

Docking molecular de la proteína E del SARS-CoV-2 con la amantadina como ligando

Acoplamiento molecular con AutoDock Tools y AutoDock Vina

Laura Carrasco Hernández¹ & Docentes-investigadores: Dr. Gonzalo
Aranda - Dr. Adolfo Centeno ¹

¹Universidad Veracruzana.
Instituto de Investigaciones Cerebrales.

8 de enero de 2020

Contenido

- 1 Resumen
- 2 Introducción
- 3 Docking molecular
- 4 Conclusión
- 5 Referencias

Contenido

- 1 Resumen
- 2 Introducción
- 3 Docking molecular
- 4 Conclusión
- 5 Referencias

El SARS-Cov-2 es el virus de la nueva enfermedad COVID-19, la cual ha cobrado la vida de muchas personas en el mundo, sus síntomas incluyen tos, dolor de garganta, diarrea, insuficiencia respiratoria y temperatura. Se ha propuesto que la amantadina es un fármaco que disminuye los efectos del COVID- 19, por lo tanto, es importante demostrar mediante modelos de acoplamiento molecular cómo la amantadina actúa en este virus.

Contenido

- 1 Resumen
- 2 Introducción**
- 3 Docking molecular
- 4 Conclusión
- 5 Referencias

El virus del SARS-Cov-2 surgió en China en diciembre de 2019 y se propagó por todo el mundo con el nombre de COVID-19.

La envoltura del virus está formada por la proteína de envoltura o proteína E. está integrada por 75 aminoácidos, de los cuales se forma una estructura de hélice alfa de los aminoácidos 15 a 39 y los demás como estructuras secundarias en forma de espiral. Varias investigaciones demuestran que la carencia de proteína E mitiga el daño en los ratones que han sido infectados con COVID-19. Dentro de los estudios que se han mencionado, se destaca el uso de la Amantadina como posible atenuante de los efectos de COVID-19

Se sabe que cuando el virus ingresa a la célula, se crea un endosoma y el canal de protones que está formado por la proteína M2 transporta protones al interior del virión, lo cual, la amantadina atravieza el endosoma para interrumpir la liberación del virión a la célula.

Así mismo, la amantadina actúa e ingresa al canal E del SARS-Cov-2 y evita la liberación del virus en la célula. Los estudios de acoplamiento molecular de acuerdo a Aranda et al., (2020) han sugerido que la amantadina interactúa con varios aminoácidos del virus para bloquear el canal de protones.

Contenido

- 1 Resumen
- 2 Introducción
- 3 Docking molecular**
- 4 Conclusión
- 5 Referencias

El docking molecular o acoplamiento molecular, es un método bioinformático que permite descubrir y calcular la posición de interacción entre un ligando y un blanco proteico con una representación 3D.

Para la realización del docking se utilizó el programa AutoDockTools-1.5.6 y AutoDock Vina, la proteína E del SARS-Cov-2, la Amantadina como ligando (DB00915) y los aminoácidos ASN15, LEU18 y LEU19

a) Se inició con subir la proteína en formato .pdb al programa y representarla en cintas



Figura: Proteína E del SARS-CoV-2

b) Se integró la amantadina (DB00915) como archivo de ligando .pdb

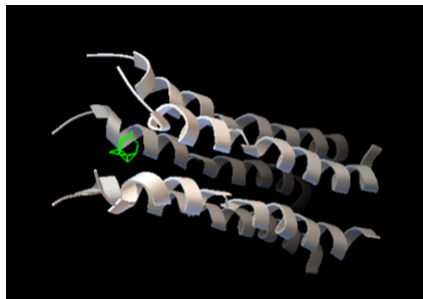


Figura: Ligando: Amantadina (DB00915)

Docking molecular

c) Se configuró el espacio de búsqueda con Grid Box para establecer la ubicación y la extensión del área 3D

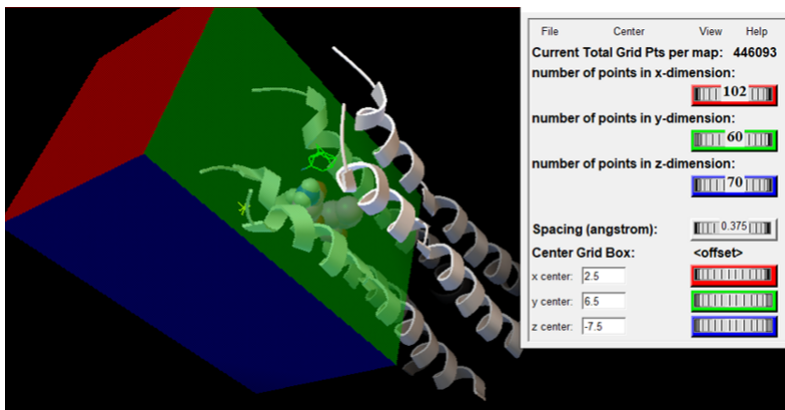


Figura: Ubicación y extensión del área 3D

d) Se hizo un acoplamiento corto con 250000 evaluaciones por correr y después se inició con AutoDock Vina. Se utilizó un CPU de 8, y una semilla aleatoria (random seed) de 200540960

```
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 200540960
Performing search ...
0%   10   20   30   40   50   60   70   80   90  100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
```

Figura: Semilla aleatoria de docking

Docking molecular

e) Se obtuvo la energía de afinidad en kcal/mol así como la desviación cuadrática media

```
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.5	0.000	0.000
2	-5.5	2.104	3.664
3	-5.5	1.853	3.106
4	-5.5	1.525	2.515
5	-5.4	0.731	2.294
6	-4.8	9.959	11.638
7	-4.7	10.457	11.963
8	-4.7	10.511	12.085
9	-4.6	10.779	12.553

```
Writing output ... done.
```

Figura: Energía de afinidad y desviación cuadrática

f) Con AutoDock Vina se utilizó una sola molécula de múltiples conformaciones, de los cuales se obtuvieron 9 conformaciones

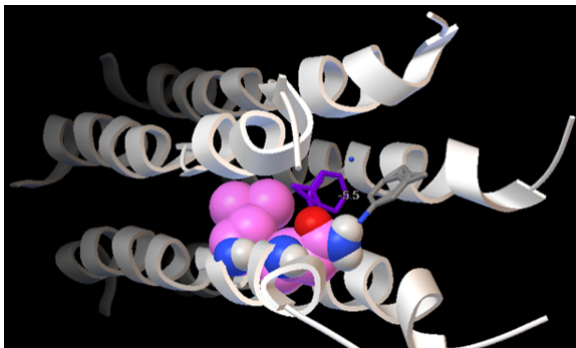


Figura: Energía de afinidad principal

Docking molecular

g) Por último se realizó el Docking mostrando las interacciones y la energía de afinidad

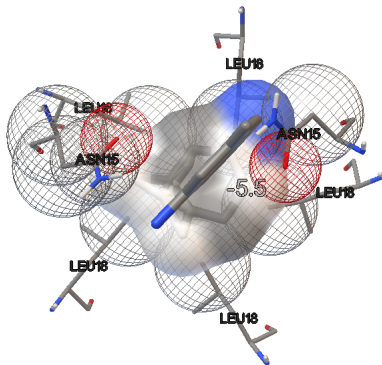


Figura: Docking con las interacciones

Docking molecular

h) También se muestran todos los residuos en la proteína para ubicar el sitio de interacción y unión

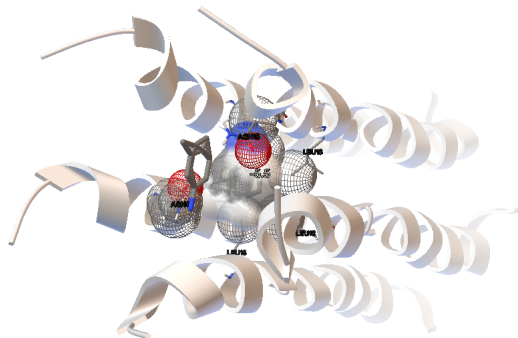


Figura: Residuos en la proteína

Contenido

- 1 Resumen
- 2 Introducción
- 3 Docking molecular
- 4 Conclusión**
- 5 Referencias

El docking molecular es un método que ayuda a conocer la unión más estable, específica y favorable entre un ligando y su blanco para contar con su actividad biológica y saber si es un ligando o fármaco efectivo. Aranda, Hernández, Herrera y Rojas (2020) han propuesto un modelo describiendo a la amantadina como ligando que entra en el canal que se forma por la proteína E del virus para romper los puentes de hidrógeno formados con el agua como lo hace en la influenza A. Por lo que podría recomendarse a la amantadina para administrarse cuando se presentan los primeros síntomas de la enfermedad por COVID-19 y así atenuar los efectos del virus.

Contenido

- 1 Resumen
- 2 Introducción
- 3 Docking molecular
- 4 Conclusión
- 5 Referencias**



Aranda, G., Hernández, M., Herrera, D. y Rojas, F. (2020).
Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. Medical
Hypotheses, 140(April), 1–3.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109755>



Araújo, R., Aranda, J. y Aranda, G. (2020).
Amantadine Treatment for People with COVID-19. Archives of
Medical Research. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.06.009



Ballón, W. y Grados, R. (2019).
Acomplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de
ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos
terapéuticos. Revista Con-Ciencia. 2(7): 55-72.



Huey, R., Morris, G. y Forli, S. (2012).
Using AutoDock4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A
tutorial. USA: The Scripps Research Institute