

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	10
1.1 Síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus	10
1.2 Organización molecular de la poliproteína viral	11
1.3 Aspectos estructurales y actividad de la proteasa PLpro	13
1.4 Inhibidores de SARS-CoV PLpro derivados del naftaleno	15
1.5 Alcance de esta tesis	20
2. Planteamiento de hipótesis	22
3. Objetivos	22
4. Materiales y métodos.	23
4.1 Preparación de compuestos derivados del naftaleno y estructura de la proteína	24
4.2 Docking molecular	32
4.3 Análisis post-docking	34
4.3.1 LigRMSD	34
4.3.2 Interaction fingerprinting	35
4.4 3D-QSAR	35
5. Resultados y Discusión	38
5.1 Poses de acoplamiento molecular	38
5.2 Comparación entre las poses	44
5.3 Interacciones con residuos en el sitio de unión de SARS-CoV PLpro	48
5.4 Modelos de correlación 3D para describir actividades diferenciales	52
6. Conclusiones y propuestas futuras.	59
6.1 Conclusiones	59
6.2 Propuestas futuras	60
7. Referencias	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Escisiones proteolíticas por PLpro y 3CLpro	12
Figura 1.2. Organización de dominios estructurales de SARS-CoV PLpro	13
Figura 1.3. Ejemplos de derivados de naftaleno, inhibidores de la PLpro de SARS-CoV	16
Figura 1.4. Características estructurales de los compuestos derivados de naftaleno	17
Figura 1.5. Inhibidores derivados del compuesto 15g	18
Figura 4.1. Metodología	24
Figura 4.2. Residuos participantes en la interfaz proteína-ligando	33
Figura 5.1. Estructuras acopladas dentro del sitio de unión de SARS-CoV PLpro	39
Figura 5.2. Serie de compuestos derivados del naftaleno en el sitio de unión de PLpro	41
Figura 5.3. Mejores poses obtenidas para la estructura monomérica y dimérica de PLpro	44
Figura 5.4. Alineamiento estructural de compuestos co-cristalizados	45
Figura 5.5. Similitud de las poses de docking respecto a las referencias 3E9S y 4OW0	47
Figura 5.6. Interacciones presentes en los compuestos acoplados	49
Figura 5.7. Alineamiento de compuestos derivados del naftaleno	53
Figura 5.8. Errores en la predicción de la actividad de los compuestos estudiados	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4.1. Primer conjunto de compuestos derivados del naftaleno	25
Tabla 4.2. Segundo conjunto de compuestos derivados del naftaleno	26
Tabla 4.3. Tercer conjunto de compuestos derivados del naftaleno	27
Tabla 4.4. Cuarto conjunto de compuestos derivados del naftaleno	28
Tabla 4.5. Valores de RMSD de los residuos en la interfaz proteína-ligando	30
Tabla 5.1. Resultados del servidor LigRMSD para compuestos co-cristalizados	45
Tabla 5.2. Información estadística de los modelos 3D-QSAR	54
Tabla 5.3. Variación del parámetro estadístico Q ₂ , en ausencia de diferentes compuestos	56