

De la mano: métodos computacionales y cribado experimental aplicados a la identificación de inhibidores de la proteasa principal de SARS-CoV-2

miércoles, 27 de julio de 2022 9:45 (15 actas)

La pandemia impulsó una fuerte campaña de reposicionamiento de fármacos para prevenir la mortalidad y diseminación del SARS-CoV2. La enzima MPro produce las subunidades funcionales de las diferentes proteínas estructurales y no estructurales que son esenciales para la replicación del virus. Se trata de una proteína altamente conservada en el genoma de los coronavirus causantes de SARS. Por tanto, la MPro es un blanco atractivo para desarrollar fármacos contra COVID-19.

En este trabajo se implementó el desarrollo de métodos computacionales para la detección de potenciales ligandos de la MPro y su confirmación experimental mediante ensayos de actividad enzimática.

A nivel computacional se utilizó un método de búsqueda en subespacios aleatorios de descriptores moleculares para obtener clasificadores lineales, y los mejores modelos fueron luego combinados mediante ensamblado selectivo para mejorar su poder predictivo; tanto los modelos individuales como los ensambles fueron validados a través de screening retrospectivo. Con estos modelos se realizó la búsqueda de potenciales ligandos de la MPro en las quimiotecas DrugBank y Sweetlead (orientadas a reposicionamiento de fármacos) y en quimiotecas disponibles en las instituciones participantes.

Se seleccionaron 8 fármacos de los 87 candidatos a hits de quimiotecas de reposicionamiento, 2 de los cuales presentaron IC50 contra MPro de 1.1 y 4.7 μM , y los restantes 6 resultaron inactivos a una concentración de 25 μM . Veinte de los 53 candidatos a hits de las quimiotecas caseras presentaron valores de IC50 contra MPro entre 0.59-25 μM . La tasa de éxito del cribado virtual fue del 25% y 38% para cada una de dichas quimiotecas. Varios de los hits representan moléculas únicas y serán evaluados en modelos de infección por SARS-CoV-2.

El screening virtual basado en descriptores moleculares y sustentado por datos experimentales confiables demostró ser una poderosa herramienta para predecir la inhibición de MPro por compuestos de variada estructura.

Palabras clave

proteasa, inhibidor, reposicionamiento, fármaco, descriptor

Características de la colaboración

Este trabajo se generó a partir de autores y coautores que ya colaboraban antes de la pandemia

Interinstitucionalidad

Si

Interdisciplina

Si

Autores primarios: RUATTA, Santiago (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay; Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina); PRADA, Denis (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina.)

Coautores: ALBERCA, Lucas (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina.); ALICE, Juan (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional

de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina.); CARAM, Franco (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina.); PERELMUTER, Karen (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay); LORENZELLI, Franca (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay); MEDEIROS, Andrea (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay; Universidad de la República, Uruguay); FLÓ, Martín (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay; Universidad de la República, Uruguay); ÁLVAREZ, Guzmán (Universidad de la República, Uruguay); PORCAL, William (Universidad de la República, Uruguay); HERNÁNDEZ CAMPOS, Alicia (Universidad Nacional Autónoma de México); TELLÉZ VALENCIA, Alfredo (Universidad Juárez del Estado de Durango, México.); BOLLATI, Mariela (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay); LÓPEZ, Virginia (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay; Universidad de la República, Uruguay.); BELLERA, Carolina (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina); TALEVI, Alan (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina); COMINI, Marcelo (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay)

Presentador: RUATTA, Santiago (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay; Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina)

Clasificación de la sesión: Eje 7_2 Investigación básica. Presentaciones orales

Clasificación de pistas: .