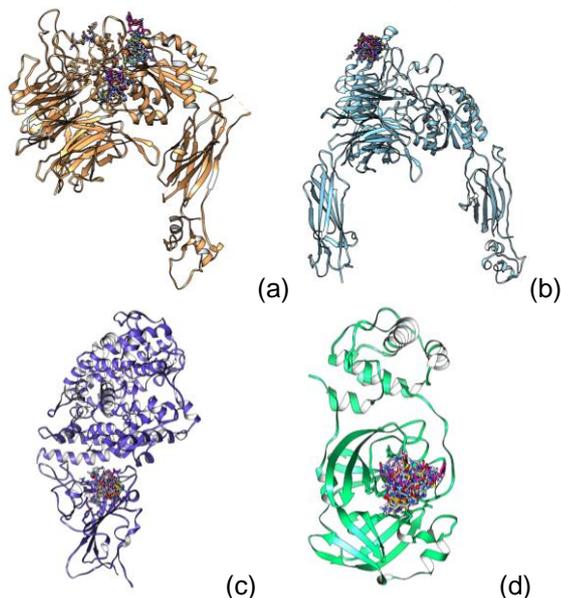


Figura 1. As primeiras 10 configurações geradas pelo acoplamento molecular do ATN-161 ligado a alvos de proteínas: (a) integrina $\alpha_5\beta_1$ de conformação fechada (4WK4) e (b) de conformação aberta (7NWL) (c) proteína spike variante omicron/hACE2 (7WPB) e (d) SARS-CoV-2 M^{PRO} (7BQY).

A energias livres de ligação (tabela 01) mostraram que ATN-161 pode se ligar a integrina $\alpha_5\beta_1$ em sua forma ativa e inativa, liga-se fracamente à proteína S variante omicron complexada com hACE2 e mostra uma alta afinidade de ligação para M^{PRO}.

Tabela 1. Energia livre de Gibbs de ligação (ΔG_{bind}) do ATN-161 com os alvos estudados, obtido pelo método de amostragem guarda-chuva

Alvo	ΔG_{bind} (kcal mol ⁻¹)
4WK4	-12.6±0.2
7NWL	-14.4±0.5
7WPB	-3.2±0.3
7BQY	-17.7±0.2

Conclusões

Obtivemos resultados para a interação do ATN-161 com a integrina $\alpha_5\beta_1$ que são importantes, pois podem contribuir para o desenvolvimento de novos inibidores de integrinas não dependentes do sítio RGD, sendo interessante, pois as integrinas são alvos de diversas patogenicidades, incluindo SARS-CoV-2 que foi recentemente sugerido por ensaios in vitro e in vivo na literatura. A ligação de ATN-161 com o 7WPB mostraram baixa afinidade de ligação, tendo poucas interações intermoleculares. A ligação do ATN-161 com o 7BQY indica que ele pode atuar inibindo diretamente a replicação viral do coronavírus. No entanto, mesmo com este excelente resultado preliminar, mais estudos experimentais são necessários para uma melhor validação.

Agradecimentos

PUC-RIO, CAPES, CNPq, FAPERJ e INCT-FCx

¹ P. Khalili et al. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, Vol. 5. P 2271-2280

² B. J. Beddingfield et al. *JACC Basic to Transl. Sci.* **2021**, vol. 6. p 1-8.

³ N. Amruta et al. *Life Sci.* **2021**, vol. 284

⁴ D. Nader et al, *bioRxiv.* **2022**.