
**IDENTIFICACIÓN DE PATRONES ESTRUCTURALES QUE PARTICIPAN EN
LA FUNCIÓN DE LA ENZIMA PLPRO DE SARS-COV Y SARS-COV2****CLAUDIO IGNACIO ILLANES SOLIS
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

Las infecciones zoonóticas por coronavirus (CoV) representan una gran amenaza para los humanos, ya que este tipo de virus posee la capacidad de adaptarse a nuevos entornos mediante la mutación y la recombinación genética. La pandemia de COVID-19 ha entregado indicios de la letalidad que puede alcanzar este tipo de agentes patógenos, impulsando así una gran cantidad de estudios e investigaciones orientadas a la obtención de diversas terapias, ya sea con fármacos o vacunas para combatir los efectos que provocan los coronavirus. Las principales investigaciones apuntan a atacar directamente al virus, buscando interrumpir pasos claves del mecanismo viral, como lo son la escisión de proteínas no estructurales (NSP) y la deubiquitinación. Estas etapas son mediadas por PLpro, que es una de las dos proteasas que se encargan de la replicación del coronavirus. A pesar de que se ha reportado una gran cantidad de compuestos inhibitorios de la PLpro, la información que se posee actualmente, de los mejores candidatos, es bastante limitada, ya que en su gran mayoría se desprende de los datos obtenidos de las estructuras cristalizadas. Para poder contribuir a enriquecer la información estructural existente, se utilizaron métodos de modelado y simulación molecular, que permitieron observar la evolución dinámica de complejos moleculares enfocados al estudio de las proteasas PLpro pertenecientes a SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2. Ambas proteínas fueron analizadas frente a un conjunto de inhibidores diversos estructuralmente mediante análisis comparativos, como RMSD, RMSF, Interaction Fingerprint y Clustering, todo esto con el objetivo de encontrar patrones estructurales que muestran similitudes y diferencias entre las interacciones proteína-ligando. Se ha encontrado una estructura representativa de la proteasa, donde los residuos que aportan la similitud conformacional para SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 resultan ser Asp165/164, Pro249/248, Tyr265/264 y Thr302/301. Por otro lado, quienes

aportan el grado de variabilidad estructural en el sitio de unión para la interacción con inhibidores son los residuos Tyr269/268, Gln270/269 y Leu163/162.

ABSTRACT

Zoonotic coronavirus (CoV) infections represent a great threat to humans, as this type of virus has the ability to adapt to new environments through mutation and genetic recombination. The COVID-19 pandemic has demonstrated the lethality that this type of pathogen can reach, thus promoting a large number of studies and research aimed at obtaining various therapies, either with drugs or vaccines to combat the effects caused by coronaviruses. The main research aims at directly attacking the virus, seeking to interrupt key steps of the viral mechanism, such as the cleavage of non-structural proteins (NSP) and deubiquitination. These steps are mediated by PLpro, which is one of the two proteases responsible for coronavirus replication. Although a large number of PLpro inhibitory compounds have been reported, the information currently available on the best candidates is rather limited, as it is mostly derived from data obtained from crystallized structures. To contribute to enrich the existing structural information, molecular modeling and simulation methods were used to observe the dynamic evolution of molecular complexes focused on the study of PLpro proteases belonging to SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2. Both proteins were analyzed against a set of structurally diverse inhibitors by comparative analyses, such as RMSD, RMSF, interaction fingerprinting and clustering, with the aim of finding structural patterns that show similarities and differences between protein-ligand interactions. A representative protease structure has been found, where the residues providing conformational similarity for SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 are Asp165/164, Pro249/248, Tyr265/264 and Thr302/301. On the other hand, residues Tyr269/268, Gln270/269 and Leu163/162 provide the degree of structural variability in the binding site for interaction with inhibitors.