



XXVI Seminário de Iniciação Científica e Tecnológica 2022
ESTUDOS *IN SILICO* E *IN VITRO* PARA BUSCA DE POTENCIAIS
FÁRMACOS CONTRA O SARS-COV-2 (COVID-19)¹



Lucas Sousa Palmeira², Bruno Silva Andrade³

RESUMO

O vírus SARS-CoV-2 interage com a célula hospedeira ligando sua proteína Spike ao receptor ACE2 do hospedeiro por um domínio de ligação ao receptor viral (RBD). Peptídeos ativos têm sido usados como novas alternativas antivirais para inibir a entrada de vírus em células hospedeiras e como novas opções de medicamentos. Este estudo teve como objetivo avaliar *in silico* a interação de peptídeos antimicrobianos para bloquear a interação entre o SARS-CoV-2 Spike (RBD) com o receptor ACE2 humano, bem como propor novas moléculas de peptídeos sintéticos usando aprendizado de máquina e métodos de modelagem molecular e docking. 302 sequências peptídicas foram modeladas e encaixadas na região Spike-RBD para construir um banco de dados de treinamento. Posteriormente, treinamos modelos de aprendizado de máquina usando algoritmos Bayesian Ridge (BR), Support Vector Machine (SVM) e Multilayer Perceptron (MLP) para prever energias de interação Spike-peptídeo. As energias de encaixe molecular variaram de -126.060 a -230.308 KJ/Mol. O modelo BR obteve os melhores resultados com um RSME de -14,1 usando o descritor molecular Number Sequence Order Coupling (SOCNumber). Usando um algoritmo genético auxiliado por um modelo de aprendizado de máquina, propusemos 10 novos peptídeos com potencial antiviral contra o SARS-CoV-2 com melhores energias em comparação com o banco de dados de treinamento. Essa ferramenta e seus algoritmos de ML podem ser facilmente aplicados a outros vírus emergentes e alvos de microorganismos.

Palavras chave: Inteligência Artificial, Docking Molecular, Peptídeos Antimicrobianos, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus interacts with the host cell by binding its Spike protein with the host's ACE2 receptor by a viral receptor-binding domain (RBD). Active peptides have been used as new antiviral alternatives for inhibiting viral cell entry as new drug options. This study aimed to *in silico* evaluate the interaction antimicrobial

¹ Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ

² Graduando em Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia. lspalmeira.bio@gmail.com

³ Professor titular da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia. badrande@uesb.edu.br

peptides for blocking the interaction between the SARS-CoV-2 Spike (RBD) with the human ACE2 receptor, as well as propose new synthetic peptide molecules using machine learning and molecular modeling and docking methods. 302 peptide sequences were modeled and docked against the Spike-RBD region to do a training database. Subsequently, we trained machine learning models using Bayesian Ridge (BR), Support Vector Regression (SVR), and Multilayer Perceptron (MLP) algorithms for predicting Spike-peptide interaction energies. Molecular docking energies ranged from -126,060 to -230,308 KJ/Mol. The BR model achieved the best results with an RSME of -14.1 using the Amino Acid Linking (AAL) resource extractor. Using a genetic algorithm assisted by a machine learning model we proposed 10 new peptides with antiviral potential against the SARS-CoV-2 with better energies in comparison to the training database. This tool and its ML algorithms can be easily applied to other emerging viruses and microorganism targets.

Keywords: Antimicrobial Peptides, Artificial Intelligence, Molecular Docking, SARS-CoV-2

INTRODUÇÃO

A Glicoproteína Spike de SARS-CoV-2 é responsável pela entrada do vírus na célula hospedeira humana, intermediada pelo seu Domínio de Ligação ao Receptor (RBD) na qual interage com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) (DAI, GAO, 2021). Além disso, a glicoproteína Spike e, em especial o sítio ativo de RBD, é alvo de estudos para o desenvolvimento de profilaxias como vacinas, levando ao hospedeiro expressar anticorpos neutralizantes (DAI, GAO, 2021).

Peptídeos antivirais vêm sendo estudados como novas formas de profilaxias, de modo que possam inibir receptores virais ou interações proteína-proteína (LEE et al, 2022). Nesse sentido, estratégias computacionais baseadas em inteligência artificial têm sido aplicadas a fim de propor novos peptídeos ativos (QURESHI, TANDON, KUMAR, 2015; MITCHELL, 2014; GIGUÈRE, S. et al, 2015).

Desta forma, avaliamos *in silico* peptídeos antimicrobianos com potencial para bloquear a interação entre a Glicoproteína Spike de SARS-CoV-2 com o receptor humano ACE2, além de, desenvolver um pipeline preditivo com o uso de algoritmos de aprendizado de máquina para a proposição de novos peptídeos com atividade antiviral.

METODOLOGIA

Uma busca de homólogos depositados no Protein Data Bank (BERMAN, 2000) foi realizada através do *software* BioPep (PALMEIRA, 2021), um Pipeline de modelagem molecular por homologia, para determinar a estrutura tridimensional de um conjunto de 2211 sequências peptídicas antimicrobianas, considerando uma identidade acima ou igual a 70% (cutoff $\geq 70\%$) em relação ao homólogo encontrado.

Posteriormente, os peptídeos modelados foram submetidos aos cálculos de docking molecular no sítio do domínio de ligação ao receptor (RBD) de SARS-CoV-2. Os valores de energia de interação entre peptídeo e receptor foram guardados em tabela e utilizados como conjuntos de treinamento e teste. Por fim, modelos de aprendizado de máquina foram treinados utilizando os algoritmos Bayesian Ridge (BR), Support Vector Regression (SVR) e Multilayer Perceptron (MLP). A validação dos modelos foi realizada calculando a raiz quadrada do erro médio (RMSE). Além disso, utilizou-se um algoritmo genético auxiliado por estes modelos de aprendizado de máquina para selecionar peptídeos com potencial antiviral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em todo o conjunto de dados de sequências peptídicas, apenas para 302 sequências foram encontrados respectivos homólogos depositados no PDB. Consequentemente apenas estas sequências tiveram suas estruturas tridimensionais elucidadas. Os cálculos de docking molecular revelaram energias de interação em -126.060 a -230.308 KJ/Mol.

Entre os modelos de aprendizado de máquina, o modelo que utilizou o algoritmo Bayesian Ridge apresentou o melhor resultado com um RMSE de -14,1. Através deste modelo e com o uso de GA, foram propostos 10 peptídeos com energias de interação superiores aos da base de dados de treinamento. Estes peptídeos variam em seu comprimento, 10 e 30 aminoácidos, alcançando energias de interação entre -296.795 KJ/Mol a -327.749 KJ/Mol.

O uso da metodologia QSAR permite que, calculados os descritores moleculares, sejam observadas as relações entre a estrutura e atividade dos compostos (MITCHELL, 2014). Em trabalho similar, o uso de algoritmos de regressão foi capaz de prever a atividade antiviral de peptídeos com base em sua concentração inibitória (IC_{50}) (QURESHI, TANDON, 2015).

Além disso, peptídeos antivirais têm sido testados a diferentes vírus como HIV, HCV tipos B e C, Coronavírus, Dengue, Zika, Chikungunya, etc (VILAS BOAS *et al*,

2019; LEE et al, 2022). Assim, a utilização de inteligência artificial bem como o método QSAR podem ajudar na seleção de peptídeos com potencial antiviral.

CONCLUSÃO

O emprego de aprendizado de máquina para predição da atividade de peptídeos é uma interessante estratégia para o desenvolvimento de novas profilaxias frente a Covid-19. O modelo de aprendizado de máquina Bayesian Ridge obteve o melhor resultado de RMSE. Assim, em estudos futuros este pipeline poderá ser facilmente aplicado a outros vírus emergentes e alvos de microorganismos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BERMAN, H. M. *et al.* The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, v. 28, n. 1, p. 235–242, 1 jan. 2000.
- 2 DAI, L.; GAO, G. F. Viral targets for vaccines against COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 2, p. 1, 2021.
- 3 GIGUÈRE, S. *et al.* Machine Learning Assisted Design of Highly Active Peptides for Drug Discovery. **PLoS Computational Biology**, v. 11, n. 4, 2015.
- 4 LEE, Y. C. J. *et al.* An Overview of Antiviral Peptides and Rational Biodesign Considerations. **BioDesign Research**, v. 2022, 2022.
- 5 MITCHELL, B. O. J. Machine learning methods in chemoinformatics. Wiley Interdisciplinary Reviews. **Computational Molecular Science**, v. 4, n. 5, p. 468, 2014.
- 6 PALMEIRA, L. S. BioPep. 14 dez. 2021. Disponível em: <<https://zenodo.org/record/5781778>>. Acesso em: 17 out. 2022.
- 7 QURESHI, A.; TANDON, H.; KUMAR, M. AVP-IC50Pred: Multiple machine learning techniques-based prediction of peptide antiviral activity in terms of half maximal inhibitory concentration (IC50). **Biopolymers**, v. 104, n. 6, p. 753, 2015.
- 8 VILAS BOAS, L. C. P. *et al.* Antiviral peptides as promising therapeutic drugs. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 18, p. 3525, 1 set. 2019.