



UNIVERSIDAD DE
CÓRDOBA



acreditada
INSTITUCIÓN EDUCATIVA

RFCB

Revista
Facultad de
Ciencias Básicas

Vol 2 No. 1- Edición digital ISSN: 2805-7821



Website: unijordoba.edu.co/index.php/revista-facultad-de-ciencias-basicas/ Email: revistabasicas@correo.edu.co

Molecular coupling of inhibitor potentials of Niemann Pick C1, involved in the transmission of the Ebola virus

Acoplamiento molecular de potenciales inhibidores de Niemann Pick C1, involucrada en la transmisión del virus del Ébola

Jesús M. López O^{1*}, Yarelys P. Bravo R.,² y Adolfo E. Ensuncho M.³

^{1*} Universidad de Córdoba – Colombia, Facultad de Ciencias Básicas, Departamento de Química
. (jmanuellopez@correo.unicordoba.edu.co)

² Universidad de Córdoba – Colombia, Facultad de Ciencias Básicas, Departamento de Química

³ Universidad de Córdoba – Colombia, Facultad de Ciencias Básicas, Departamento de Química

Recibido: marzo 24 de 2022

Aceptado: abril 29 de 2022

Publicado: julio 31 de 2022

Resumen

En este trabajo se diseñaron potenciales inhibidores de la transmisión del virus del Ébola mediante el análisis del sitio de unión de la proteína Niemann Pick C1, por medio de acoplamiento molecular. Para esta investigación se hizo un estudio del sitio de unión de la proteína con el colesterol usando los programas protein plus y Castp; seguido a esto se realizó la validación del método utilizando los softwares Ligplot +, USCF Chimera y AutoDockTools. Posteriormente, se tomaron moléculas de otras investigaciones para estudiar sus interacciones y con base a esto se diseñaron nuevas moléculas a las cuales se les aplicó acoplamiento molecular para poder escoger las moléculas con mejores energías de unión y finalmente a este seleccionado grupo se les realizó un estudio de las propiedades farmacocinéticas por medio de Swiss ADME. Las estructuras 18 y 22 presentaron los mejores resultados en el radar de biodisponibilidad, ambas presentan una alta absorción gastrointestinal, cumplen con las reglas de Lipinski y sus valores están dentro de los parámetros establecidos, considerándose así estas moléculas con gran potencial como inhibidores del Virus del Ébola.

Palabras claves: Acoplamiento Molecular; Ébola; Fármacos; Inhibidores; Niemann Pick C1.

Abstract

In this work, potential inhibitors of Ebola virus transmission were designed by analyzing the binding site of the Niemann Pick C1 protein, by means of molecular docking. For this investigation, a study of the binding site of the protein with cholesterol was carried out using the programs protein plus and Castp; Following this, the validation of the method was carried out using the Ligplot +, USCF Chimera software and AutoDockTools. Subsequently, molecules from other investigations were taken to study their interactions and based on this, new molecules were designed to which molecular coupling was applied to be able to choose the molecules with the best binding energies and finally a study was carried out on this selected group. Of the pharmacokinetic properties by means of Swiss ADME. Structures 18(a) and 22(b) presented the best results in the bioavailability radar, both present a high gastrointestinal absorption, comply with the Lipinski rules and their values are within the established parameters, thus considering these molecules with great potential as inhibitors of the Ebola virus.

Keywords: Molecular Coupling; Ebola; drugs; inhibitors; Niemann Pick C1

INTRODUCCIÓN

Desde los albores de la humanidad, el hombre ha estado expuesto a todo tipo de patógenos que pueden afectar peligrosamente su salud. Entre estos agentes patógenos se encuentran los virus, las bacterias, los parásitos y los hongos, los cuales, infectan todo tipo de organismos vivos del reino animal y vegetal (Muñoz 2019). Un ejemplo de estos patógenos es el caso del virus Ébola, cuyo origen estaría en los murciélagos de África occidental en 1976, una de las enfermedades virales más letales del mundo (Derakhshan, 2021) o como la actual pandemia por la cual atravesamos, como es el caso del nuevo coronavirus SARS-CoV2 (Valero-Cedeño et al., 2020).

La enfermedad causada por el virus del Ébola (EVE) es una epidemia persistente y una amenaza pandémica sin un régimen de tratamiento satisfactorio (Salata et al., 2019). Durante los últimos años ha seguido surgiendo brotes de este virus en diferentes países del continente africano, como en 2018, la ciudad de Mbandaka y alrededores de la República Democrática del Congo (RDC) donde se declaró el 9º brote de Ébola. El número de casos confirmados sigue aumentando y la extensión geográfica del brote agrandándose. Lo que complica aún más la situación de estos países es que también, enfrentan a la COVID-19 y al mayor brote de sarampión del mundo según la OMS.

La entrada del virus del EVE en las células, depende de la proteína de membrana Niemann-Pick C1 (NPC1) (Mittler et al., 2021), la cual es codificada por un gen cuya mutación causa la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, una enfermedad lisosomal caracterizada por la acumulación de colesterol no esterificado en los glicolípidos lisosomales en las células normales (Nasution et al., 2018)(Sokolova et al., 2020). Esta proteína actúa como transportadora de las moléculas grandes hidrófobas a través del sistema endosoma-lisosoma (Mirsa et al., 2019). Se observó que cuando esta proteína no es funcional, el virus del ébola no puede entrar en la célula, por lo que la célula permanece sana a pesar de la presencia de virus en el organismo (Smither et al., 2014).

Actualmente, el virus Ébola no cuenta con tratamientos ni vacunas aprobadas debido a la complejidad de trabajar con un patógeno tan peligroso (Nasution et al., 2018). La química computacional ofrece herramientas informáticas que permiten comprender en detalle aspectos importantes de los sistemas biológicos que son difíciles de estudiar mediante las técnicas experimentales (Edwards & Basler, 2019). El acoplamiento molecular permite predecir la posición más favorable de interacción entre un ligando y un blanco proteico a partir de sus representaciones tridimensionales (Ballón et al., 2019), juega un rol importante en el descubrimiento y desarrollo de nuevos principios activos o fármacos (Prieto-Martínez, Arciniega & Medina Franco, 2018).

En consecuencia, el estudio del virus con respecto a la proteína NPC1, es de gran importancia a nivel regional, nacional y mundial, a pesar de que América Latina no ha tenido casos conocidos, su prevención y estudio es de gran relevancia y debe ser de gran interés para la comunidad científica. De manera que se ha aprovechado una serie de compuestos que han sido reportados experimentalmente (Igarashi et al., 2021; Valles-Sánchez, 2014) como potenciales fármacos. En este sentido, la finalidad de este trabajo es aportar a la comunidad científica una posible ruta para la generación de compuestos que inhiban el EVE, mediante un estudio computacional por acoplamiento molecular.

METODOLOGÍA.

Selección de la proteína y los ligandos. La estructura de la proteína NPC1 se tomó de Protein Data Bank, (PDB, por sus siglas en inglés) con el código 3gki (Pfeffer, 2019). Para el tratamiento de la estructura se usó UCSF Chimera (<https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera>). Se realizó un estudio topológico de la proteína, mediante su archivo PDB, con los programas en línea, Protein Plus (<https://proteins.plus>), Castp (Tian et al., 2018) para obtener todos sus sitios reactivos con el fin de conocer la región de la proteína susceptible a interactuar con los ligandos. Las estructuras de los inhibidores investigados

se crearon y optimizaron en UCSF Chimera por medio de su estructura en formato SMILE obtenido de la base de datos PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Para los inhibidores que fueron propuestos, el registro SMILES se obtuvo mediante el servidor en línea SMILES Translator (<https://www2.chemie.uni-erlangen.de/services/translate/>).

Acoplamiento molecular. Por medio del programa AutoDockTools (Morris et al., 2009) se generaron archivos PDBQT de los ligandos optimizados y de la proteína previamente tratada. Inicialmente se generó un archivo gpff resultado del cálculo en el programa Autogrid (Morris et al., 2009), importante crear una rejilla, para que el acoplamiento se realice teniendo en cuenta solo el sitio activo encontrado (Ballón., 2019). Seguidamente, se realiza el acoplamiento molecular. Por último, se selecciona el sistema proteína-ligando con mejor energía de unión.

Validación y Evaluación de la estructura final. Los sistemas proteína-ligando seleccionados en cada acoplamiento realizado, se analizaron con más precisión mediante el servidor en línea ProteinPlus (<https://proteins.plus>) y los programas PyMOL (<https://pymol.org/2/>) y LigPlot+ (Laskowski et al., 2011), generando automáticamente diagramas de interacciones proteína-ligando en 2d. Estas interacciones fueron el centro del estudio, debido a que en este sitio se encuentran los residuos de aminoácidos involucrados en el anclaje de la proteína Niemann Pick C1 y el virus del Ébola, indispensables para concluir si las moléculas propuestas poseen un potencial como inhibidor.

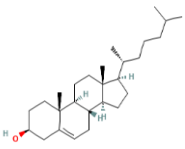
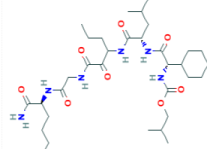
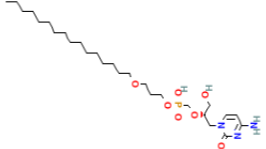
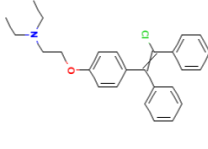
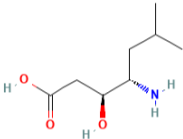
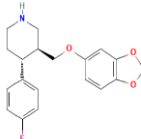
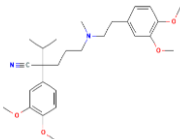
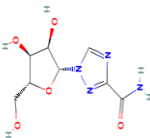
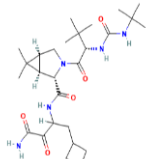
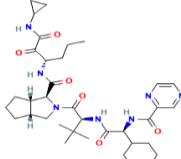
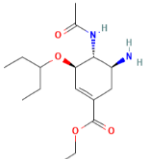
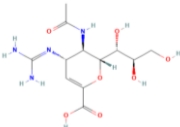
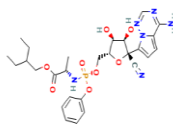
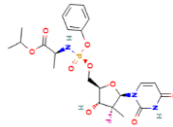
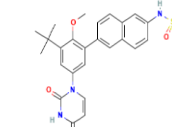
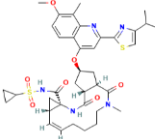
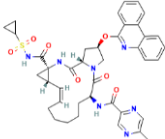
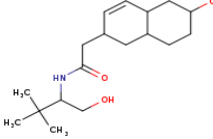
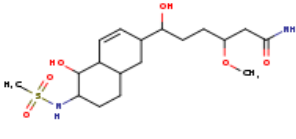
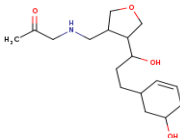
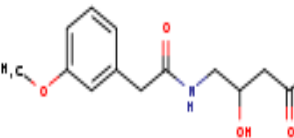
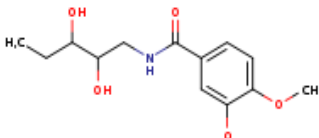
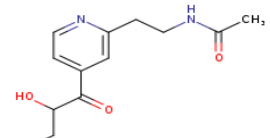
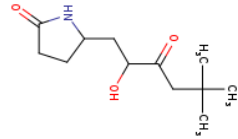
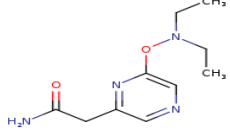
Evaluación de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), de los ligandos. Para aquellas moléculas que presentaron las mejores

energías de afinidad, fueron tomadas en cuenta para realizar un estudio ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) mediante el sitio web Swiss ADME, el cual permite calcular descriptores fisicoquímicos, así como predecir propiedades farmacocinéticas, naturaleza farmacológica y compatibilidad con la química médica de una o varias moléculas pequeñas para respaldar el descubrimiento de fármacos (Daina, Michielin & Zoete, 2017; Saldívar-González et al., 2017).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura 1, se muestran los ligandos utilizados como posibles moléculas antivirales. De las 25 moléculas de estudio, 17 fueron tomadas de otras investigaciones (Nasution et al., 2018) (Bessièrès et al., 2021) (Morales et al., 2021). Las otras 8 moléculas restantes fueron propuestas en este trabajo de investigación.

Utilizando el programa Autodock4.1 (Morris et al. 2009) y siguiendo la metodología planteada en este trabajo para validar el método de acoplamiento molecular, se realizó redocking molecular a la proteína NPC1 con la molécula de colesterol. En la figura 2, se presentan las interacciones experimentales predominantes en el complejo NPC1-Colesterol (código pdb = 3gki) de la molécula de colesterol con los residuos de aminoácidos Asn41 y Gln79 de la proteína. Se observa, la formación de puentes de hidrógenos entre el grupo carbonilo de Asn 41 y el grupo amino de Gln79 con el grupo hidroxilo del colesterol. Mediante los parámetros de acoplamiento molecular establecidos en la tabla 1, se logró obtener computacionalmente las interacciones experimentales. Las cuales son se lograron replicar con el método planteado y que además son importantes para la unión de la molécula en la proteína (Tian et al., 2018).

			
Estructura de referencia: Colesterol	Estructura 1: Alphaketoamida	Estructura 2: Brincidofovir	Estructura 3: Clomifeno
			
Estructura 4: Estatina	Estructura 5: Favipiravir	Estructura 6: Paroxetina	Estructura 7: Verapamilo
			
Estructura 8: Ribavirina	Estructura 9: Boceprevir	Estructura 10: Telaprevir	Estructura 11: Oseltamivir
			
Estructura 12: Zanamivir	Estructura 13: Remdesivir	Estructura 14: Sofosbuvir	Estructura 15: Desabuvir
			
Estructura 16: Simeprevir	Estructura 17: Paritaprevir	Estructura 18	Estructura 19
			
Estructura 20	Estructura 21	Estructura 22	Estructura 23
			
Estructura 24.	Estructura 25		

*Desde la estructura 1 hasta la 17, las imágenes fueron tomadas del Pubchem. Y de la 18 hasta la 25 fueron elaboradas en el servidor en línea Online SMILES Translator and Structure File Generator <https://cactus.nci.nih.gov/translate/>

Figura 1. Ligandos utilizados como posibles antivirales del Ébola

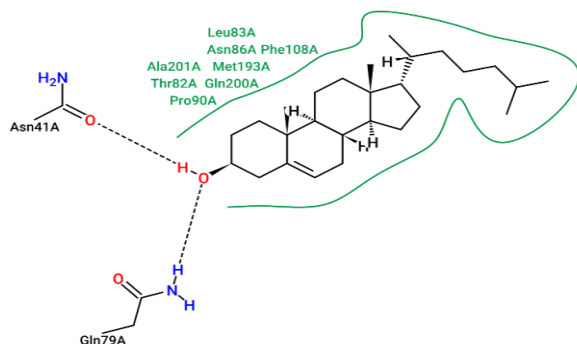


Figura 2. Diagrama bidimensional de las interacciones del colesterol con algunos residuos de AA del sitio activo de la proteína NPC1. Tomado de Protein Plus (2021)

Tabla 1. Parámetros para el Acoplamiento Molecular

Procedimiento	Programa	Parámetros
Proteína	Autodocktools	Archivo .pdbqt
Ligando	Autodocktools	Archivo .pdbqt
Caja de interacción	Autodocktools	Importar los archivos .pdbqt de la proteína Con ayuda del sitio activo obtenido del servidor en línea Número de puntos x,y,z = 26.25×17.25 × 31.5 Espacio = 0,375 °A Centro de caja x,y,z = -38.899 / -26.628 / 2.034 Tamaño = 31 °A ×31 °A ×31 °A Número de corridas = 10 Exhaustividad = 10 Energía = 4
Algoritmo genético		

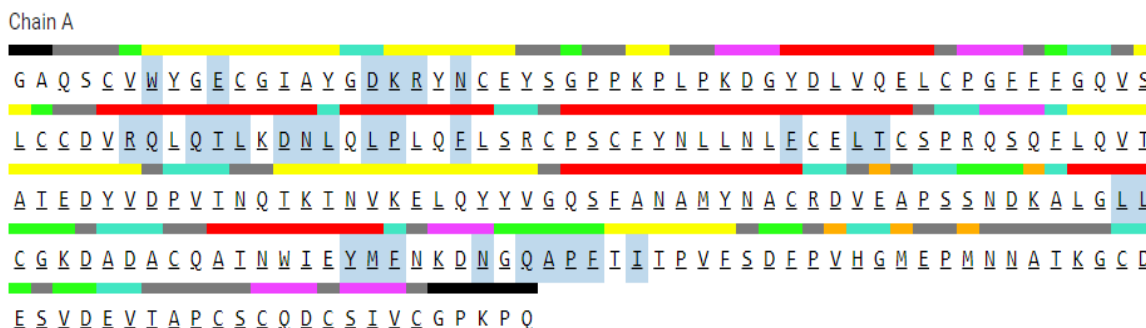


Figura 3. Secuencia de aa de la proteína. Los aa sombreados de color azul son los que participan en el sitio activo de la proteína. Tomada de Castp <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?3gki>

En la figura 4, se verifica que el bolsillo que se creó con este servidor, es el mismo que se estableció para los respectivos cálculos de acoplamiento, mostrados en la figura 3. Y en la figura 5 se muestra la rejilla creada para realizar los cálculos.

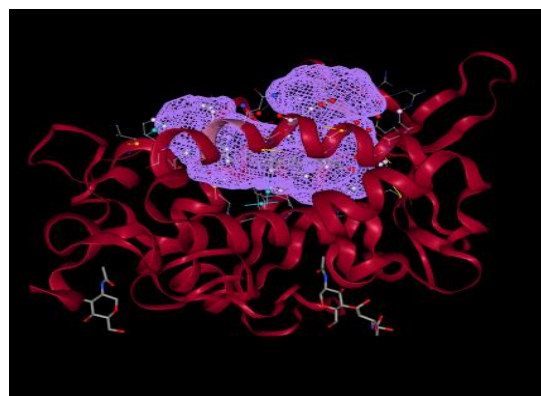


Figura 4. Sitio activo o bolsillo de la proteína NPC1 con respecto al colesterol. Tomado de Protein Plus (2021) <https://proteins.plus>

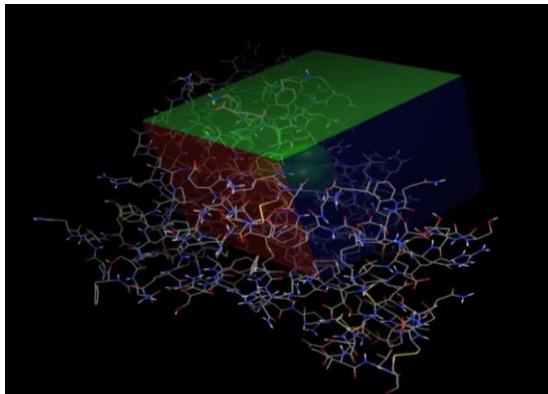


Figura 5. Representación del tamaño de la caja de interacción entre ligante (Cholesterol) y receptor. Fuente propia, Elaborado en AutoDockTools. (2021)

Posteriormente de la realización del cálculo de acoplamiento de la proteína con el colesterol, se obtuvo que el complejo con más baja energía fue de -11.4 Kcal/mol. Mediante de USCF Chimera se visualizó este resultado, como se muestra en la figura 6 de color azul el conformero correspondiente. Donde además se compara con el conformeros de mejor energía que contiene originalmente el archivo .PDB de la proteína.

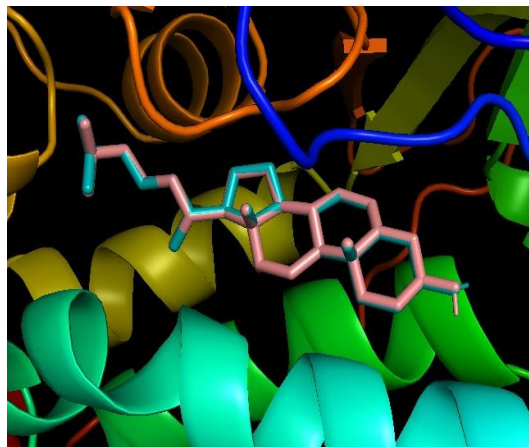


Figura 6. Validación del método. Estructura tridimensional del complejo de la proteína NPC1 y el colesterol. Fuente Propia, elaborado en PyMOL. (2021)

Como se observa en la figura 6 las moléculas se superponen, indicando así que el método aplicado es el

correcto. Sin embargo, esto también se comprobó analizando el complejo en LigPlot, donde se muestran las interacciones, ver figura 7



Figura 7. Diagrama Bidimensional de las interacciones del colesterol con el blanco proteico, luego del acoplamiento teniendo en cuenta el método planteado en la sección 4.4. Fuente Propia, elaborado en Ligplus. (2021)

Mediante el programa Autodock se realizó el acoplamiento, teniendo en cuenta los parámetros especificados en la tabla 1. Para cada ligando se tomó el complejo con mejor energía de acoplamiento para su posterior análisis. En la tabla 2, se muestra las energías para cada caso incluyendo la molécula de referencia. Conforme a lo esperado, la energía más baja corresponda al complejo NPC1-Colesterol. De los ligandos que fueron tomados de otras investigaciones las que presentan mejores energías con respecto al colesterol fueron la Paroxetina, Verapamilo, Ribavirina y Clomifeno en orden descendente. Sin embargo, para el caso de las moléculas propuestas como posibles inhibidores, se logró encontrar estructuras con buenas energías de acoplamientos, las cuales tienen un alto grado de potencialidad inhibidora de la proteína NPC1. Siendo la estructura 18 la que presentó una mejor afinidad, seguida de las estructuras 19, 20, 21 y 22 respectivamente con las siguientes energías -9.2, -8.8, -8.3, -8.1 y -7.7 (Kcal/mol).

Tabla 2. Energías de acoplamiento para cada ligando

Ligando	Colesterol	Alpha cetoamida	Boceprevir	Brincidofovir	Clomifeno	Desabuvir
Energía (Kcal/mol)	-11.4	-6.8	-5.6	-6.6	-7.2	-6.7
Ligando	Estatina	Favipiravir	Oseltamivir	Paroxetina	Peritapirivir	Remdesivir
Energía (Kcal/mol)	-5.9	- 6.3	-6.8	-8.8	-6.9	-5.7
Ligando	Ribaviria	Simeprevir	Sofosbuvir	Telaprevir	Verapamil	Zanamivir
Energía (Kcal/mol)	-7.3	-6.9	-5.7	-5.8	-8.0	-5.6
Ligando	Estruc 18	Estruc 19	Estruc 20	Estruc 21	Estruc 22	Estruc 23
Energía (Kcal/mol)	-9.2	-8.8	-8.3	-8.1	-7.7	-7.6
Ligando	Estruc 24	Estruc 25				
Energía (Kcal/mol)	-7.1	-6.9				

Análisis de interacciones. Se tomaron confórmeros de cada ligando y se analizaron en Ligplot+, donde se pudo observar las interacciones presentes. Como se había mencionado anteriormente, existen 2 interacciones claves para el sitio de unión, puentes de hidrógenos entre un grupo hidroxilo y los residuos de AA Ans y Gln. Para el caso de los ligandos investigados, las interacciones importantes para la paroxetina (a) presenta un puente de hidrógeno entre el Oxígeno de un grupo éter y el H del Grupo amida del AA, la molécula de verapamilo (b) presenta igual este tipo de interacción pero además del Asn86 también la presenta con Arg78 y por último la Ribavirina (c) presenta múltiples interacciones de este tipo, y además de las 2 interacciones claves, se observan puentes de hidrógenos con los residuos de AA, Arg39 (sitio de mutagénesis, Reduce fuertemente el colesterol y la unión de 25-hidroxicolesterol) (Tian et al., 2018), Thr112 y Met193.

Es importante destacar que los grupos hidroxilos, amidas, éteres, carboxílicos y aminos son los que presentan interacciones con los residuos de AA de la proteína. Esto se puede evidenciar en los diagramas analizados en la figura 8. Por consiguiente, estos grupos se tuvieron en cuenta para la creación de las moléculas propuestas.

En la figura 9, se puede observar que las moléculas propuestas no solo presentan mayor estabilidad, estas también poseen las interacciones claves del sitio de unión. Para el caso de la estructura 18, se conservó el anillo que contiene el grupo hidroxilo del colesterol, generándose así la misma interacción con Asn 41. Sin embargo, con el resultado de la estructura 19 se observa que este tipo de interacciones también se pueden conseguir con los grupos amidas.

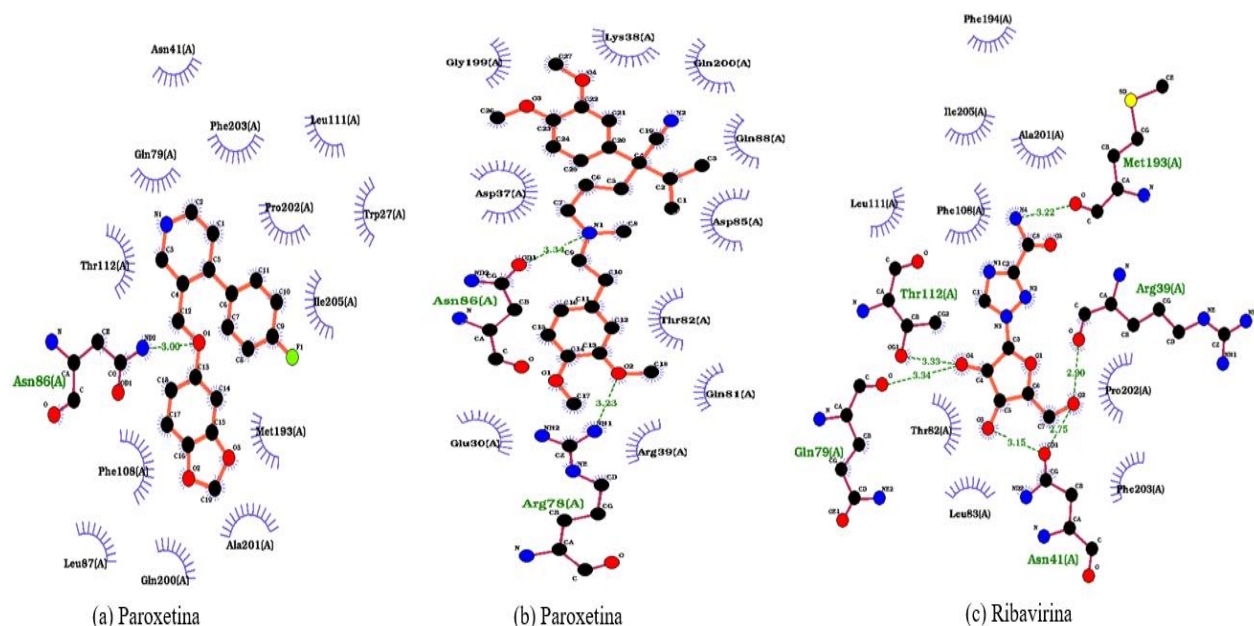


Figura 8. Diagramas bidimensionales de las interacciones de los ligandos, tomados de otros estudios, con la proteína obtenidos del acoplamiento. Fuente propia, elaborado en Ligplot+ (2020).

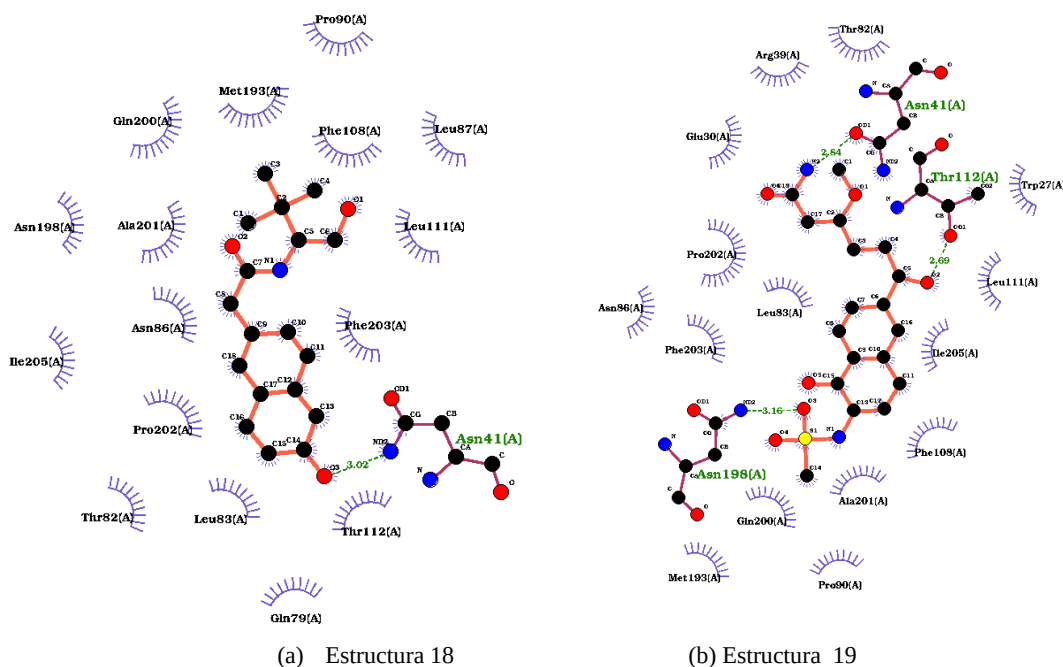


Figura 9. Diagramas bidimensionales de las interacciones de los ligandos propuestos como posibles inhibidores, con la proteína obtenidos del acoplamiento. Fuente propia, elaborado en Ligplot + (2020).

Estudio de las propiedades farmacocinéticas (ADME). Para ser eficaz como fármaco, una molécula potente debe alcanzar su objetivo molecular o diana terapéutica en el cuerpo en una concentración suficiente y permanecer allí en forma bioactiva el tiempo suficiente para que ocurran los eventos biológicos esperados (Daina et al., 2017).

Algunas de las moléculas que presentaron las interacciones principales, también presentaron un buen comportamiento al hacer el estudio de sus propiedades ADME como se puede observar en la tabla 3. En esta se encuentran los valores de las propiedades farmacocinéticas de todas las moléculas que fueron tomadas de otras investigaciones.

Tabla 3. Parámetros ADME para los ligandos tomados de otras investigaciones.

Moléculas	Parámetros ADME						
	Lipofilia (XLOGP3)	Tamaño (MW)(g/mol)	Polaridad (TPSA) (Å ²)	Solubilidad (Log S)	Saturación (≥0,25)	Flexibilidad (Máximo 9 enlaces rotatorios)	Adsorción Gastrointestinal
Brincidofovir	4,89	561,69	155,94	4,80	0,85	26,00	Bajo
Clomifeno	7,24	405,96	12,47	6,78	0,23	9,00	Bajo
Estatina	2,36	175,23	83,55	0,89	0,88	5,00	Elevado
Favipiravir	0,56	157,10	88,84	0,80	0,00	1,00	Elevado
Paroxetina	3,51	329,37	39,72	4,20	0,37	4,00	Elevado
Verapamilo	3,79	454,60	63,95	4,46	0,52	13,00	Elevado
Ribavirina	1,85	244,20	143,72	0,21	0,62	3,00	Bajo
Boceprevir	3,15	519,68	150,70	4,12	0,81	14,00	Bajo
Telaprevir	4,20	679,85	179,56	5,54	0,72	19,00	Bajo
Oseltamivir	1,10	312,40	90,65	1,88	0,75	9,00	Elevado
Zanamivir	3,19	332,31	200,72	0,57	0,58	7,00	Bajo
Remdesivir	1,91	602,58	213,36	4,12	0,48	14,00	Bajo
Sofosbuvir	0,99	529,45	167,99	3,27	0,50	11,00	Bajo
Desabuvir	4,25	493,57	118,64	5,65	0,23	6,00	Bajo
Simeprevir	4,81	749,94	193,51	7,14	0,55	9,00	Bajo
Paritaprevir	4,65	765,88	198,03	7,19	0,42	9,00	Bajo

Se tomaron 5 de las moléculas propuestas, que presentaron las mejores energías e interacciones importantes con el sitio activo y se les realizó un estudio ADME.

En la Tabla 4, se muestran los valores ADME para cada una de las moléculas con mejores energías de afinidad en el sitio activo, el cual está involucrado en el acople de la glicoproteína con el virus. Se muestran los principales parámetros para las moléculas, 18, 19,20, 21 y 22

En la figura 10, se muestra los resultados del estudio ADME de las dos estructuras que presentan un mejor comportamiento, siendo así más prometedoras como fármacos. El área rosa representa el rango óptimo para cada propiedad (lipofilia: XLOGP3 entre 0.7 y +5.0, tamaño: PM entre 150 y 500 g/mol, polaridad: TPSA entre 20 y 130 Å², solubilidad: log S no superior a 6, saturación: fracción de carbonos en la hibridación sp³ no inferior a 0.25, y flexibilidad: no más de 9 enlaces giratorios) (Daina et al., 2017)

Tabla 4. Parámetros ADME para los ligandos propuestos que presentaron mejores energías

Parámetros ADME	Moléculas (Estructuras)				
	18	19	20	21	22
Lipofilia (XLOGP3)	2.35	0.52	0.47	0.66	1.02
Tamaño (MW) (g/mol)	309.44	404.52	311.42	266.29	283.32
Polaridad (TPSA) ($\text{\AA}^2$)	69.56	147.33	78.79	101.65	88.02
Solubilidad (Log S)	2.84	1.43	1.54	0.78	1.93
Saturación ($\geq 0,25$)	0.83	0.83	0.82	0.38	0.50
Flexibilidad (Máximo 9 enlaces rotatorios)	6	9	8	8	8
Adsorción Gastrointestinal	Alto	Bajo	Alto	Alto	Alto

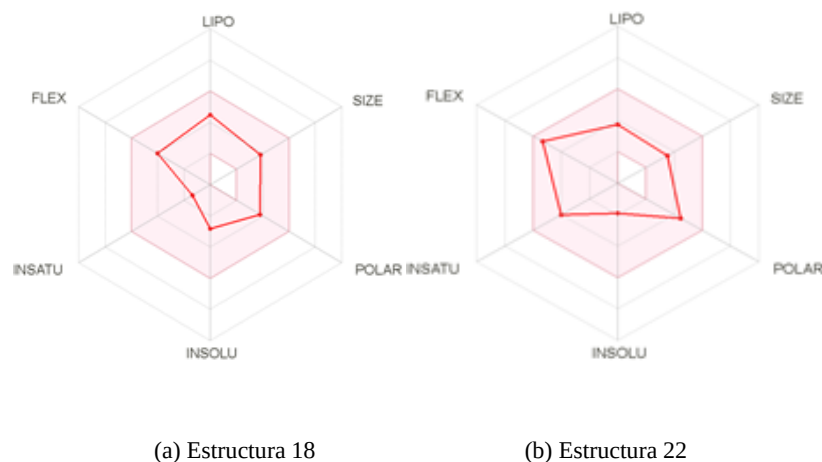


Figura 10. Radar de biodisponibilidad para las estructuras 18 Y 22. Fuente propia. Elaborado en el servidor en línea Swiss ADME (2021).

Las estructuras, a excepción de la 19, presenta una alta absorción gastrointestinal y no violan las reglas de Lipinski (Lipinski et al., 2001). Del resto de las moléculas propuestas satisfacen correctamente algunos de las propiedades, como es el caso de la estructura 19, que presenta el máximo número de enlaces rotarios. Sin embargo, esta misma molécula supera el valor establecido de la propiedad de polaridad, por lo que se descarta como un fármaco.

De las 5 mejores moléculas propuestas las estructuras 18 y 22 (tabla 3) son las que presentaron mejores resultados a estas propiedades en el radar de biodisponibilidad. Ambas presentan una alta absorción gastrointestinal y cumplen con las reglas de Lipinski y sus valores están dentro de lo establecido, considerándose así estas moléculas con un gran potencial como inhibidores del Virus del Ébola.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de este estudio, de su discusión y de la comparación con resultados de otros autores se puede concluir que, a partir de los ligandos investigados se propusieron 8 estructuras, enumeradas desde la 18 hasta la 25, las energías de unión de estas estructuras se consideran altas con respecto al colesterol. Sin embargo, solo la estructura 18 presentó una energía mayor en comparación con las estructuras tomadas de referencias. De estas estructuras propuestas se tomaron 5 para los respectivos estudios de las propiedades ADME, donde se obtuvo que las estructuras 18 y 22 muestran un gran potencial inhibitorio del anclaje de la glicoproteína del virus del Ébola con la proteína Niemann Pick C1.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Córdoba, por el apoyo económico brindado para la realización de esta investigación. Proyecto código FCB-14-19.

REFERENCIAS

- Ballón Paucara, W. G., & Grados Torrez, R. E. (2019). Acomplamiento molecular: Criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. *Revista CON-CIENCIA*, 7(2), 55-72.
- Bessièrès, M., Plebanek, E., Chatterjee, P., Shrivastava-Ranjan, P., Flint, M., Spiropoulou, C. F., Warszycki, D., Bojarski, A. J., Roy, V., & Agrofoglio, L. A. (2021). Design, synthesis and biological evaluation of 2-substituted-6-[(4-substituted-1-piperidyl)methyl]-1H-benzimidazoles as inhibitors of ebola virus infection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 214, 113211. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113211>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Derakhshan, M. H. (2021). The stability analysis and numerical simulation based on Sinc Legendre collocation method for solving a fractional epidemiological model of the Ebola virus. *Partial Differential Equations in Applied Mathematics*, 3, 100037. <https://doi.org/10.1016/j.padiff.2021.100037>
- Edwards, M. R., & Basler, C. F. (2019). Current status of small molecule drug development for Ebola virus and other filoviruses. *Current Opinion in Virology*, 35, 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.03.001>
- Igarashi, M., Hirokawa, T., Takadate, Y., & Takada, A. (2021). Structural Insights into the Interaction of Filovirus Glycoproteins with the Endosomal Receptor Niemann-Pick C1: A Computational Study. *Viruses*, 13(5), 913. <https://doi.org/10.3390/v13050913>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
- Laskowski R A, Swindells M B (2011). LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *J. Chem. Inf. Model.*, 51, 2778-2786. [PubMed id: 21919503]
- Marques, H., & Brown, K. (2002). Molecular mechanics and molecular dynamics simulations of porphyrins, metalloporphyrins, heme proteins and cobalt corrinoids. *Coordination Chemistry Reviews*, 225, 123-158. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(01\)00411-8](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(01)00411-8)
- Mirza, M. U., Vanmeert, M., Ali, A., Iman, K., Froeyen, M., & Idrees, M. (2019). Perspectives towards antiviral drug discovery against Ebola virus. *Journal of medical virology*, 91(12), 2029–2048. <https://doi.org/10.1002/jmv.25357>
- Mittler, E., Alkutkar, T., Jangra, R. K., & Chandran, K. (2021). Direct Intracellular Visualization of Ebola Virus-Receptor Interaction by In Situ Proximity Ligation. *mBio*, 12(1), e03100-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03100-20>
- Morales-Tenorio, M., Ginex, T., Cuesta-Geijo, M. Á., Campillo, N. E., Muñoz-Fontela, C., Alonso, C., Delgado, R., & Gil, C. (2021). Potential pharmacological strategies targeting the Niemann-Pick C1 receptor and Ebola virus glycoprotein interaction. *European journal of medicinal chemistry*, 223, 113654. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113654>
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Muñoz C. del V, P. (2019). Una amenaza latente para la humanidad. *Revista chilena de infectología*, 36(1), 7-8. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000100007>
- Nasution, M., Toepak, E. P., Alkaff, A. H., & Tambunan, U. (2018). Flexible docking-based molecular dynamics simulation of natural product compounds and Ebola virus Nucleocapsid (EBOV NP): a computational approach to discover new drug for combating Ebola. *BMC bioinformatics*, 19(Suppl 14), 419. <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2387-8>

Pfeffer S. R. (2019). NPC intracellular cholesterol transporter 1 (NPC1)-mediated cholesterol export from lysosomes. *The Journal of biological chemistry*, 294(5), 1706–1709. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.004165>

Prieto-Martínez, F., Arciniega, M., Medina-Franco, J. (2018). Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21, 65-87. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>

Salata, C., Calistri, A., Alvisi, G., Celestino, M., Parolin, C., & Palù, G. (2019). Ebola Virus Entry: From Molecular Characterization to Drug Discovery. *Viruses*, 11(3), 274. <https://doi.org/10.3390/v11030274>

Tian, W., Chen, C., Lei, X., Zhao, J., & Liang, J. (2018). CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic acids research*, 46(W1), W363-W367. <https://doi.org/10.1093/nar/gky473>.

Trott, O., & Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31, 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>

Valero-Cedeño, N. J., Mina-Ortiz, J. B., Veliz-Castro, T. I., Merchán-Villafuerte, K. M., & Perozo-Mena, A. J. (2020). COVID-19: La nueva pandemia con muchas lecciones y nuevos retos. *Revisión Narrativa. Ksmera*, 48(1). <https://doi.org/10.5281/zenodo.3745322>

Valles-Sánchez, A., Rosales-Marines, L., Serrato-Villegas, L. E., & Cepeda, L. F. (2014). Métodos y Usos de la Química Computacional. *Revista científica de la Universidad Autónoma de Coahuila*, 6(11), 16-21.

Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera: un sistema de visualización para investigación y análisis exploratorios *Journal of computational chemistry*, 25 (13), 1605-1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>

Velásquez, M., Drosos, J., Gueto, C., Márquez, J., & Vivas-Reyes, R. (2013). Método acoplado Autodock-PM6 para seleccionar la mejor pose en estudios de acoplamiento molecular. *Revista Colombiana de Química*, 42(1), 101-124.