

Inhibition of ACE2 by Beta-defensin-1: A Novel Strategy Against SARS-CoV-2

Zeinab Nazarian-Samani¹, Yahya Sefidbakht², Saman HosseinKhani^{*1}

1-Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

E-mail: z.nazariansamani@modares.ac.ir, *saman_h@modares.ac.ir

2- Protein Research Center, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

y_sefidbakht@sbu.ac.ir

Abstract:

Beta-defensin-1, an antimicrobial peptide, is considered to be of great importance in our innate immune response. Being a small molecular peptide, it is a wide-range antimicrobial peptide. Conversely, the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is utilized by the SARS-CoV-2 virus as the principal entrance to human cells. Due to the importance of these two molecules in COVID-19, this paper focused on the relationship between beta-defensin-1 and ACE2. This study principally aimed at investigating how beta-defensin-1 interacts with the ACE2 enzyme. We attempted to analyze how this interaction affects the function of ACE2 and how, in turn, it protects the host cells from being infected with SARS-CoV-2.

For this reason, first of all, PDB structures of ACE2-RBD were retrieved using code 2AJF as well as the beta-defensin-1 structure with code 1IJV from the RCSB database. Energy interaction and molecular docking between beta-defensin and ACE2 were carried out using computational techniques. After that, the resulting interactions were analyzed with the help of molecular dynamics (MD) simulations in order to examine the stability and more details of the interaction.

The results obtained demonstrate that beta-defensin-1 interacts with both active and binding sites of the ACE2 enzyme. This binding may also lead to the inhibition of enzyme function, making the targeting of host cells by the virus impossible. This inhibition takes place because of non-covalent associations like hydrogen bonds and van der Waals interactions. Beta-defensin-1 shows great potent ACE2 enzyme inhibition effects, as revealed in our study. Beta-defensin-1 might be a useful drug for treating COVID-19 by preventing the entry of the virus. These results bring new challenges to peptide-based drugs.

Keywords: beta-defensin-1, ACE2, SARS-CoV-2, COVID-19, molecular dynamics, enzyme inhibition

مهار ACE2 توسط بتا-دیفنسین-۱: یک راهبرد نوآورانه برای مقابله با SARS-CoV-2

زینب نظریان سامانی^۱، یحیی سفیدبخت^۲، سامان حسینخانی^{*}

۱- دانشکده علوم زیستی، گروه بیوشیمی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

ایمیل: z.nazariansamani@modares.ac.ir , saman_h@modares.ac.ir*

۲- مرکز تحقیقات پروتئین، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

ایمیل: y_sefidbakht@sbu.ac.ir

چکیده:

بتا-دیفنسین-۱، یک پپتید ضد میکروبی، نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی ما ایفا می‌کند. به عنوان یک مولکول کوچک، این مولکول دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های ضد میکروبی است. از سوس دیگر، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) توسط ویروس SARS-CoV2 به عنوان دروازه اصلی ورود به سلول‌های انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

با توجه به اهمیت این دو مولکول در بیماری کووید-۱۹، این مطالعه بر روی رابطه بین بتا-دیفنسین-۱ و ACE2 تمرکز کرده است. هدف اصلی این مطالعه بررسی نحوه برهمکنش بتا-دیفنسین-۱ با آنزیم ACE2 بود. ما تلاش کردیم تا تحلیل کنیم که چگونه این برهمکنش بر عملکرد ACE2 تأثیر می‌گذارد و چگونه از سلول‌های میزبان در برابر عفونت با SARS-CoV-2 محافظت می‌کند.

برای این منظور، ابتدا ساختارهای PDB مربوط به ACE2-RBD با کد 2AJF و ساختار بتا-دیفنسین-۱ با کد 1IJV از پایگاه داده RCSB بازبازی شدند. انرژی برهمکنش و داکینگ مولکولی بین بتا-دیفنسین و ACE2 با استفاده از تکنیک‌های محاسباتی انجام شد. پس از آن، برهمکنش‌های حاصل با کمک شبیه سازی دینامیک مولکولی (MD) از نظر پایداری و جزئیات بیشتر برهمکنش بررسی شدند.

نتایج حاصل نشان می‌دهد که بتا-دیفنسین-۱ با جایگاه‌های فعال و اتصال آنزیم ACE2 تعامل می‌کند. این اتصال هم‌چنین ممکن است منجر به مهار عملکرد آنزیم شود و هدف‌گیری سلول‌های میزبان توسط ویروس را غیرممکن سازد. این مهار به دلیل برهمکنش‌های غیر کووالانسی مانند پیوندهای هیدروژنی و نیروهای واندروالسی رخ می‌دهد. بتا-دیفنسین-۱ اثرات مهاري قوی بر آنزیم ACE2 نشان می‌دهد، همانطور که در مطالعه ما نشان داده شده است. بتا-دیفنسین-۱ ممکن است به عنوان یک داروی مفید برای درمان کووید-۱۹ با جلوگیری از ورود ویروس عمل کند. این نتایج مسیرهای جدیدی را برای توسعه داروهای مبتنی بر پپتید ایجاد می‌کند.

واژه های کلیدی : بتا-دیفنسین-۱، ACE2، SARS-CoV-2، دینامیک مولکولی، مهار آنزیمی