

Diseño de nuevos no análogos de nucleósidos como inhibidores de la RNA-polimerasa-dependiente de RNA del SARS-CoV-2 mediante Docking molecular



HERÁNDEZ-ORTIZ, Elizabeth¹ †*, VARGAS-HERNÁNDEZ, Genaro², JARAMILLO-LORANCA, Blanca Estela³, LÓPEZ HERNÁNDEZ, Eleazar¹, ANDUCHO-REYES, Miguel Ángel³ y ÁLVAREZ-GARCÍA, Rocío².

ID 1^{er} Autor: *Elizabeth, Hernández-Ortiz* / ORC ID: 0000-0002-5233-1018, CVU Becario CONACYT: 1008613

ID 1^{er} Coautor: *Genaro, Vargas-Hernández* / ORC ID: 000-0002-1931-2018, Researcher ID Thomson: Q-1235-2018, CVU CONACYT ID: 80183

ID 2^{do} Coautor: *Blanca Estela, Jaramillo-Loranca* / ORC ID: 0000-0003-3812-5426, Researcher ID Thomson: W-1239-2018, CVU CONACYT ID: 94649

ID 3^{er} Coautor: *Eleazar, López-Hernández* / ORC ID: 0000-0002-6466-1233, CVU Becario CONACYT: 782524

ID 4^o Coautor: *Miguel Ángel, Anducho-Reyes* / ORC ID: 0000-0003-2401-6608, CVU CONACYT ID: 89678

ID 5^o Coautor: *Rocío, Álvarez-García* / ORC ID: 0000-0001-7573-3290, CVU CONACYT ID: 201058

1. Programa Educativo de Posgrado en Biotecnología, Universidad Politécnica de Pachuca. 2. Programa Educativo de Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica de Pachuca. 3. Dirección de Investigación, Innovación y Posgrado, Universidad Politécnica de Pachuca. elbiotecnologia@micorreo.upp.edu.mx

Resumen (CBS)

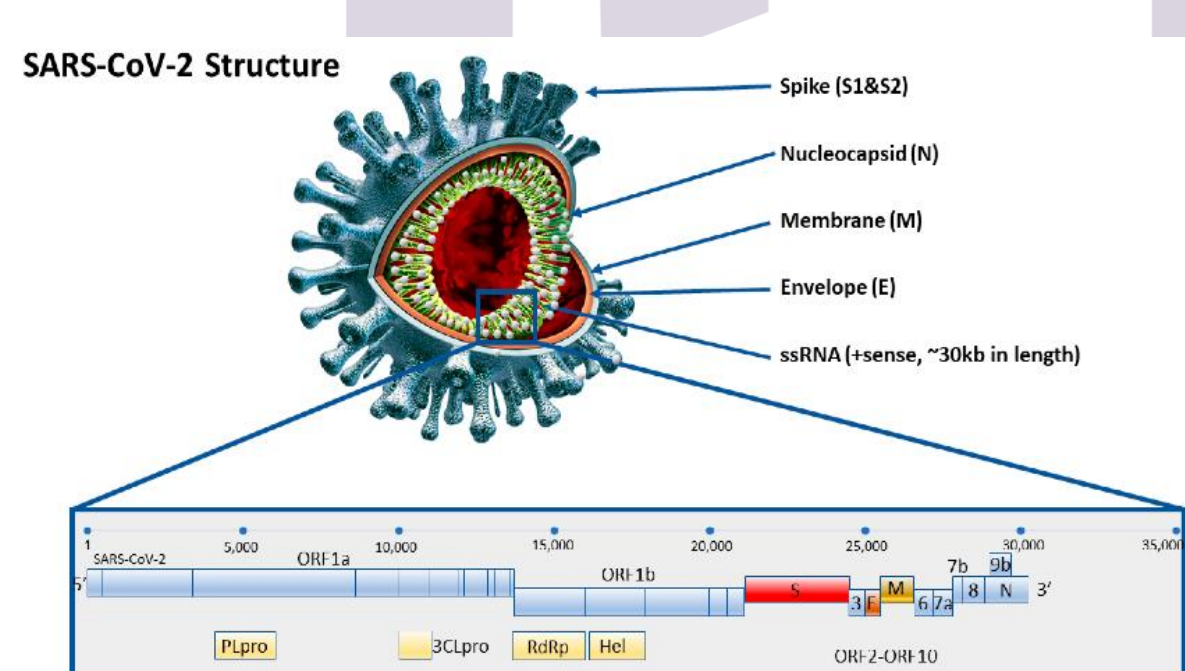
Objetivos: Analizar las interacciones de nuevos no análogos de nucleósidos (NAN) con la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp) del SARS-CoV-2 mediante ensayos *in silico* para el diseño de inhibidores enzimáticos contra SARS-CoV-2.

Metodología: Para el diseño de nuevos NAN, se utilizó el software Avogadro mediante la sustitución de varios grupos funcionales en la base pirimidínica de los NAN alifáticos previamente sintetizados en el grupo de trabajo, para potenciar su efecto contra la polimerasa del SARS-CoV-2. Para ello se utilizó Docking molecular, primero se obtuvo la secuencia de la RdRp del PDB de NCBI y después se analizaron las energías de unión y los puentes de hidrógeno generados entre los no análogos de nucleósidos y la RdRp, utilizando el software AutoDockVina.

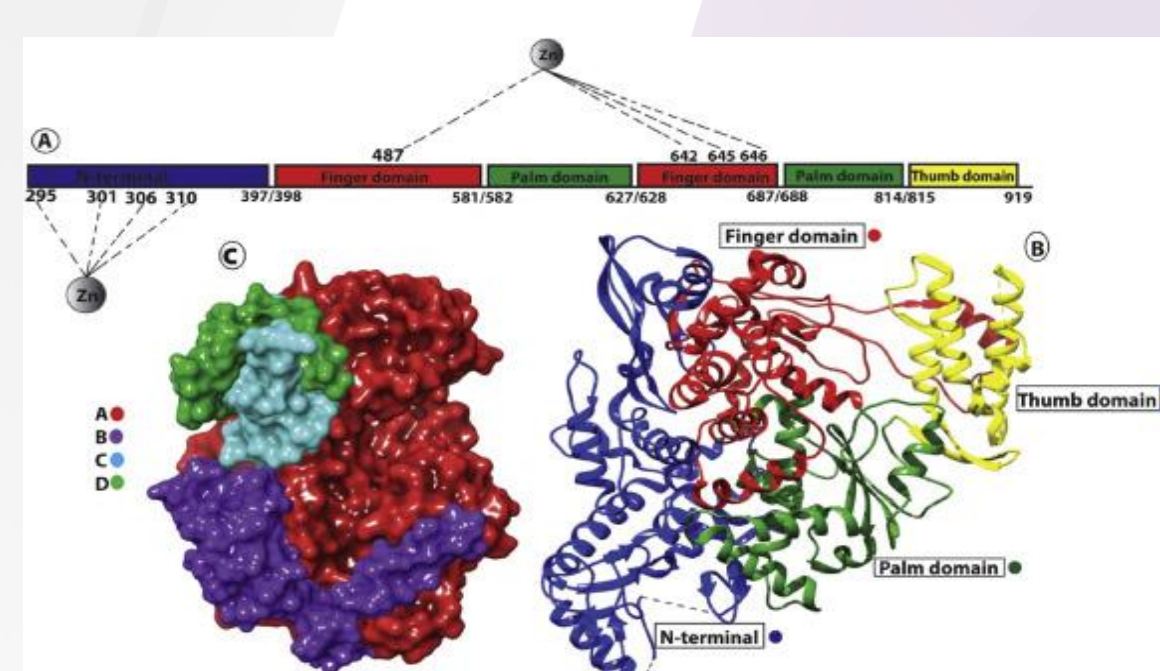
Contribución: Ante la necesidad urgente de encontrar nuevos compuestos inhibidores del SARS-CoV-2, la presente investigación aporta en el diseño de nuevos compuestos NAN con mayor afinidad contra la RdRp de SARS-CoV-2 como inhibidor de la replicación de este coronavirus.

Introducción

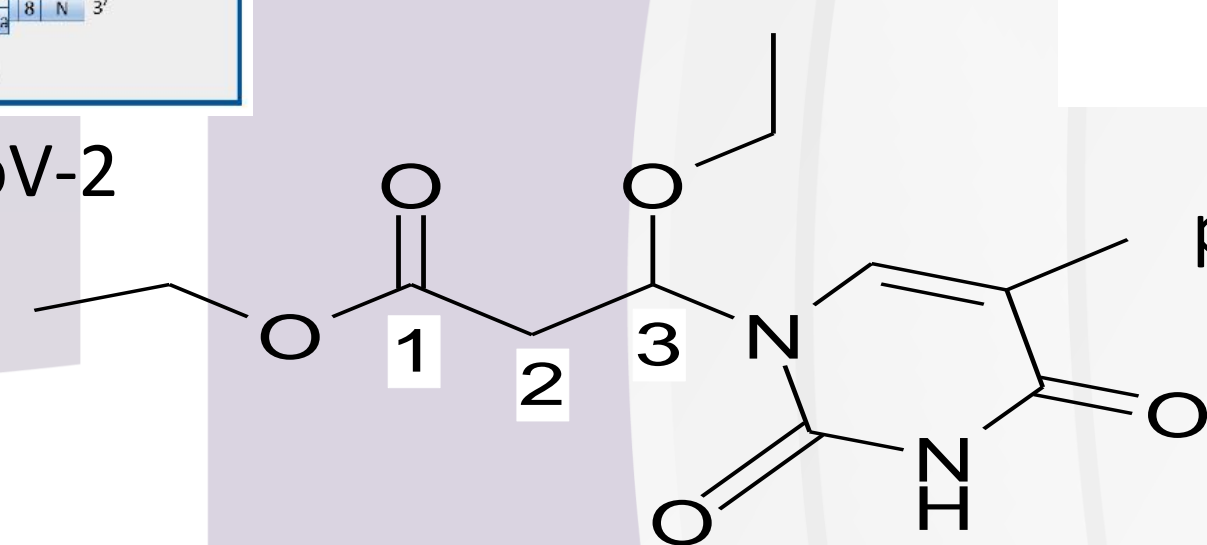
El 30 de enero del 2020, se declaró el brote de una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2), este posee un ARN simple de polaridad positiva (+ssRNA) muy parecido estructuralmente al ARNm de una célula eucariota y al menos 15 marcos abiertos de lectura (ORFs), con estos sintetiza alrededor de 28 proteínas.



Estructura del SARS-CoV-2

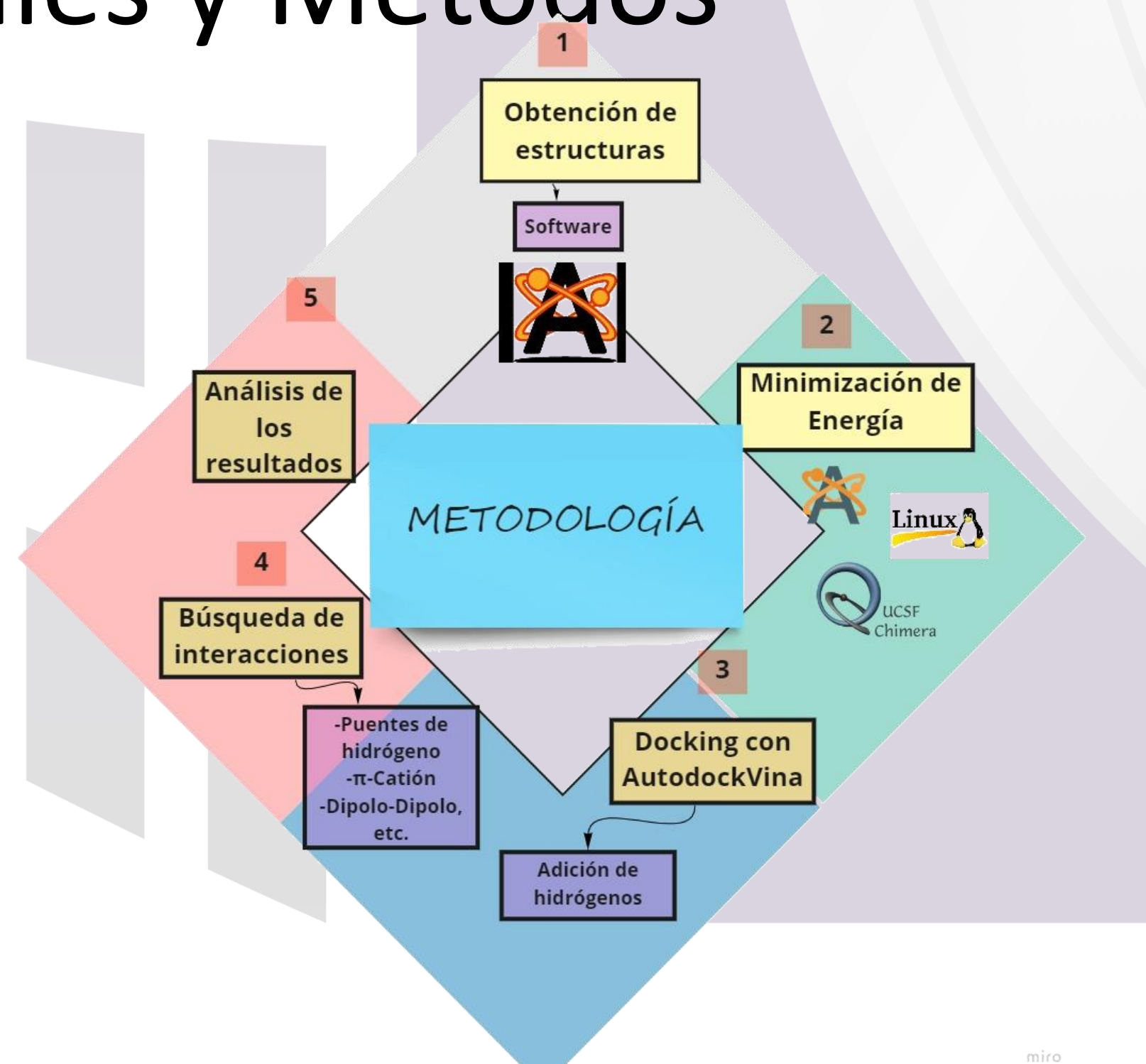


Estructura del RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp)



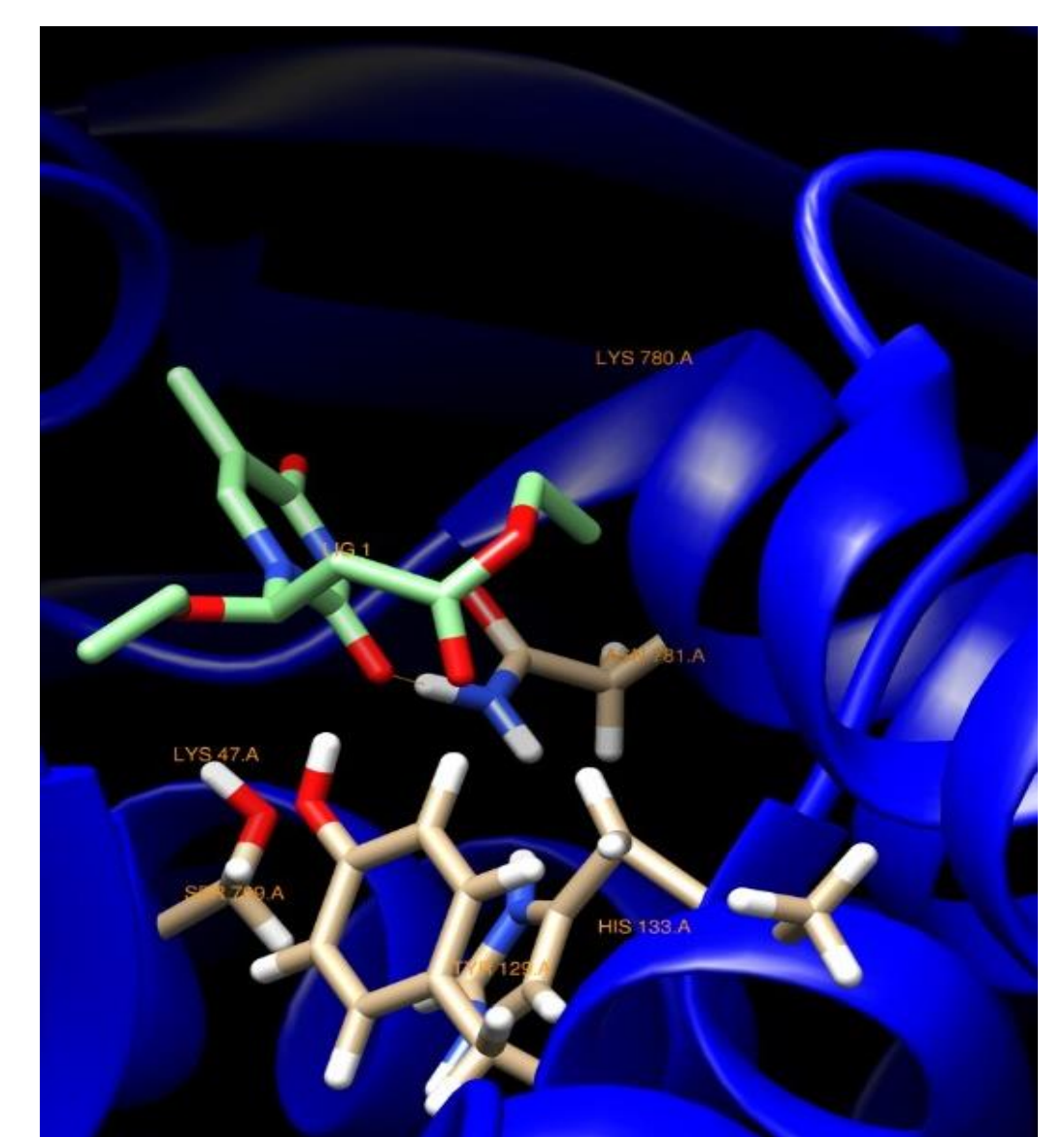
TEPE – 3-timin-3-etoxi propanoato de etilo
No análogo de nucleósido (NAN)

Materiales y Métodos



Resultados

Mediante el uso de docking molecular se realizó la simulación entre los NAN y la RdRp, en esta imagen, se observa a un derivado alifático (NAN) interactuando con los residuos de aminoácidos Ser709, Lys47, Thr710, His133 y Tyr129, los cuales tienen interacción con compuestos ya utilizados en clínica.



Interacción de la RdRp de SARS-CoV-2 con un no análogo de nucleósidos previamente reportados por Vargas y cols. (2006)

Conclusiones

De los 80 compuestos simulados los derivados de bromo vinil, Br, I y Cl en la posición 5 del derivado de la base pirimidínica se acoplan teóricamente a los aminoácidos, Tyr32, Lys47, Thr710, Asp711, Tyr129, Ala706, Ser709, His133, Asn138 y Asn781 de RdRp. Además interactúan con residuos de aminoácidos presentes en los 3 sitios alostéricos reportados en la literatura.

Por otro lado, se identificó que los puentes de hidrógeno entre el receptor y el ligando son menores a 3 Å estos aminoácidos interactúan con fármacos ya utilizados en clínica, se espera que los NAN puedan inhibir a la RdRp del SARS-CoV-2.

Futuro de investigación

Con los resultados de la presente investigación se diseñarán nuevos compuestos NAN con mayor afinidad contra la RdRp de SARS-CoV-2 para inhibir la replicación de este coronavirus.

Referencias

- Pastrián, S. G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int. J. Odontostomat.*, 14(3), 331-337.
- Barat, L. Kiran., Doiphode, S., Vyas, Renu., et al. (2020). Molecular docking and simulation studies on SARS-CoV-2 Mpro reveals Mitoxantrone, Leucovorin, Birinapant, and Dynasore as potent drugs against COVID-19. Taylor & Francis Group, 1-8. doi.org/10.1080/07391102.2020.1805019
- Vargas, G., Escalona, I. S., Gordillo, B., (2006). No análogos de nucleósidos su síntesis y capacidad inhibitoria de la TI del Virus de Inmunodeficiencia Humana (Tesis doctoral). Instituto Politécnico Nacional, México.
- Ahmad, J., Ikram, S., Ahmad, F., et al. (2020). SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA polymerase (RdRp) – A drug repurposing study. *Heliyon*, 6(1), 1-7. doi.org/10.1016/j.heliyon. 2020.e04502
- Mishra, A., Rathore, S.A., (2021). RNA dependent RNA polymerase (RdRp) as a drug target for SARS-CoV2. Taylor & Francis, 1-7. doi.org/10.1080/07391102.2021.1875886
- Ballón, P.W. G., Grados, T.R. E. (2019). Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. *Revista Con-Ciencia*, 7(2), 55-63.

Agradecimientos

A CONACYT por la beca otorgada durante la estancia en el programa de maestría y a la Universidad Politécnica de Pachuca quienes brindaron el apoyo para la realización de este proyecto.