

Índice de contenidos

1. Introducción	7
1.1 Síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus	7
1.2 Estructura y actividad de los coronavirus	8
1.3 Aspectos estructurales y actividad de la proteasa PLpro	11
1.4 Inhibidores de SARS-CoV-1-PLpro y SARS-CoV-2-PLpro	14
1.5 Alcance de esta tesis	18
2. Hipótesis	19
3. Objetivos	19
4. Materiales y métodos	20
4.1 Selección y preparación de inhibidores y estructura de la proteína	21
4.2 Docking molecular	23
4.2.1 LigRMSD	24
4.3 Dinámica molecular	24
4.4 Análisis post-dinámica molecular	27
4.4.1 Análisis RMSD	27
4.4.2 Análisis de RMSF	27
4.4.3 Interaction fingerprint	28
4.4.4 Clustering	28
5. Resultados y discusión	30
5.1 Docking molecular	30
5.1.1 Docking de 15G	31
5.1.2 Docking de 3K	32
5.1.3 Docking GRL0617	32
5.1.4 Docking de Aloin A / Aoin B	33
5.1.5 Docking de Sitagliptin	33
5.1.6 Docking de Daclatasvir	33
5.1.7 Docking de XR8-23	34
5.1.8 Docking de XR8-24	34
5.1.9 LigRMSD	35
5.2 Estabilidad y dinámica conformacional del complejo proteína-ligando	38
5.2.1 RMSD	38
5.2.2 RMSF	39
5.2.3 Interaction fingerprint	41
5.2.3.1 Puente salino	41
5.2.3.2 Enlace de hidrogeno	41
5.2.3.3 Hidrofobicas	42
5.2.3.3.1 Pi-stacking	42
5.5.3.3.2 VdW	42
5.2.4 Fase 1: Clustering de las dinámicas	44
5.2.5 Fase 2: Clustering de los centroides del backbone	46
5.2.6 Fase 3: Clustering de los centroides	47
5.2.6.1 Centroides de las cadenas laterales SARS-CoV-1	47
5.2.6.2 Centroides de las cadenas laterales SARS-CoV-2	48
5.2.6.3 Centroides de las cadenas laterales SARS-CoV-1/SARS-CoV-2	50
6. Conclusiones	52
7. Referencias	53

Índice de figuras

Figura 1. Representación de las proteínas estructurales del coronavirus	9
Figura 2. Escisiones proteolíticas por PLpro y 3CLpro	10
Figura 3. Organización de los dominios estructurales de SARS-CoV PLpro	11
Figura 4. Representación del sitio activo de PLpro	12
Figura 5. Alineamiento de secuencia entre los sitios de unión PLpro SARS-CoV-1/SARS-CoV-2	13
Figura 6. Esquema de los subsitios de unión de PLpro	14
Figura 7. Representación 2D de Inhibidores de la PLpro y valor de IC50	15
Figura 8. Representación 2D de Inhibidores de la PLpro. (A) Aloin A. (B) Aloin B	16
Figura 9. Representación 2D de Inhibidores de la PLpro. (A) Sitagliptin. (B) Daclatasvir	17
Figura 10. Representación 2D del Inhibidor XR8-24 de la PLpro	17
Figura 11. Diagrama de la metodología	20
Figura 12. Representación esquemática del método de dinámica molecular acelerada	25
Figura 13. Flujo de trabajo general en Amber	26
Figura 14. Resultados para el protocolo de acoplamiento molecular	31
Figura 15. Comparación estructural entre las poses de acoplamiento molecular	35
Figura 16. Resultados del análisis RMSF	40
Figura 17. Resultados del clustering de las dinámicas	45
Figura 18. Clustering de los centroides del backbone	46
Figura 19. Centroides pertenecientes al clustering de la fase 3 para SARS-CoV-1	48
Figura 20. Centroides pertenecientes al proceso de clustering de la fase 3 para SARS-CoV-2.	49
Figura 21. Centroides pertenecientes al clustering de la fase 3 para SARS-CoV-1/SARS-CoV-2	51

Índice de tablas

Tabla 1. Conjunto de compuestos seleccionados	22
Tabla 2. Definiciones de interacciones utilizadas para calcular los IFP en el análisis MD-IFP	28
Tabla 3. Análisis de LigRMSD de los compuestos utilizados con respecto a su referencia	37
Tabla 4. Resultados del análisis Interaction Fingerprint	43