

Docking molecular de la proteína E del SARS-CoV-2 y la amantadina

Doctorado en Investigaciones Cerebrales
Instituto de Investigaciones Cerebrales
Universidad Veracruzana

M. en NE. Rodrigo Ramírez Rodríguez

2 de enero de 2021

- El virus del SARS-CoV-2 ha impactado la salud mundial, en particular, afectando las funciones respiratorias (Mohanty et al., 2020).
- Se han propuesto fármacos para reducir la sintomatología de este virus pero basado en hipótesis (Lai et al., 2020).
- La proteína E de este virus se encarga de la generación de viroporinas las cuales son canales creados en la célula del hospedero que facilitan la diseminación del virus (Naqvi et al., 2020).
- Un estudio de docking reciente indica que la amantadina puede interactuar con puentes de hidrógeno con los aminoácidos fenilalanina 26 y alanina 22 (Aranda-Abreu et al., 2020)

Problema a resolver

- Dado que el modelo de la proteína E contiene diversos modelos, esta investigación tuvo como objetivo realizar docking molecular de un modelo estructural de la proteína E usando como ligando a la amantadina.
- La proteína E (7K3G) se adquirió de Protein Data Bank y la amantadina (DB00915) se adquirió de DrugBank Online.
- Mediante Autodock y Autodock Vina se determinaron cuáles son los aminoácidos con los que la amantadina interacciona con el dominio de transmembrana hidrofóbico de la proteína E y su respectiva energía de afinidad.

Resultados

El docking, con la semilla aleatoria -834651280, se obtuvieron nueve conformaciones del ligando DB00915 (Figura 1).

```
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -834651280
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
*****
done.
Refining results ... done.

mode |  affinity | dist from best mode
    | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   -5.5    0.000    0.000
  2   -5.4    1.217    2.117
  3   -3.9   13.447   13.915
  4   -3.9   13.060   13.655
  5   -3.9   13.291   13.936
  6   -3.8    7.649    7.901
  7   -3.7    7.844    8.717
  8   -3.7    7.686    8.340
  9   -3.7   13.862   14.445
Writing output ... done.
```

Figura: Conformaciones de DB00915 con la proteína E del SARS-CoV-2

El modo 1 indica una alta energía de afinidad de -5.5 (kcal/mol)(Figura 2).

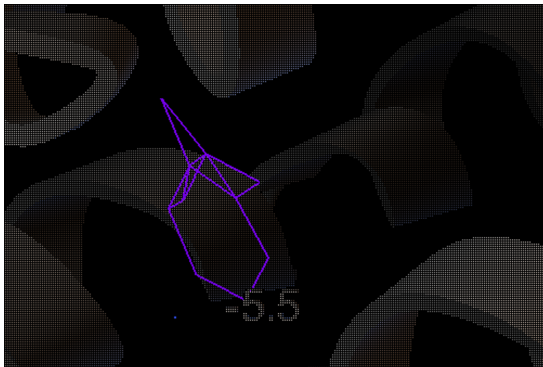


Figura: Conformación 1 de DB00915 con la proteína E del SARS-Cov-2

Resultados

Vina indica que el DB00915 interacciona con la proteína E mediante la unión con puentes de hidrógeno de los aminoácidos Leucina 18 y Asparagina 15 (Figura 3).

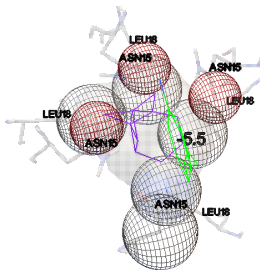


Figura: Interacción de los aminoácidos LEU 18 y ASN 15 en la conformación 1 de DB00915 con la proteína E del SARS-CoV-2

- La amantadina ha mostrado tener sitios de unión con la proteína E del SARS-Cov-2 en los aminoácidos alanina 22 y fenilalanina 26 (Aranda-Abreu et al., 2020).
- Los resultados de este experimento por docking indican que la amantadina tiene otros sitios de unión en los aminoácidos LEU 18 y ASN 15. Esto sugiere que la amantadina puede actuar en diversos puntos de unión de la proteína E reduciendo su capacidad para formar viroporinas.
- Estos datos apoyan el uso de la amantadina como un potencial fármaco para mitigar los efectos del SARS-CoV-2.

- Aranda-Abreu, G. E., Hernández-Aguilar, M. E., Herrera-Covarrubias, D. y Rojas-Durán, F. (2020). Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. Medical Hypothesis. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109755>
- Mohanty, S. K., Satapathy, A., Naidu, M. M., Mukhopadhyay, S., Sharma, S., Barton, L. M., Stroberg, E., Duval, E. J., Pradhan, D., Tzankov, A. y Parwani, A. V. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) - anatomic pathology perspective on current knowledge. Diagnostic Pathology. <https://doi.org/10.11862Fs13000-020-01017-8>

- Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M. y Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>
- Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J. y Hsueh, P.-R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>