

# Obtención de Moléculas Derivadas de Productos Naturales como Inhibidoras de la Proteína Espiga (S) del SARS-CoV-2 para el Tratamiento del COVID-19

Luis Donaldo González-Morales, Timoteo Delgado-Maldonado, Eyra Ortiz-Perez, Gildardo Rivera\*

*Laboratorio de Biotecnología Farmacéutica, Centro de Biotecnología Genómica, Instituto Politécnico Nacional, 88710 Reynosa, México  
lgonzalezm2100@alumno.ipn.mx, titi\_999@live.com, eortizp@ipn.mx, \*gildardors@hotmail.com*

**Palabras clave:** Productos naturales, proteína espiga, inhibidores, COVID-19

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en marzo del 2020 como pandemia a la enfermedad por coronavirus (COVID-19)<sup>1</sup>. Su agente etiológico es el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo 2 (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés)<sup>2</sup>. Una de las proteínas más importantes del virus es la proteína Espiga (S), con dos subunidades (S1 y S2). La S1, mediante el dominio de unión al receptor (RBD por sus siglas en inglés) es la encargada de interactuar y unirse al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina-2 humana (ECA2h), mientras que, la S2 determina la fusión de membranas del virus con la célula huésped<sup>3</sup>. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue obtener nuevas moléculas de origen natural con capacidad inhibitoria de la interacción Espiga (S)-ECA2h, mediante un protocolo de predicción *in silico*.

## Metodología

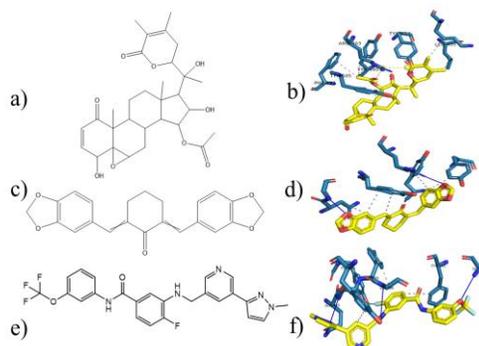
Se realizó un cribado virtual basado en ligando implementando una búsqueda de similitud y subestructura de los controles curcumina y withanona en las bases de datos PubChem y MolPort. Adicionalmente, se consideraron compuestos de origen natural de la base de datos Selleckchem para un análisis de acoplamiento molecular. Se obtuvo la proteína del dominio RBD en complejo con el receptor ECA2h (PDB ID: 6M0J; Resolución: 2.45Å) de la base de datos RCSB Protein Data Bank (PDB). Tanto los ligandos como la proteína fueron preparados con los programas Open Babel y Chimera, respectivamente. El acoplamiento molecular se realizó con AutoDock Vina 1.1.2, creando una cuadrícula que cubrió los residuos de interés reportados por los autores como importantes en la interacción RBD-ECA2h (R403, E406, K417, G446, Y449, Y453, L455, F456, Q474, A475, G476, F486, N487, Y489, Q493, G496, Q498, T500, N501, G502 y Y505<sup>4</sup>). Por último, se analizaron las interacciones intermoleculares con el programa Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP).

## Resultados y discusión

Se obtuvieron un total de 5335 compuestos. Estos se clasificaron en dos grupos: por energía de unión, en el cual se incluyeron todos los compuestos que tuvieran una mejor energía que los controles curcumina y withanona (-5.8 y -7.4 kcal/mol, respectivamente) y grupo de perfil de interacciones, es decir, aquellos que presentaran más de cuatro interacciones con residuos de interés. De esta manera se eligieron los mejores 10 compuestos de cada grupo y se observó que las energías de unión oscilaban entre -8.1 a -6.5 kcal/mol y la cantidad de interacciones fueron desde 4 hasta 8.

Los compuestos **CMP-1** y **CMP-2** (Fig. 1) fueron los elegidos del grupo de energía de unión. **CMP-1** presentó un valor de -8.1

kcal/mol, con interacciones hidrofóbicas en R403, K417, L455, Y495, F497, Y505, un enlace de hidrogeno con Y453 y un puente salino con R403. **CMP-2** mostró una afinidad de -7.8 kcal/mol e interacciones tipo hidrofóbicas en los residuos Y453, Y495, N501, Y505 y enlaces de hidrógeno con R403, G502. Por último, el compuesto con el mejor perfil de interacciones fue **CMP-3**, presentando interacciones del tipo hidrofóbicas con Y449, Y495, Y505, enlaces de hidrogeno con los residuos Q493, S494, G496, G502 y un puente halógeno con Y453, así como una afinidad de unión de -7.6 kcal/mol.



**Fig.1:** compuestos elegidos como potenciales inhibidores de Espiga-ECA2h. a), c), e) estructura química de **CMP-1**, **CMP-2** y **CMP-3**. b), d), f) interacciones de **CMP-1**, **CMP-2** y **CMP-3** visualizados en PyMOL.

## Conclusiones

A través de un estudio de cribado virtual basado en ligando y acoplamiento molecular se lograron obtener tres compuestos (CMP-1, CMP-2 y CMP-3) como potenciales inhibidores de la proteína Espiga del SARS-CoV-2. Por lo cual se sugiere, que se lleve a cabo la validación del estudio a través de estudios *in vitro*.

## Agradecimientos

Al CONACyT y al IPN por el apoyo otorgado.

## Referencias

1. WHO Coronavirus (COVID-19). <https://covid19.who.int> (Consultado el 16 de agosto del 2022).
2. Ramses Salas-Asencios; José Iannacone-Oliver; Alfredo Guillén-Oneeglio; José Tantaléan-Da Fieno; Lorena Alvario-Flores; Luz Castañeda-Pérez & Luis Cuellar-Ponce de León; SARS-CoV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. IJBS. 2020. 16: 1678-1685.
3. Lan, J., Ge, J., Yu, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature. 2020. 581, 215–220.
4. Balkrishna, A., Pokhrel, S., Singh, H., Joshi, M., Mulay, V. P., Haldar, S., & Varshney, A. Withanone from *Withania somnifera* attenuates SARS-CoV-2 RBD and host ACE2 interactions to rescue spike protein induced pathologies in humanized zebrafish model. DDDT. 2021. 15, 1111.