

Cribado *in silico* de una librería de nutracéuticos para identificar posibles tratamientos del virus SARS-CoV-2 mediante docking molecular

Mara Equisoain Redin

Máster Universitario en Bioinformática y Bioestadística
Área 1. Subárea 11. Diseño y desarrollo de fármacos

Ferrán Brioansó Castilla
Jorge Valencia Delgadillo

Fecha de entrega PEC4: 1 de enero de 2021



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

FICHA DEL TRABAJO FINAL

Título del trabajo:	<i>Cribado in silico de una librería de nutraceuticos para identificar posibles tratamientos del virus SARS-CoV-2 mediante docking molecular</i>
Nombre del autor:	<i>Mara Equisoain Redín</i>
Nombre del consultor/a:	<i>Ferrán Brioansó Castilla</i>
Nombre del PRA:	<i>Jorge Valencia Delgadillo</i>
Fecha de entrega (mm/aaaa):	01/2021
Titulación:	<i>Máster Universitario en Bioinformática y Bioestadística</i>
Área del Trabajo Final:	<i>Área 1. Subárea 11. Diseño y desarrollo de fármacos</i>
Idioma del trabajo:	<i>Castellano</i>
Palabras clave	<i>SARS-CoV-2, nutraceutical, molecular docking</i>
<p>Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras): <i>Con la finalidad, contexto de aplicación, metodología, resultados i conclusiones del trabajo.</i></p>	
<p>El coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la pandemia que comenzó en Wuhan, China, a finales de 2019 ha planteado amenazas importantes tanto para la salud, como la economía internacional. El elevado número de contagios, la ausencia de un consenso sobre el tratamiento y la incertidumbre de lo que depararán las nuevas vacunas, indican una necesidad de buscar tratamientos alternativos. La secuencia genómica del virus, así como las estructuras cristalinas de sus principales proteínas están disponibles. Los nutraceuticos, que son, compuestos activos presentes en los alimentos pueden ser una prometedora y rápida solución</p> <p>Por ello, el presente trabajo pretende identificar nutraceuticos potenciales que puedan ser utilizados para el tratamiento del COVID-19. Para ello se lleva a cabo un <i>screening virtual</i> basado en <i>docking molecular</i> mediante un software local y un servidor en línea.</p> <p>En primer lugar, se obtuvieron a partir de diferentes bases de datos, una librería de nutraceuticos, una librería de señuelos y las estructuras cristalinas de dos dianas potenciales del COVID-19. Tanto la librería de nutraceuticos como las proteínas fueron preprocesadas. Después, se realizó el <i>screening virtual</i> mediante un software local y un servidor en línea. Finalmente, los resultados fueron visualizados y se analizaron sus propiedades farmacocinéticas.</p>	

Los compuestos que mejores resultados obtuvieron fueron la Treonina y el Ginsenosido C.

A partir de los nutraceuticos obtenidos en el trabajo, podrían llevarse a cabo estudios experimentales *in vivo* para evaluar la viabilidad de estos como antivirales frente al SARS-CoV-2.

Abstract (in English, 250 words or less):

The SARS-CoV-2 coronavirus, responsible for the pandemic that began in Wuhan, China, in late 2019 has posed significant threats to both health and the international economy. The high number of contagions, the absence of consensus on treatment and the uncertainty of what the new vaccines will bring, holds a need to seek alternative treatments. The genomic sequence of the virus as well as the crystalline structures of its main proteins are available.

Nutraceuticals, which are active compounds present in food can be a promising and quick solution.

Therefore, this work aims to identify potential nutraceuticals that can be used for the treatment of COVID-19. To do this, *virtual screening* based on *molecular docking* is carried out using a local software and an online server.

First, a nutraceutical library, a decoy library and the crystalline structures of two potential COVID-19 targets were obtained from different databases. Both the nutraceutical library and proteins were preprocessed. *Virtual screening* was then performed using a local software and an online server. Finally, the results were visualized and their pharmacokinetic properties analyzed.

The best-resulting compounds were Treonine and Ginsenosid C.

From the nutraceuticals obtained in the work, experimental *in vivo* studies could be carried out to assess the viability of them as antivirals against SARS-CoV-2.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1 Contexto y justificación del Trabajo	1
1.2 Objetivos del Trabajo	8
1.3 Enfoque y método seguido	8
1.4 Planificación del Trabajo	9
1.5 Breve resumen de productos obtenidos	13
1.6 Breve descripción de los otros capítulos de la memoria	13
2. Materiales y métodos.....	15
3. Resultados.....	20
4. Conclusiones.....	32
5. Glosario.....	33
6. Bibliografía.....	34
7. Anexos.....	40

Lista de figuras

Figura 1. Mapa mundial de casos registrados de Sars-CoV-2 mundiales. Imágen recuperada de https://edition.cnn.com/interactive/2020/health/coronavirus-maps-and-cases/ ..	1
Figura 2. Estructura del Sars-CoV-2 recuperada de ResearchGate Find and share research y modificada por el autor.	2
Figura 3. Genoma del Sars-CoV-2. Imágen recuperada de https://viralzone.expasy.org/766?outline=all_by_species	2
Figura 4. Estructura de la proteína espicular del SARS-CoV-2.....	6
Figura 5. Estructura de la proteasa principal del SARS-CoV-2.....	7
Figura 6: Diagrama de Gantt de la planificación del trabajo.....	12
Figura 7: Visualización del docking de Ginsenosido C y Spike glycoprotein en PyMol (3D), Protein Ligand Interaction profiler (3D), pkCSM y BIOVIA Discovery Studio (2D).....	24
Figura 8: Interacción Ginsenosido C y spike glycoprotein.....	25
Figura 9: Interacción Ginsenosido C y 3CL proteasa.....	25
Figura 10: Visualización del docking de Metionina y 3CL proteasa en PyMol (3D), Protein Ligand Interaction profiler (3D), pkCSM y BIOVIA Discovery Studio (2D).....	26
Figura 11: Interacción Treonina y 3CL proteasa.....	27
Figura 12: Interacción Treonina y spike glycoprotein.....	28
Figura 13. Resultados test ADMET Ginsenosido C. Imagen recuperada de http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm	29
Figura 14. Resultados test ADMET Treonina. Imagen recuperada de http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm	31

Lista de tablas

Tabla 1: Lista de tareas para la realización del trabajo.....	10
Tabla 2: Tareas de seguimiento propuestas por la Universitat Oberta de Catalunya.....	11
Tabla 3: Lista de hitos para la realización del trabajo.....	11
Tabla 7: Nutracéuticos con mejores resultados para la spike glycoprotein.....	20
Tabla 8: Nutracéuticos con mejores resultados para la proteasa 3CL.....	21
Tabla 4: Nutracéuticos con mejores resultados para la spike glycoprotein.....	22
Tabla 5: Nutracéuticos con mejores resultados para la proteasa 3CL.....	22
Tabla 6: Posibles nutracéuticos que pueden actuar como inhibidores multitarget.....	27

1. Introducción

1.1 Contexto y justificación del Trabajo

El coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la pandemia que comenzó en Wuhan, China, a finales de 2019¹ ha planteado amenazas importantes tanto para la salud, como la economía internacional^{2,3}. Hasta el momento, se ha extendido a 220 países y territorios de todo el mundo, y según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) continúa propagándose, habiendo, hasta la fecha, aproximadamente 81.159.096 casos confirmados y 1.791.246 muertes registradas^{4,5}. Las siguientes imágenes muestran los casos y las muertes por cada 100.000 habitantes a nivel mundial⁶.

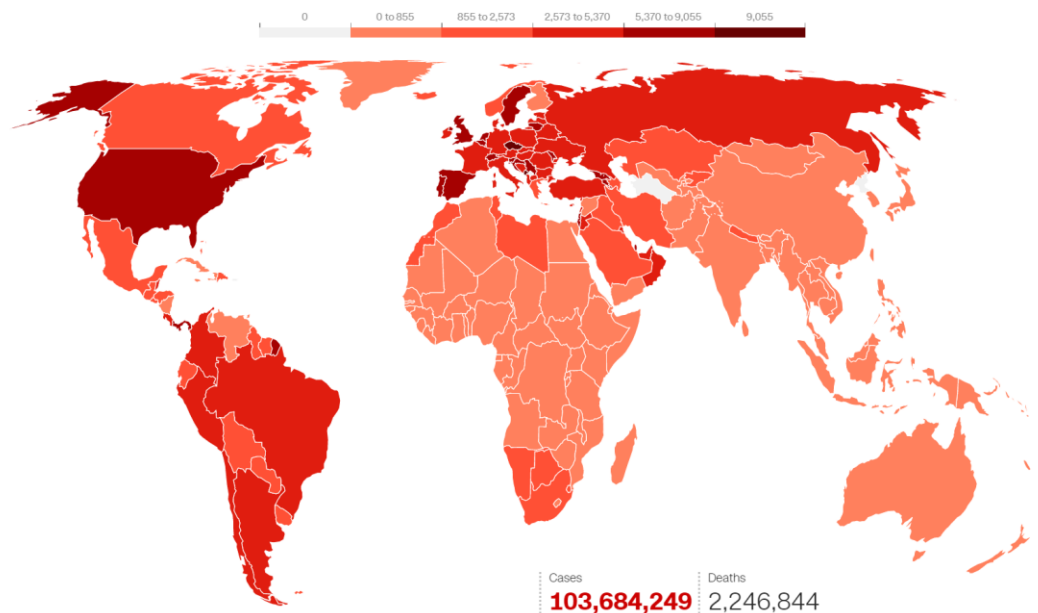


Figura 1. Mapa mundial de casos registrados de Sars-CoV-2 mundiales. Imagen recuperada de <https://edition.cnn.com/interactive/2020/health/coronavirus-maps-and-cases/>

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente al género de los β CoV de la subfamilia Coronavirinae del orden de los nidovirales⁷ y comparte casi el 80% del genoma con el SARS-CoV⁸. El virus, consta de los siguientes componentes: glicoproteína espicular (S), proteína de membrana (M), una proteína de envoltura (E), proteína de nucleocápside (N) y ssRNA⁹.

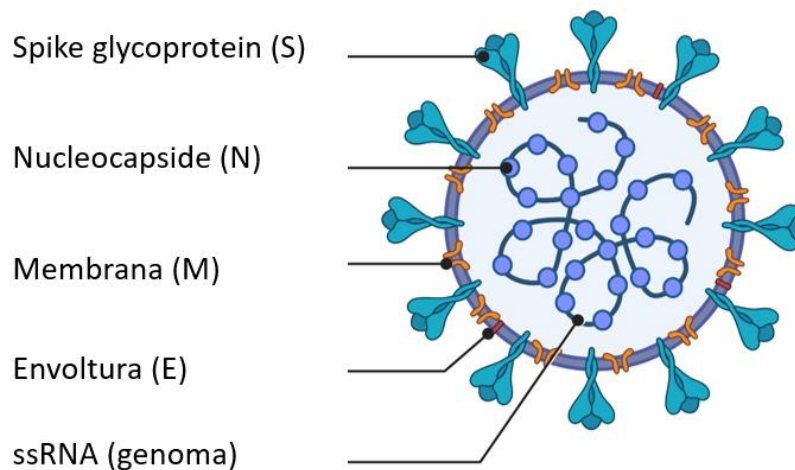


Figura 2. Estructura del Sars-CoV-2 recuperada de [ResearchGate | Find and share research](https://www.researchgate.net/publication/333592153) y modificada por el autor.

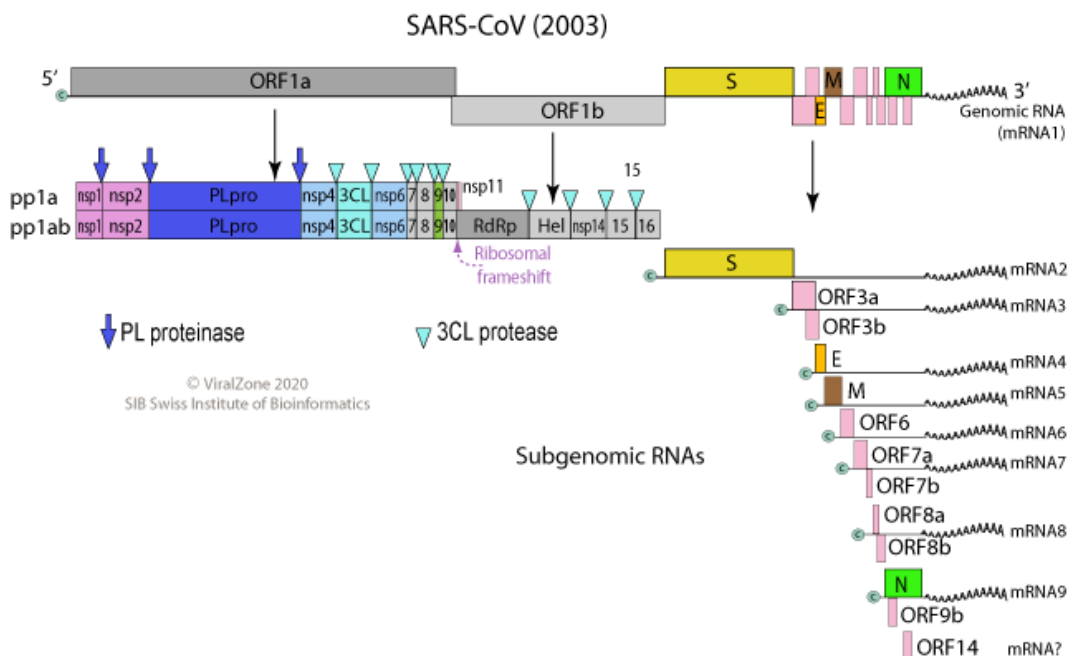


Figura 3. Genoma del Sars-CoV-2. Imagen recuperada de https://viralzone.expasy.org/766?outline=all_by_species

El SARS-CoV-2 es transmitido a través de gotas generadas durante los estornudos o la tos de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos¹⁰ y es adquirido por la inhalación de estas gotas o al tocar superficies contaminadas por ellas y posteriormente, tocarse la nariz, la boca o los ojos¹¹. El período de incubación varía de 2 a 14 días¹².

La infección por COVID-19 causa síntomas típicos de la gripe, como fatiga, tos seca, fiebre, dolor de cabeza, disnea y neumonía, en algunos

casos, puede degenerar en insuficiencia respiratoria grave progresiva e incluso puede provocar la muerte¹³. El virus infecta a personas de todas las edades, no obstante, en personas de edad (mayores de 60) o con patologías previas, como enfermedad crónica respiratoria, enfermedad cardiovascular, cáncer o diabetes, el riesgo a padecer complicaciones y el riesgo de mortalidad es mayor^{14,15}.

Hasta la fecha, el tratamiento frente a esta infección se ha limitado a ser esencialmente de apoyo y sintomático, en el que se asegura el aislamiento adecuado del paciente y se mantiene su hidratación y nutrición, al mismo tiempo, que se controla la fiebre y la tos¹⁶. Por el momento, no existe un consenso sobre el tratamiento a utilizar¹⁷. Según la OMS, unas de las terapias experimentales probadas y que han demostrado mayor éxito han sido: drogas antivirales que incluyen lopinavir/ritonavir utilizados para la infección VIH; remdesivir, utilizado para el Ébola; cloroquinonas y hidrocloroquinas utilizadas como anti malaria; anticuerpos monoclonales contra la IL-6 e interferón beta¹⁸. Sin embargo, los únicos tratamientos autorizados por la EMA han sido remdesivir y dexametasona^{19,20}

Actualmente, existe una innovadora opción para combatir la infección ya que el día 21 de diciembre de 2020 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó la primera vacuna frente al COVID-19, desarrollada por los laboratorios Pfizer y BioNTech que acuñada con el nombre comercial de Comirnaty, en los ensayos ha demostrado una eficacia del 95%²¹. Posteriormente, el día 6 de enero de 2021 la COVID-19 Vaccine de Moderna, fue autorizada habiendo demostrado un 94,1% de eficacia²². Ambas vacunas contienen ARN mensajero (ARNm) con instrucciones para producir la proteína espicular del COVID-19, de esta forma, las células de la persona vacunada producen temporalmente proteína espicular y su sistema inmunológico reconoce a dicha proteína como extraña, produciendo anticuerpos y activando las células T para atacarla. De tal manera que, si la persona vuelve a entrar en contacto con el virus, su sistema inmunológico lo reconoce y está listo para defender al cuerpo contra él²³.

Sin embargo, existen varias razones por las cuales sería conveniente tener tratamientos alternativos frente a la enfermedad. En primer lugar, alrededor de un 5-6% de las personas que hagan uso de la única vacuna autorizada hasta el momento en Europa, no se beneficiarán de sus efectos²¹. En segundo lugar, se estima que para finales de 2021 más de un tercio de la población mundial estará vacunada, no obstante, muchas personas en países de bajos ingresos podrían tener que esperar hasta 2023 o 2024 para la vacunación²⁴. En tercer lugar, existen personas que

decidirán no vacunarse²⁵. En cuarto lugar, para conseguir la estabilidad de estas formulaciones se requieren temperaturas por debajo de 0 °C (temperaturas de -20 a -70°C)²⁶⁻²⁸. Por estas razones, se necesita disponer de tratamientos alternativos que sean asequibles, accesibles y posibles de mantener en todos los lugares del mundo.

De cara a un futuro, existen varias formas alternativas de combatir la infección que incluyen: el desarrollo de un nuevo fármaco contra el virus o la célula huésped, no obstante, este proceso desde la fase de investigación y desarrollo puede tardar de 10 a 15 años²⁹ o el uso de fármacos ya existentes³⁰. Dada la urgente necesidad de búsqueda de posibles productos que sean eficaces para atenuar la enfermedad, el “reposicionamiento de fármacos”, también conocido como antiguos fármacos para nuevos usos, es una estrategia efectiva para encontrar nuevas indicaciones para fármacos ya existentes, además de ser altamente eficiente, barato y no presentar riesgos²². A diferencia que el desarrollo habitual de fármacos que consta de 5 etapas: descubrimiento y preclínico, desarrollo preclínico, desarrollo clínico, aprobación por las autoridades sanitarias y la vigilancia tras la comercialización^{29,31} el reposicionamiento de fármacos consta únicamente de 4 pasos: identificación de compuestos, adquisición de compuestos, desarrollo y vigilancia tras la comercialización³²⁻³⁴.

Existen métodos computacionales que pueden emplearse en la estrategia de reposicionamiento de fármacos, especialmente en las fases de identificación de compuestos líder y su optimización³¹. Uno de ellos es el acoplamiento molecular (*docking* en inglés) que se basa en anticipar la orientación favorable del ligando y el receptor para hacer un complejo estable. En dicho proceso, se estudia la interacción entre 2 moléculas in silico, por ejemplo, el acoplamiento proteína-ligando y se descubre si estos ligandos pueden actuar como un inhibidores de la macromolécula^{35,36}.

Habitualmente el *docking* o acoplamiento molecular involucra los siguientes pasos³⁵.

1. Preparación de la proteína: la estructura tridimensional de la proteína se recupera de bases de datos y posteriormente es pre-procesada.
2. Predicción del sitio activo: se selecciona uno de los sitios activos de la macromolécula y se le elimina el agua y los heteroátomos.
3. Preparación de ligandos: la librería de ligandos se obtiene de bases de datos, estos, se han de seleccionar siguiendo la regla de Lipinski.

4. Docking molecular: el ligando es acoplado a la proteína y se analizan las interacciones. Se selecciona en base a el mejor complejo acoplado.

El paso de *docking* o acoplamiento molecular tiene 2 componentes³¹.

1. *Docking* que es el proceso en el que se busca la orientación y conformación de las moléculas
2. *Scoring* que se basa en asignar un valor o puntaje que mida la interacción entre las 2 estructuras.

Como se conoce la estructura del virus SARS-CoV-2, mediante métodos computacionales, se pueden explorar varios inhibidores de diferentes pasos del ciclo del virus para evitar la entrada o replicación del virus dentro del cuerpo del huésped.

La **glicoproteína espicular (S)** es una proteína tipo I-TM con forma de clavo que está compuesta por tres segmentos: la región del ectodominio (ED), la región TM y el dominio intracelular, que comprende la parte de la cola corta intracelular³⁷. Las proteínas de pico se reúnen en forma trimérica en la superficie externa del virión, dándole la apariencia de una corona. Las proteínas espiculares son el principal mediador de la entrada viral en las células huésped con un papel dual: la subunidad S1 se ocupa de la mediación de unión al receptor del huésped y la subunidad S2 se ocupa de la fusión de membrana, son los actores principales en la determinación del rango de hospedadores y activan la respuesta inmune de la célula huésped hacia el CoV³⁸⁻⁴⁰.

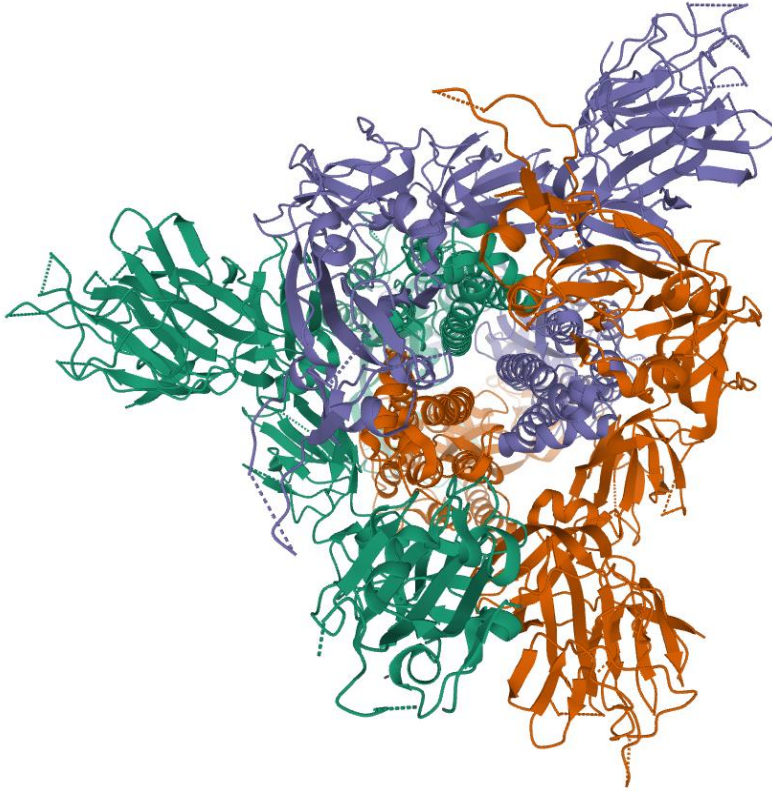


Figura 4. Estructura de la proteína espicular del SARS-CoV-2

La **proteasa 3CL** es una cisteína proteasa que tiene dos dominios N-terminales que contienen dos pliegues tipo quimiotripsina de barril beta⁴¹⁻⁴³ y se ocupa del procesamiento proteolítico de poliproteínas pp1a y pp1ab para la producción de proteínas funcionales durante la replicación del virus⁴⁴. Los alineamientos estructurales han revelado que la proteasa del SARS-CoV-2 está altamente conservada, en un 98% ,respecto a la proteasa principal del SARS (PDB: 1LVO)⁴⁵.

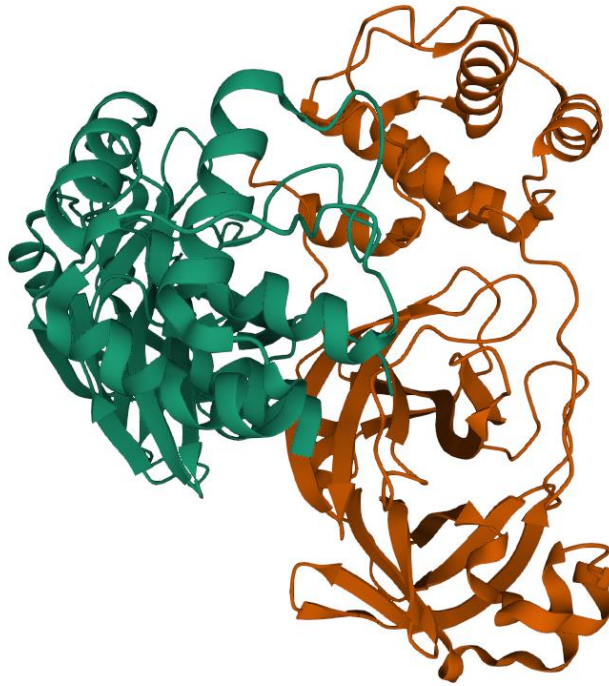


Figura 5. Estructura de la proteasa principal del SARS-CoV-2

Ambas proteínas, son esenciales para la transmisión y virulencia del virus, por lo que al inhibir cualquiera de ambas, se podría reducir la gravedad de la infección⁴⁶.

Un tipo de posible ligando son los nutraceuticos que son productos provenientes de alimentos con propiedades nutricionales adicionales por lo que aportan beneficios a la salud⁴⁷. El término fue acuñado por Dr. Stephen Defelice en 1989 y surgió por la combinación de las palabras “nutrición” y “farmacéutico”⁴⁸. Una de las ventajas de estas moléculas es su baja toxicidad lo que los hace candidatos ideales para ser implementados como suplementos alimenticios en tratamientos clínicos en un tiempo reducido.

Al utilizar una base de datos de nutraceuticos aprobada, se pueden realizar ensayos rápidos de estos compuestos, con facilidad de aprobación por parte de las agencias de regulación de alimentos y medicamentos como la European Medicines Agency (EMA).

El presente trabajo se basa en un modelo de *docking molecular* que consiste en buscar la conformación o posición óptima de nutraceuticos (ligandos) dentro de proteínas virales en este caso, la glicoproteína espicular y la 3CL proteasa (diana molecular).

Las motivaciones de este trabajo residen en el interés que despierta en su autora la biología molecular computacional, su preocupación por la pandemia mundial actual y ganas de revertir la situación.

1.2 Objetivos del Trabajo

Objetivo general

El objetivo general del presente Trabajo Fin de Máster es realizar un cribado virtual mediante acoplamiento molecular para la selección de ligandos inhibidores de dianas del virus SARS-CoV-2. Para ello, previamente se deben identificar las dianas relevantes del virus y seleccionar una librería de ligandos que también incluya nutraceuticos conocidos.

Objetivos específicos:

Con el fin de alcanzar dicho objetivo, se proponen unos objetivos específicos en los que se basan las tareas para el desarrollo del proyecto.

1. Seleccionar y preparar dianas virales para el *docking molecular*.
2. Compilar y preparar una librería de nutraceuticos.
3. Compilar y preparar una librería de señuelos para la validación del *docking molecular*.
4. Realizar un análisis de la librería química mediante docking molecular utilizando diferentes softwares.
5. Evaluar los ligandos obtenidos para el análisis.

1.3 Enfoque y método seguido

El enfoque que se toma en el presente trabajo es el desarrollo de un análisis por virtual screening basado en *docking molecular*. El *docking molecular* es un método computacional que anticipa la orientación tridimensional favorable del ligando, en este caso, un nutraceutico y la proteína viral para la formación de un complejo estable. En dicho proceso, se estudia la interacción entre 2 moléculas in silico y se descubre si los ligandos pueden actuar como inhibidor de la macromoléculas (en este caso, de la Proteasa 3CL y de la glicoproteína espicular), es decir, si podrían actuar como inhibidor del virus^{35,36}.

A partir de diferentes bases de datos que estén reconocidas por la comunidad científica y que no sean de pago se obtienen las estructuras cristalinas de las dos proteínas, la librería de nutraceuticos y la librería de señuelos (decoys). Se pre-procesan tanto las proteínas como las librerías de ligandos y se lleva a cabo un virtual screening que realiza el

proceso de *docking molecular* para cada ligando de la librería de moléculas. Este proceso se realiza empleando un servidor online y un software local, que cumplan los criterios de ser servidores fiables, tener tiempo de ejecución corto, ser gratuitos y ser intuitivos al uso por primera vez.

Como cualquier técnica el acoplamiento molecular debe de ser validado⁴⁹. Existen tres posibilidades: validación experimental, validación mediante dinámica molecular y validación mediante benchmarking utilizando moléculas señuelo. En el estudio se ha optado por la última opción.

Finalmente se seleccionan los nutraceuticos con mejores resultados de acoplamiento y se visualizan los resultados. Además, se hace un análisis de características farmacocinéticas de los mejores compuestos.

1.4 Planificación del Trabajo

En primer lugar, las estructuras 3D de la glicoproteína espicular y la 3CL proteasa son recuperadas de la base de datos. Posteriormente se predice el sitio activo de cada una de las proteínas y se preparan para el acoplamiento molecular.

En segundo lugar, la librería de nutraceuticos es obtenida de la base de datos seleccionada. Después, estos ligandos son pre-procesados para el *docking molecular*.

En tercer lugar, para posteriormente poder validar el acoplamiento molecular, se selecciona un set de señuelos de acuerdo con los ligandos obtenidos en el proceso previo, utilizando la base de datos DUD-E, estos son preprocesados como los nutraceuticos.

En cuarto lugar, se realiza el *docking molecular* con un software local y con un servidor online, a partir de los cuales obtendremos el scoring. La función de puntuación nos da una puntuación o un valor de afinidad en función a el complejo de ligando mejor acoplado.

Para seleccionar los 10 mejores nutraceuticos, se reordenan las puntuaciones. Finalmente, se hará una representación de los resultados, visualizando las interacciones mejor puntuadas.

A continuación, se formula la lista de tareas a completar, con una planificación del tiempo que se dedica a cada tarea con fecha de inicio y fin.

Tarea	Inicio	Duración	Fin
Tarea 1. Búsqueda bibliográfica sobre las dianas terapéuticas del SARS-CoV-2	03/10/2020	11	13/10/2020
Tarea 2. Selección y descarga de estructuras 3D de proteínas virales	14/10/2020	6	19/10/2020
Tarea 3. Pre-procesamiento de las proteínas	20/10/2020	6	25/10/2020
Tarea 4 Selección y descarga de nutraceuticos	26/10/2020	6	31/10/2020
Tarea 5. Pre-procesamiento de nutraceuticos	01/11/2020	6	06/11/2020
Tarea 6. Selección y descarga de decoys	07/11/2020	5	11/11/2020
Tarea 7. Pre-procesamiento de decoys	12/11/2020	5	16/11/2020
Tarea 8. Acoplamiento molecular mediante servidor online	17/11/2020	9	25/11/2020
Tarea 9. Acoplamiento molecular mediante software local	26/11/2020	9	04/12/2020
Tarea 10. Anlizar los resultados obtenidos	05/12/2020	5	09/12/2020
Tarea 11. Visualizar los resultados	10/12/2020	5	14/12/2020
Tarea 12. Redacción de la memoria	15/12/2020	22	05/01/2021
Tarea 13. Elaboración de la presentación	06/01/2021	22	19/01/2021

Tabla 1: Lista de tareas para la realización del trabajo

Además, se incluyen las tareas de seguimiento propuestas por la Universitat Oberta de Catalunya, que coinciden con las entregas que se han de realizar.

PEC	Inicio	Duración	Fin
PEC 0. Propuesta del TFM	16/09/2020	12	27/09/2020
PEC 1. Plan de Trabajo	28/09/2020	15	13/10/2020
PEC 2. Desarrollo del Trabajo Fase I	14/10/2020	34	16/11/2020
PEC 3. Desarrollo del Trabajo Fase II	17/11/2020	28	14/12/2020
PEC 4. Redacción de la memoria	15/12/2020	22	05/01/2021
PEC 5. Elaboración de la presentación	06/01/2021	14	19/01/2021

Tabla 2: Tareas de seguimiento propuestas por la Universitat Oberta de Catalunya

Se han marcado los siguientes hitos de acuerdo con las principales etapas del trabajo.

Hito	Inicio	Duración	Fin
HITO 1. Selección y preparación de dianas virales	14/10/2020	12	25/10/2020
HITO 2. Compilación y preparación de una librería de nutraceuticos	26/10/2020	12	06/11/2020
HITO 3. Compilación y preparación de una librería de decoys	07/11/2020	10	16/11/2020
HITO 4. Análisis de la librería química mediante docking molecular	17/11/2020	28	14/12/2020
HITO 5. Memoria y presentación del trabajo	15/12/2020	36	19/01/2021

Tabla 3: Lista de hitos para la realización del trabajo

Teniendo todo lo anterior en cuenta, la planificación del Trabajo Fin de Máster sigue el siguiente calendario.

Diagrama Gantt Trabajo Fin de Máster

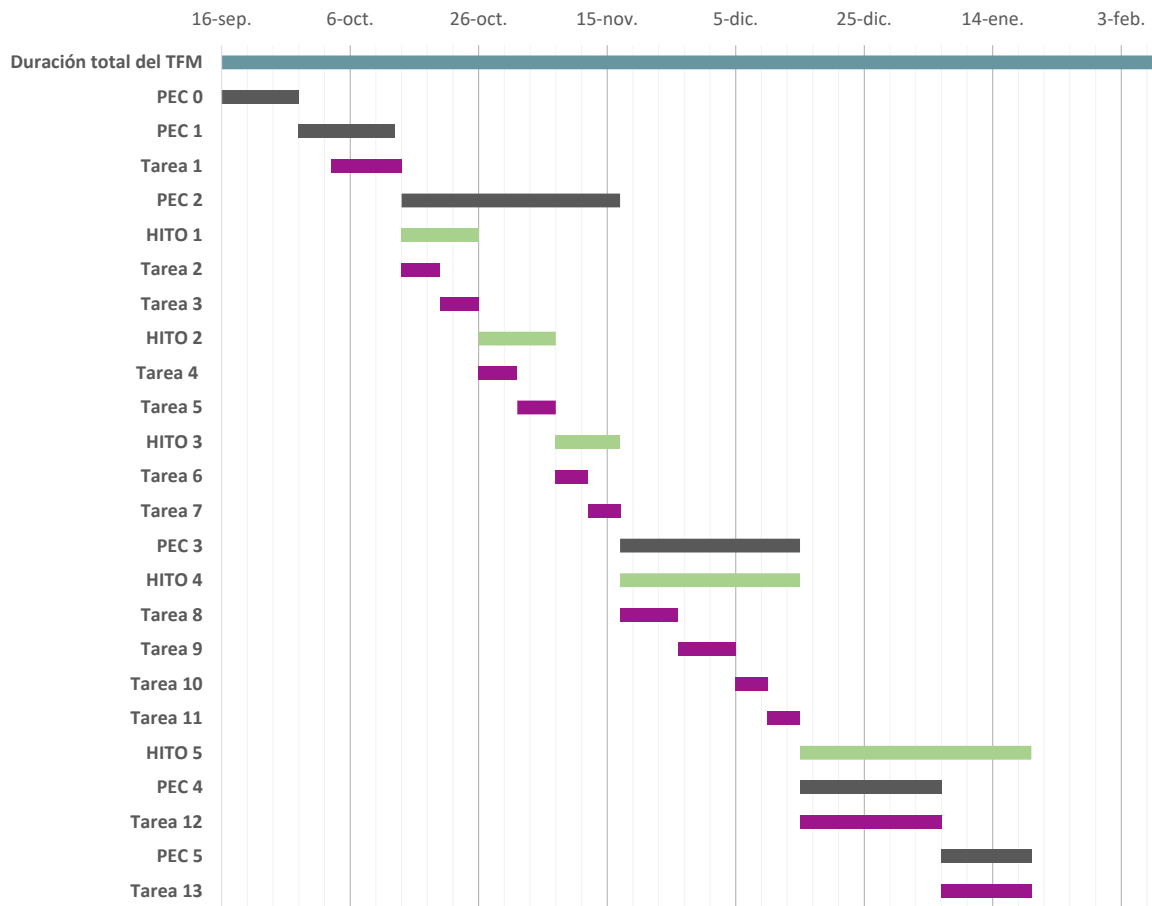


Figura 6: Diagrama de Gantt de la planificación del trabajo

Nombre de Actividad	Duración	Fecha de inicio	Fecha de fin
Duración total del TFM	145	16-sep.	19-feb.
PEC 0	12	16-sep.	27-sep.
PEC 1	15	28-sep.	13-oct.
Tarea 1	11	3-oct.	13-oct.
PEC 2	34	14-oct.	16-nov.
HITO 1	12	14-oct.	25-oct.
Tarea 2	6	14-oct.	19-oct.
Tarea 3	6	20-oct.	25-oct.
HITO 2	12	26-oct.	6-nov.
Tarea 4	6	26-oct.	31-oct.
Tarea 5	6	1-nov.	6-nov.
HITO 3	10	7-nov.	16-nov.
Tarea 6	5	7-nov.	11-nov.
Tarea 7	5	12-nov.	16-nov.
PEC 3	28	17-nov.	14-dic.
HITO 4	28	17-nov.	14-dic.
Tarea 8	9	17-nov.	25-nov.
Tarea 9	9	26-nov.	4-dic.

Tarea 10	5	5-dic.	9-dic.
Tarea 11	5	10-dic.	14-dic.
HITO 5	36	15-dic.	19-ene.
PEC 4	22	15-dic.	5-ene.
Tarea 12	22	15-dic.	5-ene.
PEC 5	14	6-ene.	19-ene.
Tarea 13	14	6-ene.	19-ene.

1.5 Breve resumen de productos obtenidos

Documentos oficiales a presentar para la Universidad Oberta de Cataluña:

1. Propuesta de Trabajo Fin de Máster.
2. Pruebas de evaluación continua: PEC1, planificación del trabajo; PEC2, Informe de seguimiento Fase I y PEC 3, Informe de seguimiento Fase II.
3. Memoria Final.
4. Presentación para la defensa del Trabajo Fin de Máster.
5. Informe de Autoevaluación.

Resultados del estudio:

1. Estructuras 3D de la glicoproteína espicular y de la 3CL proteasa preparadas para docking.
2. Librería de nutracéuticos y decoys.
3. Tabla de scores y afinidades obtenidas.

1.6 Breve descripción de los otros capítulos de la memoria

El proyecto se desglosa en los siguientes capítulos:

Introducción. En este capítulo se presenta la problemática y tema que se desea investigar, su contexto e importancia, además se plantean los aspectos más importantes con respecto a metodología y resultados del trabajo.

Materiales y Métodos. En este capítulo se explica todo el proceso hasta la obtención de resultados, detallando los materiales utilizados en los análisis, desde la obtención de los datos a partir de bases de datos, a los softwares locales, servidores online y el método de validación utilizados.

Resultados y discusión. Una vez obtenidos los resultados del trabajo, se documentan en una primera sección los resultados obtenidos del análisis de *docking molecular*, apoyados por tablas explicativas que recogen el *scoring* o la afinidad y en una segunda sección a partir de los mejores resultados, se visualizan los resultados de la interacción molecular y se analizan sus características farmacocinéticas.

Conclusiones. En este capítulo se detallan las conclusiones obtenidas del estudio, una crítica sobre la planificación del proyecto, y una sección de aspectos futuros con relación al estudio realizado.

2. Materiales y métodos

Búsqueda bibliográfica

Las bases de datos a partir de las cuales se extrajeron artículos científicos fueron “PubMed”, “Google Scholar” y “Scopus”.

Los datos oficiales sobre la pandemia se obtuvieron de la página web de la Organización Mundial de la Salud.

Los datos oficiales sobre evaluación y seguimiento de medicamentos frente a la pandemia se lograron de la página web de la Agencia Europea de Medicamentos.

Bases de datos y softwares

La librería de nutraceuticos probada fue obtenida a partir de los nutraceuticos incluidos en las categorías de fármacos de molécula pequeña y droga biotecnológica de la base de datos DrugBank [DrugBank Online | Detailed Drug and Drug Target Information](#). La librería de señuelos (*decoys*) se buscó en la página DUD-E [DUD-E: A Database of Useful \(Docking\) Decoys — Enhanced](#) y se obtuvo de la base de datos ZINC [ZINC \(docking.org\)](#). La librería de nutraceuticos contenía 131 entradas, pero tras someterla a selección, se obtuvo una librería de 100 nutraceuticos. En dicha selección se eliminaron los compuestos que tenían información incompleta (no tenían los SMILES) y los compuestos duplicados. Los *decoys* seleccionados fueron 12. Se utilizó esta cantidad de señuelos, porque el set de nutraceuticos era pequeño y en DUD-E no había *decoys* específicos para COVID.19. Posteriormente, se creó la librería que combina los nutraceuticos y *decoys*. Ésta, fue obtenida en formato SDF para establecer una base de datos de moléculas pequeña.

Tanto la estructura cristalina de la proteína espicular^{50,51} como de la 3CL proteasa⁵² se obtuvieron de Protein Data Bank [RCSB PDB: Homepage](#). Los criterios de selección de las proteínas fueron los siguientes: proteína obtenida con método de rayos-X, lo más completa posible, que presentase alta resolución y que tuviese ligando a ser posible⁵³. En el caso de la proteína espicular, se seleccionó la estructura completa de la proteína y no la estructura del complejo entre spike glycoprotein y ACE para comprobar, si la región de mayor afinidad estaba realmente en esta interacción.

Los softwares utilizados para el preprocesamiento y preparación de la proteína y la librería de nutraceuticos fueron OpenBabel v.2.3.1, PyMol 2.4 y BIOVIA Discovery Studio Visualizer y AutoDockTools 1.5.6.

Los softwares seleccionados para realizar el screening virtual fueron AutoDock Vina y DockThor.

1. DockThor [DockThor \(Incc.br\)](http://DockThor (Incc.br)) (National Laboratory of Scientific Computation, LNCC, Petrópolis, Brazil)⁵⁴ es una herramienta web para el acoplamiento ligando-proteína que genera automáticamente los archivos de topología (es decir, tipos de átomos y cargas parciales) para la proteína, ligando y cofactores según el campo de fuerza MMFF94S⁵⁴⁻⁵⁶.
2. AutoDock Vina [AutoDock Vina - molecular docking and virtual screening program \(scripps.edu\)](http://AutoDock Vina - molecular docking and virtual screening program (scripps.edu)) es un programa de código abierto para realizar acoplamiento molecular. Fue diseñado e implementado por el Dr. Oleg Trott en el Laboratorio de Gráficos Moleculares del Instituto de Investigación Scripps⁵⁷. Utiliza un algoritmo propio y se basa en un método de optimización de gradientes que lo hace altamente eficaz^{58,59}.

Para la visualización de resultados se utilizó PyMOL, Protein-Ligand Interaction Profiler (3D) y BIOVIA Discovery Studio (2D) y LigPlot⁺.

Screening virtual

Screening virtual con DockThor

Se prepararon archivos en formato pdb de las dos proteínas y de todos los ligandos.

1. Preparación de archivos de entrada

Preparación de librería química de nutraceuticos y decoys

Los criterios de preprocesamiento de los ligandos fueron eliminación de sales, generación de coordenadas ED, protonación y ajuste del pH a 7.4 (pH fisiológico)⁶⁰.

La librería de ligandos en formato SDF fue dividida y transformada a formato .pdb con el software OpenBabel. El servidor web DockThor, proporciona los principales pasos de preparación de ligandos, siendo posible cambiar estados de protonación de los residuos, eliminar

moléculas inválidas y definir el grado de flexibilidad del ligando. El pH se ajusta automáticamente a 7,4⁶¹. Por ello, el preprocesamiento se hizo con el propio servidor online.

Cofactores

No se consideraron cofactores para el acoplamiento molecular.

Preparación de las estructuras tridimensionales de las proteínas

Por otro lado, las estructuras de las proteínas 7jkv⁵² y 6vsb⁵¹ utilizadas fueron las mismas que las utilizadas para el experimento con AutoDock Vina.

En lo que respecta al preprocesamiento de las proteínas, se eliminaron aguas y ligandos, se protonaron y se definió el sitio de unión. En el caso del servidor web DockThor, el servidor web proporciona los principales pasos de preparación de proteínas⁶¹.

2. Configuración del docking

Se deben de seleccionar el centro y las dimensiones del cuadro de cuadrícula (grid box) que representa el sitio de enlace, mediante AutoDock Tools.

Para la proteasa 3CL se empleó el sitio activo al que se unía el ligando original, por lo que se buscaron las coordenadas de dicho ligando. Por ello se decidió llevar a cabo un *active site docking*. El grid box se definió en el espacio 3D, x: -19.747780, y: 62.73488y z: 0.402780. El tamaño de cuadrícula (Anstrongs) fue x:20, y:20 y z:20 (máximo permitido por el servidor).

Para la spike protein, se decidió, realizar un *blind docking*⁶². DockThor ofrece la opción de realizar *blind docking*, y es el propio servidor el que establece las coordenadas para ello. El grid box se definió en el espacio 3D, x: 214.8659, y: 224.6065 y z: 220.613. El tamaño de cuadrícula (Anstrongs) fue x:20, y:20 y z:20. (máximo permitido por el servidor).

El servidor ofrece la posibilidad de realizar experimentos de detección virtual con un máximo de 100 compuestos como usuario invitado ⁵⁶. Por ello, para estudiar la librería de nutraceuticos y decoys en su totalidad, se tuvieron que hacer dos tandas de experimentos por proteína y posteriormente unir los resultados.

Screening virtual con AutoDock Vina

1. Preparación de archivos de entrada

Se prepararon archivos en formato pdbqt de las dos proteínas y de todos los ligandos y fueron guardadas en el mismo directorio

Preparación de librería química de nutraceuticos y decoys

En cuanto al preprocesamiento de los ligandos se eliminaron sales, se generaron coordenadas ED, se protonaron y se ajustó el pH a 7.4 (pH fisiológico)⁶⁰.

AutoDock Vina, no ofrece la posibilidad de preprocesar la librería de nutraceuticos y *decoys* directamente. Por ello, se utilizó el software PyMOL para convertir de .SDF a .pdb cada molécula, además de cumplir con los requisitos del preprocesamiento de ligando establecidos. Para preparar los archivos a formato .pdbqt, en AutoDock Tools, se le asignó a cada ligando el ángulo de torsión y se guardó en el formato correspondiente.

Preparación de las estructuras tridimensionales de las proteínas

Por otro lado, las estructuras tridimensionales de las proteínas 7jkv⁵² y 6vsb⁵¹ se obtuvieron en formato pdb. En lo que respecta al preprocesamiento de las proteínas, se eliminaron aguas y ligandos, se protonaron y se definió el sitio de unión.

En el caso de AutoDock Vina, el software no ofrece la posibilidad de preprocesar las proteínas, por lo que este proceso se llevó a cabo mediante AutoDock Tools. Se eliminaron aguas, se añadieron hidrógenos polares y se asignaron cargas atómicas parciales (Gasteiger y Kollman).

Definición del sitio de unión

Se selecciona el centro y las dimensiones del cuadro de cuadrícula (grid box) que representa el sitio de enlace.

La predicción de las coordenadas del sitio activo o zona de búsqueda de la macromolécula para el *docking molecular*, se hizo en ambos casos mediante AutoDock tools y se repitió mediante DiscoveryStudio para comprobar.

Para la proteasa 3CL se empleó el sitio activo al que se unía el ligando original, por lo que se buscaron las coordenadas de dicho ligando. Por ello se decidió llevar a cabo un *specific binding site docking*⁶³. El grid box se definió en el espacio 3D, x: -19.747780, y: 62.73488y z: 0.402780. El tamaño de cuadrícula (Anstrongs) fue x:60, y:60 y z:60.

Para la spike glycoprotein la estructura tridimensional presentaba diversos sitios de unión, por ello, al tratarse de un caso en el que faltaba la información sobre la región específica de unión, se decidió, realizar un *blind docking*⁶². El grid box se definió en el espacio 3D, x: 225.613, y: 226.528 y z: 224.401. El tamaño de cuadrícula (Anstrongs) fue x:100, y:100 y z:100.

2. Descarga de scripts

Se trabajó con Windows por lo que se descargó el perl script Perl script⁶⁴ y se creó un archivo text que tenía los nombres de los archivos de ligandos pdbqt Preparados previamente

3. Ejecución de Vina para el screening virtual

Se abrió símbolo del sistema y se accedió a la carpeta donde se guardaron todos los archivos, incluido vina.exe y se programó el *docking* (introduciendo el nombre de archivo que contenía los ligandos).

Análisis de resultados:

Los resultados fueron ordenados en Excel para obtener los 10 ligandos con mejores resultados para cada proteína.

Visualización de los resultados:

Los resultados de los nutraceuticos con mejores resultados fueron visualizados empleando PyMol, Protein-Ligand Interaction Profiler (para la visualización 3D), BIOVIA Discovery Studio (para la visualización 2D) y LigPlot⁺.

Utilizando los SMILES (“Simplified Molecular Input Line Entry Specification”) de los primeros resultados del screening con AutoDock Vina se llevó a cabo también un análisis ADMET (“Absorption, Distributin, Metabolism, Excretion and Toxicity”) con el servidor web PkCSM <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm>. De tal manera, se comprobó que las características farmacocinéticas de los compuestos nutraceuticos eran compatibles para su uso.

Análisis ADMET (“Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity)

Para comprobar las características farmacocinéticas de los compuestos con los mejores resultados se llevó a cabo un análisis ADMET utilizando el servidor web pkCSM.

3. Resultados

3.1. Resultados con DockThor

En el caso de DockThor los resultados de los mejores ligandos se ordenaron de acuerdo con el score. La predicción de afinidad y la clasificación de los complejos proteína-ligando son realizados con DockTScore, que es una función de puntuación empírica lineal que tiene en cuenta términos importantes para la unión proteína-ligando, como interacciones intermoleculares, entropía del ligando y desolvatación⁶⁵. El total de los resultados de los ligandos se muestra como información en el anexo II.

Los nutraceuticos que mejores scores obtuvieron para la proteína spike glycoprotein (6vsb) fueron:

nº	Name	Referencia Ligando	Nombre Ligando	Score	T. Energy	I. Energy	vdW Energy	Electrostatic Energy	RMSD
1	ligand_e8d0a6522e_1	DB00145.pdb	Glycine	-5.826	-30.598	-30.637	8.615	-39.252	0.000
2	ligand_cb22c27d14_1	DB00142.pdb	Glutamic acid	-5.921	-37.175	-34.446	3.052	-37.498	0.000
3	ligand_da916ecaeb_1	DB00151.pdb	Cysteine	-5.936	-11.074	-21.876	-3.225	-18.651	0.000
4	ligand_66b98bf83f_1	DB00155.pdb	Citrulline	-5.960	-52.564	-30.605	-4.324	-26.281	0.000
5	ligand_fb7a984116_1	DB14006.pdb	Choline salicylate	-5.968	0.146	-17.994	-5.394	-12.600	0.000
6	ligand_2f91c9f49e_1	DB00133.pdb	Serine	-5.970	-26.690	-31.561	4.661	-36.222	0.000
7	ligand_c2461d34e4_1	DB00139.pdb	Succinic acid	-5.984	-36.741	-54.509	3.086	-57.595	0.000
8	ligand_7cf4c70c6d_1	DB00160.pdb	Alanine	-6.002	-26.288	-29.774	6.614	-36.388	0.000
9	ligand_775a8ef402_1	DB01956.pdb	Taurine	-6.024	-49.491	-29.357	1.740	-31.097	0.000
10	ligand_7d2fa34256_1	DB00174.pdb	Asparagine	-6.072	-37.814	-30.364	3.383	-33.747	0.000

Tabla 4: Nutraceuticos con mejores resultados para la spike glycoprotein

Los nutraceuticos que mejores scores obtuvieron para la proteína procesa 3CL (7jkv) fueron:

nº	Name	Referencia Ligando	Nombre Ligando	Score	T. Energy	I. Energy	vdW Energy	Electrostatic Energy	RMSD
1	ligand_6cb98d3124_1	DB13191.pdb	Phosphocreatine	-5.763	-64.049	-49.918	-0.183	-49.735	0.000
2	ligand_eOffcd_1	DB00139.pdb	Succinic acid	-5.887	-21.779	-39.270	5.492	-44.762	0.000
3	ligand_35da7e8d78_1	DB14006.pdb	Choline salicylate	-5.924	2.536	-16.292	-2.483	-13.809	0.000
4	ligand_702e38aacf_1	DB01956.pdb	Taurine	-6.027	-52.673	-33.114	2.911	-36.025	0.000
5	ligand_d167bc7e92_1	DB00128.pdb	Aspartic acid	-6.165	-42.588	-38.579	4.887	-43.466	0.000
6	ligand_b07c439faf_1	DB00119.pdb	Pyruvic acid	-6.167	-2.841	-24.183	-3.492	-20.691	0.000
7	ligand_315f004d9b_1	DB00145.pdb	Glycine	-6.178	-33.681	-33.770	2.202	-35.972	0.000
8	ligand_9ab8033f17_1	DB00127.pdb	Spermine	-6.179	39.752	-30.718	-11.018	-19.700	0.000
9	ligand_5308cbbd_1	DB08845.pdb	Oxogluric acid	-6.189	-2.926	-38.552	5.848	-44.400	0.000
10	ligand_40cc49848_1	DB00125.pdb	Arginine	-6.197	-78.717	-41.535	4.462	-45.997	0.000

Tabla 5: Nutracéuticos con mejores resultados para la proteasa 3CL

Como el tamaño máximo de grid box permitido por el servidor fue 20, ambos *dockings* no son muy significativos, especialmente, el de la spike glycoprotein, ya que la celda debería alcanzar la totalidad de la proteína y no lo hizo de esta forma.

A pesar de ello, por ejemplo, en el caso de los resultados para la spike glycoprotein el que el compuesto Serina estuviese entre los 10 primeros resultados coincidía con los resultados obtenidos en AutoDock Vina.

Existiría la posibilidad de hacer el *docking molecular* a ciegas, abarcando diferentes partes de la proteína. Es decir, por ejemplo, definiendo cuatro puntos para abarcar toda la proteína y realizando el proceso 4 veces. Por lo que, en este caso en concreto, habría que hacer 16 tandas de experimentos, ya que como se ha comentado previamente, el servidor ofrece la posibilidad de realizar experimentos con un máximo de 100 compuestos como usuario invitado (en nuestro caso, con una librería de 113 compuestos, 2 tandas por experimento). Después habría que obtener el mejor resultado para cada ligando y una vez obtenido esto, ordenar todos los ligandos. Este proceso sería costoso en tiempo, y el error podría incrementar. Por lo que existiendo otros programas que ofrecen la posibilidad de hacerlo al completo en una sola vez, esta no sería la mejor opción.

3.2. Resultados con AutoDock Vina:

A continuación, se muestran los resultados de los mejores ligandos.

En el caso de AutoDock Vina los resultados de los mejores ligandos presentaban mejor afinidad de unión (kcal/mol), es decir, la mejor energía de unión. El total de los resultados de los ligandos se muestra como información en el anexo I.

Los 10 nutraceuticos que mejores scores obtuvieron para la proteina espicular fueron:

nº	Referencia Ligando	Nombre Ligando	Affinity (kcal/mol) ²	distr from best mode rmsd l.b.	distr from best mode rmsd u.b.
1	DB06748.pdbqt	Ginsenoside C	-13,40	0,00	0,00
2	DB00156.pdbqt	Threonine	-13,00	0,00	0,00
3	DB06750.pdbqt	Ginsenoside Rg 1	-9,80	0,00	0,00
4	DB00171.pdbqt	ATP	-9,60	0,00	0,00
5	DB00627.pdbqt	Niacin	-9,50	0,00	0,00
6	DB01065.pdbqt	Melatonin	-9,50	0,00	0,00
7	DB00173.pdbqt	Adenine	-9,40	0,00	0,00
8	DB00172.pdbqt	Proline	-9,30	0,00	0,00
9	DB00117.pdbqt	Histidine	-9,20	0,00	0,00
10	DB00122.pdbqt	Choline	-9,20	0,00	0,00

Tabla 6: Nutraceuticos con mejores resultados para la spike glycoprotein

Los nutraceuticos que mejores scores obtuvieron para la proteasa 3CL fueron:

nº	Referencia Ligando	Nombre Ligando	Affinity (kcal/mol) ²	distr from best mode rmsd l.b.	distr from best mode rmsd u.b.
1	DB00156.pdbqt	Threonine	-12,10	0,00	0,00
2	DB06748.pdbqt	Ginsenoside C	-11,70	0,00	0,00
3	DB01065.pdbqt	Melatonin	-10,50	0,00	0,00
4	DB00755.pdbqt	Tretionin ¹	-10,00	0,00	0,00
5	DB01322.pdbqt	Kava	-9,50	0,00	0,00
6	DB00132.pdbqt	alpha-Linolenic acid	-9,10	0,00	0,00
7	DB00135.pdbqt	Tyrosine	-9,10	0,00	0,00
8	DB00129.pdbqt	Ornithine	-9,00	0,00	0,00
9	DB00133.pdbqt	Serine	-9,00	0,00	0,00
10	DB00117.pdbqt	Histidine	-8,90	0,00	0,00

Tabla 7: Nutraceuticos con mejores resultados para la proteasa 3CL

Los resultados obtenidos con este software se consideran como fiables, ya que, no presenta la limitación que presentaba el anterior para definir el tamaño de celda, además de ser más rápido.

Por ello, a partir de este punto, se analizan los dos ligandos que obtuvieron mejores resultados con dicho software.

3.3. Validación del docking molecular

Los decoys fueron utilizados en el estudio para validar los resultados, es decir, para comprobar que la mayoría de ellos quedaban en posiciones inferiores y no obtenían los mejores resultados, de esta manera, se

puede comprobar si el *docking molecular* y los softwares utilizados presentaban problemas en el proceso.

Efectivamente, el benchmarking mediante *decoys* demostró que el algoritmo de ambos softwares funcionaba correctamente, ya que, en ninguno de los casos, los señuelos obtuvieron posiciones muy altas y la mayoría de ellos quedaron en posiciones inferiores a la mitad (Anexo I y Anexo II).

Además, para comprobar que el *docking molecular* se había hecho de manera correcta y que el preprocesamiento de las proteínas y compuestos había sido el correcto, se llevó a cabo el proceso de *docking molecular* con AutoDock Vina de la 3CL proteasa y el ligando que tenía la estructura en PDB, es decir, con N-[(2S)-1-((1S,2S)-1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-hydroxy-3-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]propan-2yl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl]-4-methoxy-1H-indole-2-carboxamide.

La afinidad de unión (kcal/mol) en los 5 modos de unión se encontraba entre -8,9 y 8,7 kcal/mol, lo que hace, que el ligando, se posicionase entre los 10 mejores resultados.

3.4. Análisis y visualización de ligandos

A continuación, se analizan y visualizan los ligandos que obtuvieron la primera posición en los resultados en el caso del screening virtual con AutoDock Vina.

Ginsenoside C: proteína espicular

Ginsenoside C fue el compuesto que mayor energía de unión obtuvo en el caso de la proteína espicular. Se trata de uno de los compuestos bioactivos más importantes que actúa como antioxidante natural aislado del ginseng americano. En la literatura ha sido estudiado por su capacidad para proteger la piel contra la lesión inducida por ultravioleta B en fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF)^{66,67}.

Al tratarse de un tema novedoso, no hay muchas publicaciones que estudien nutraceuticos para dianas moleculares del virus mediante *docking molecular*. No obstante, los resultados obtenidos corroboran los del estudio de Saksham Garg, Ashutosh Anand *et al.* Estudio en el que demostraron que el ginsenósido podía ser un compuesto activo potencial frente al SARS-CoV-2 teniendo el potencial de inhibir la proteína SARS-

CoV-Mpro (6LU7 PDB), es decir la proteasa principal⁶⁸. El software utilizado para el docking fue Autodock 4.2.

En la bibliografía existen otros estudios en los que el ginsenósido C (ginsenósido Rh) ha sido estudiado por sus propiedades antivirales, pero, no son experimentos llevados a cabo por docking molecular. Algunos de los virus en los que se ha demostrado ser un posible compuesto antiviral han sido los siguientes.

- Rotavirus. En estudios in vivo en los que la administración del compuesto tenía un efecto protector ante la infección⁶⁹.
- Gamma herpesvirus murino (MHV-68). En estudios in vitro y mediante estudios de expresión del gen lítico, se demostró que el compuesto inhibe la replicación y la proliferación del virus (MHV) y además inhibe la replicación lítica⁷⁰.

La visualización de la proteína mediante Protein Ligand interaction Profile muestra que los residuos con los que interactúa el ligando son un átomo de glutamina (interacción hidrofóbica) y un átomo de treonina (puente de hidrógeno).

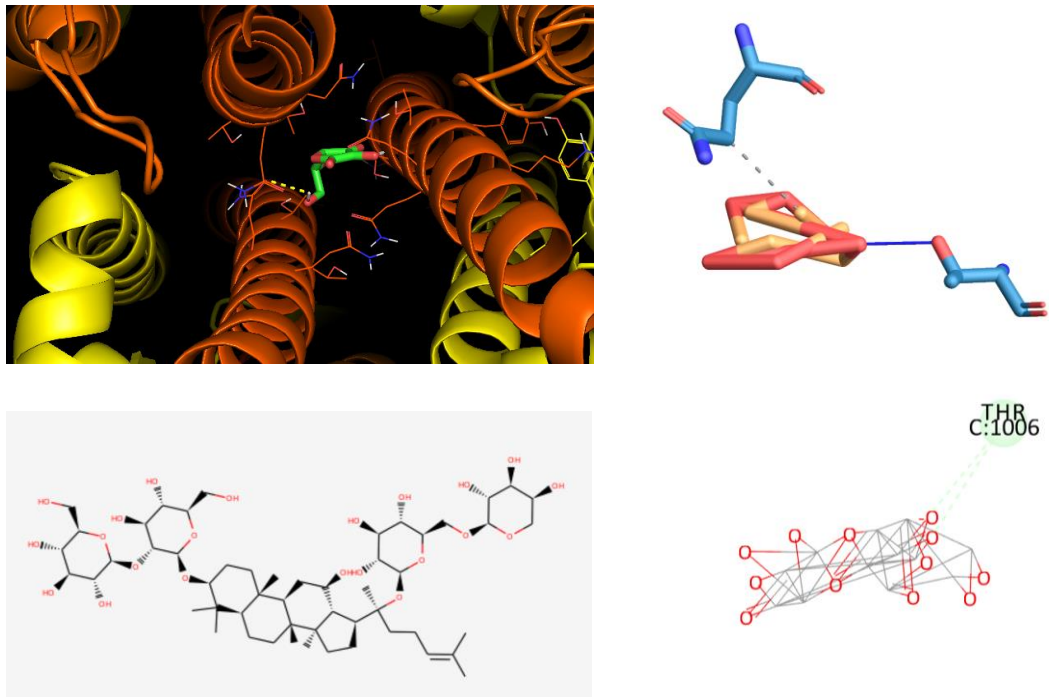


Figura 7: Visualización del docking de Ginsenosido C y Spike glycoprotein en PyMol (3D), Protein Ligand Interaction profiler (3D), pkCSM y BIOVIA Discovery Studio (2D)

Como el ginsenosido C obtuvo la primera posición entre los resultados de la proteína espicular y el segundo mejor resultado en el caso de la 3CL proteasa, se estudió sus modos de unión en más detalle, mediante la generación de diagramas de interacción ligando-proteína 2D utilizando LigPlot⁺⁷¹.

Interacciones ginsenosidoC y spike glycoprotein

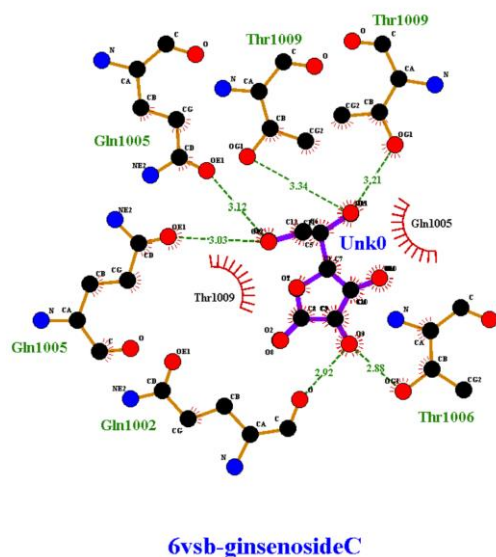


Figura 8: Interacción Ginsenosido C y spike glycoprotein

Mapa de interacción molecular de la proteasa 3CL con el compuesto Interacciones ginsenosido C

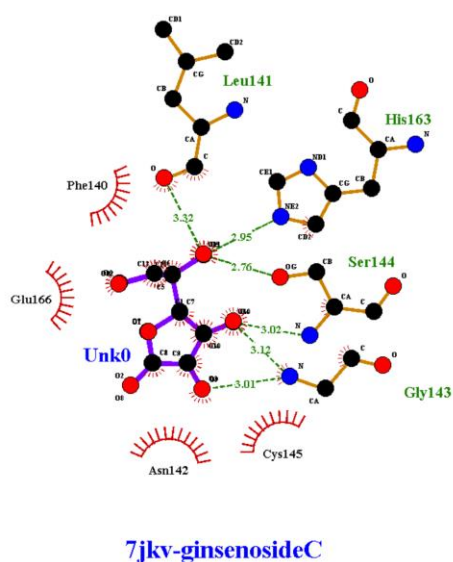


Figura 9: Interacción Ginsenosido C y 3CL proteasa

De esta manera se pudo comprobar que las interacciones son diferentes en el caso de las dos proteínas. Sin embargo, no se podría descartar que haya habido algún artefacto en el *docking molecular*.

Treonina: 3CL proteasa

El compuesto que mejor resultado obtuvo fue la Treonina que es una proteína que en diversos estudios ha demostrado tener un papel crítico en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y función de barrera⁷². Además, también se ha demostrado que mejora el sistema inmune⁷³. Esto resulta altamente interesante ya que hay casos de pacientes de SARS-CoV-2 que presentan trastornos gastrointestinales⁷⁴. Sin embargo, en la bibliografía no se encontró ningún estudio que señalase la potencialidad de este compuesto frente al SARS-CoV-19.

La visualización de la proteína mediante Protein Ligand Interaction Profiler muestra que los residuos con los que interactúa el ligando (puentes de hidrógeno) son: 1 enlace con el residuo de asparagina, 1 enlace con el residuo de glicina, 2 enlaces con el residuo de serina, 1 enlace con el residuo de cisteína, 1 enlace con el residuo de histidinahistindina, 1 enlace con el residuo de glutamina y 1 enlace con el residuo de ácido glutámico.

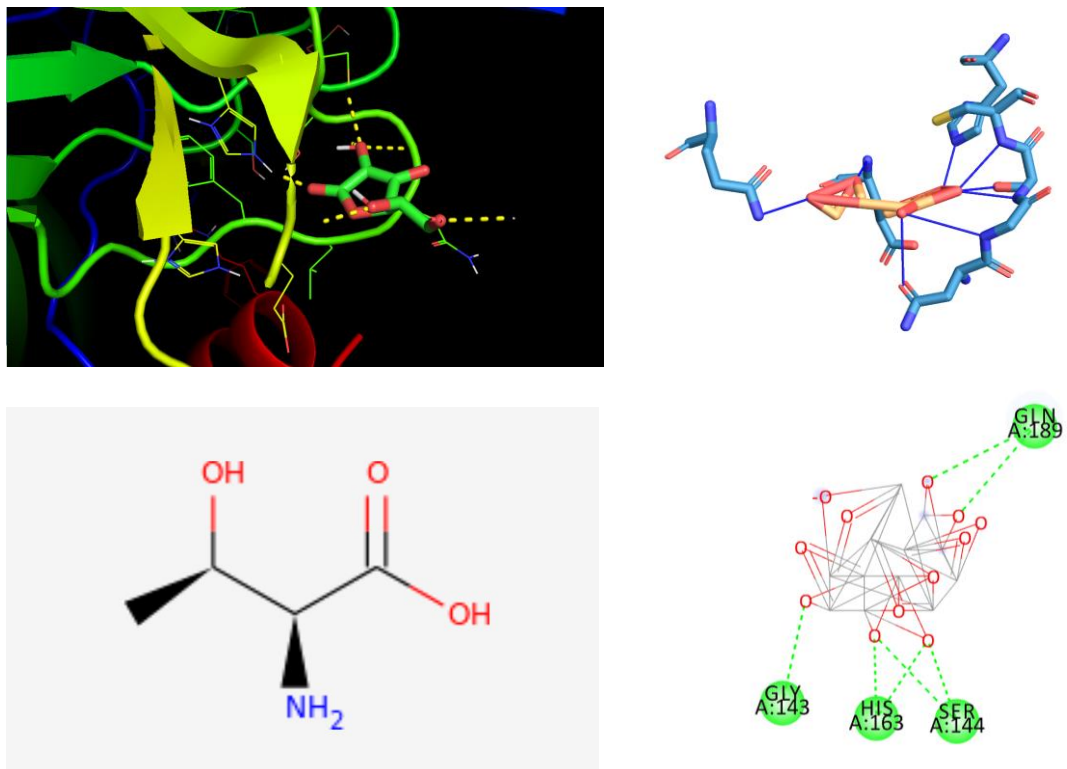


Figura 10: Visualización del docking de Metionina y 3CL proteasa en PyMol (3D), Protein Ligand Interaction profiler (3D), pkCSM y BIOVIA Discovery Studio (2D)

Resulta interesante la posibilidad de existencia de Inhibidores multitarget. Entre los 10 mejores resultados de los virtual screening para cada proteína, se encontró que había ligandos que coincidían. Esto amplía la opción de la utilización de un compuesto a un enfoque multitarget en el que un compuesto puede modular la respuesta farmacológica de dos o más dianas biológicas⁷⁵, en este caso las dos proteínas estudiadas.

Referencia Ligando	Nombre Ligando	6vsb Affinity (kcal/mol) ²	7jkv Affinity (kcal/mol) ²
DB06748.pdbqt	Ginsenoside C	-13,40	-11,70
DB00156.pdbqt	Threonine	-13,00	-12,10
DB01065.pdbqt	Melatonin	-9,50	-10,50
DB01322.pdbqt	Kava	-9,20	-9,50

Tabla 8: Posibles nutraceuticos que pueden actuar como inhibidores multitarget

Tal y como ocurrió con el compuesto anterior, como la treonina obtuvo la primera posición entre los resultados de la 3CL proteasa y el segundo mejor resultado en el caso de la spike glycoprotein, se estudió sus modos de unión en más detalle, mediante la generación de diagramas de interacción ligando-proteína 2D utilizando LigPlot⁺⁷¹.

Interacción de treonina y 3CL proteasa

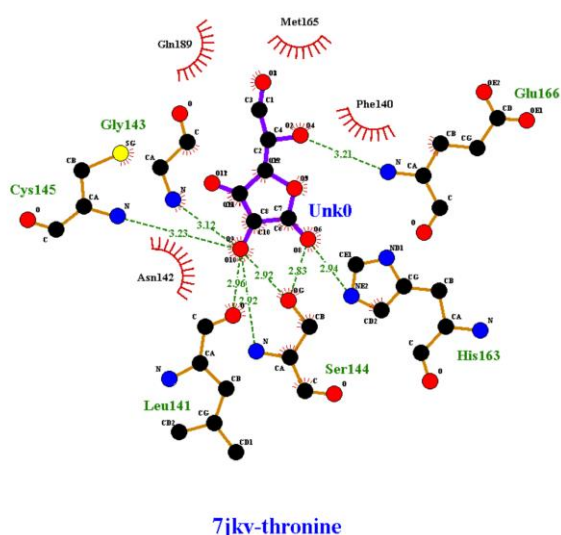


Figura 11: Interacción Treonina y 3CL proteasa

Interacción treonina y spike glycoprotein

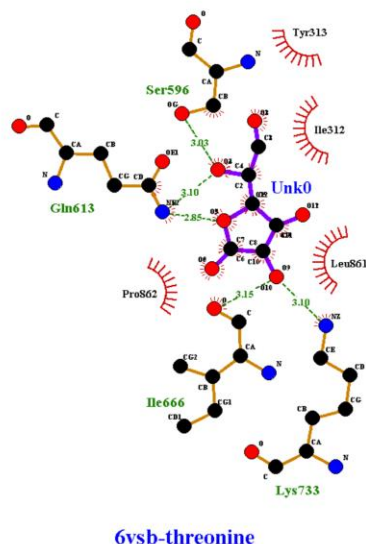


Figura 12: Interacción Treonina y spike glycoprotein

3.5. Análisis de los mejores resultados

Análisis ADMET

El estudio de Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad (ADMET) es un proceso que se ha incorporado en el descubrimiento de fármacos y permite evitar fallos en etapas tardías debidas a farmacocinética pobre y toxicidad⁷⁶. Dicho estudio in silico ofrece grandes ventajas en el desarrollo de fármacos. Por ello, se aplicó dicho estudio a los 2 nutraceuticos que presentaron los mejores resultados.

Ginsenosido C

Absorción: el compuesto demostró absorción baja en general, ya que el valor de permeabilidad Caco-2 fue inferior a 0.9, la absorción intestinal fue de 0, mostró la habilidad de ser transportado pro Pgp y demostró permeabilidad en la piel menor a -2,5.

Distribución: El valor de distribución de volumen (VDss) es baja, la fracción no unida en el plasma es 0,377, la permeabilidad BBB es menor a -1 por lo que la molécula se distribuye pobremente en el cerebro y la permeabilidad CNS es menor a -3 por lo que no penetran el SNC.

Metabolismo: no muestra que la molécula sea un inhibidor del citocromo P450 y tampoco es propensa a ser metabolizada por P450.

Excreción: la molécula es propensa a ser un sustrato OCT2 renal y la excreción total es de 0,536.

Toxicidad: la molécula no tiene posibilidad de ser un inhibidor de Herg I pero sí de II. De acuerdo con estos resultados no causa la sensibilización de la piel, sin embargo, según PubChem es irritante. No causa hepatotoxicidad. La dosis máxima tolerada en humanos es inferior a 0,477 por lo que es baja. Según el test AMES no es mutagénica. Según el test Minnow de toxicidad no causa toxicidad aguda.

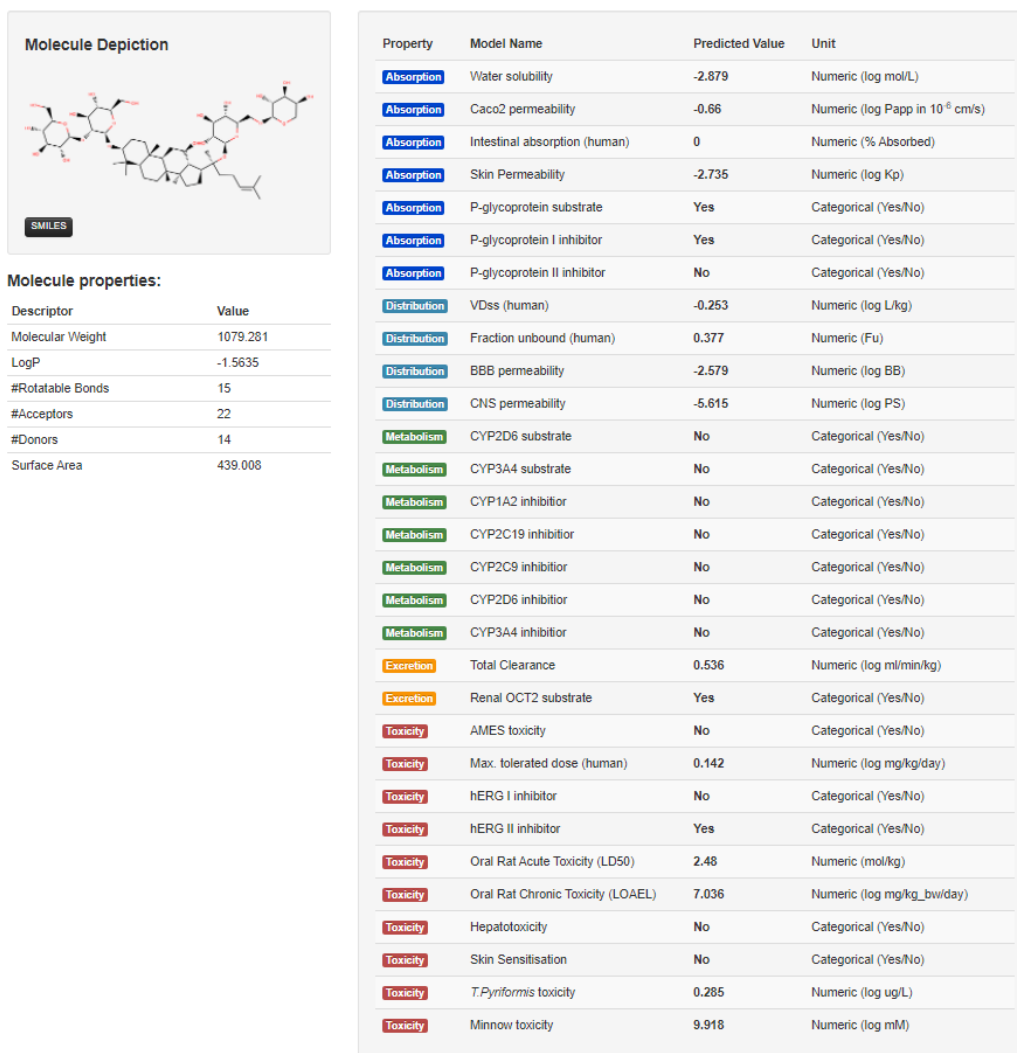


Figura 13. Resultados test ADMET Ginsenosido C. Imagen recuperada de <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml>

Treonina

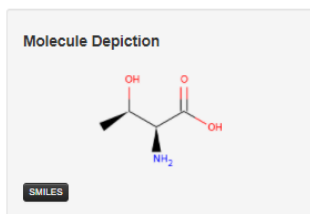
Absorción: el compuesto demostró buena absorción, ya que el valor de permeabilidad Caco-2 fue superior a 0.9, la absorción intestinal fue mayor a un 30 %, no mostró la habilidad de ser transportado por Pgp. No obstante, demostró permeabilidad en la piel menor a -2,5.

Distribución: la distribución de volumen VDss es baja porque es menor a -0,15, la fracción sin unir en el plasma es 0,731, la permeabilidad BBB muestra que esta cerca de ser pobremente distribuido al cerebro y la permeabilidad CNS es menor a -3 por lo que no es capaz de penetrar el SNC.

Metabolismo: no muestra que la molécula sea un inhibidor del citocromo P450 y si que es propensa a ser metabolizada por P450.

Excreción: la molécula no es propensa a ser un sustrato OCT2 renal y la excreción total es de 0,428.

Toxicidad: la molécula no tiene posibilidad de ser un inhibidor de Herg I ni II. De acuerdo con estos resultados no causa la sensibilización de la piel. No causa hepatotoxicidad. La dosis máxima tolerada en humanos es superior a 0,477 por lo que es alta. Según el test AMES no es mutagénica. Según el test Minnow de toxicidad no causa toxicidad aguda.



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	119.12
LogP	-1.2209
#Rotatable Bonds	2
#Acceptors	3
#Donors	3
Surface Area	46.924

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-0.87	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.554	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	69.468	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.85	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.732	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-0.911	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-4.228	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.428	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	2.23	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	1.745	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.904	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T. Pyriformis</i> toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnov toxicity	3.399	Numeric (log mM)

Figura 14. Resultados test ADMET Treonina. Imagen recuperada de <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsn>

4. Conclusiones

Estamos viviendo una crisis sanitaria mundial causada por el virus SARS-CoV-2, que es el responsable de la pandemia por COVID-19. Hasta la fecha no hay un consenso sobre el tratamiento y comienzan a autorizarse las primeras vacunas, no obstante, hacen falta formas alternativas de combatir el virus. Por lo tanto, en el presente trabajo se hizo *screening virtual* mediante *docking molecular* de una librería de nutraceuticos, con el principal objetivo de obtener posibles principios activos candidatos a tratamiento para la enfermedad causada por el virus.

Por lo tanto, la spike glycoprotein y la 3CL proteasa pueden ser targets interesantes para la inhibición del virus. Inhibir la primera de la primera de ellas, podría evitar la unión entre la proteína y la ACE2 humana, evitando así la etapa inicial de fusión del SARS-CoV-2 y las células humanas. La segunda opción podría inhibir la replicación del virus.

Los resultados de AutoDock Vina resultaron ser más fiables ya que permite ajustar el tamaño de celda y DockThor no.

Tanto la Treonina como el Ginsenosido C mostraron los mejores resultados, además, de brindar la posibilidad de ser utilizados como compuestos multitarget dados los buenos resultados en ambas proteínas.

Los objetivos para el Trabajo en general han sido cumplidos satisfactoriamente. Sin embargo, hubo un problema técnico, que ralentizó alguna fase del proyecto.

La planificación del proyecto se ha seguido de acuerdo con los plazos establecidos casi en la totalidad del Trabajo. No obstante, los problemas técnicos que surgieron porque el procesador del ordenador dejase de funcionar, hicieron que algunos hitos de la planificación se retrasasen.

A partir de los nutraceuticos obtenidos en el trabajo, podrían llevarse a cabo estudios experimentales *in vivo* para evaluar la viabilidad de estos como antivirales frente al SARS-CoV-2.

5. Glosario

- Virtual screening: cribado virtual que es utilizado para determinar a partir de una librería de ligandos cuáles se unen mejor al receptor.
- Docking molecular: acoplamiento molecular que es una técnica computacional empleada para predecir las características de unión entre dos moléculas.
- Decoy: señuelos, moléculas que se asumen como inactivas, que funcionan como falsos positivos conocidos para la validación evaluación del screening virtual.
- Blind docking: acoplamiento molecular utilizando toda la estructura de la proteína sin determinar un sitio de unión específico.
- Specific site docking: acoplamiento molecular empleando un sitio de unión específico.
- Target: aquellas proteínas del SARS-CoV-2 a la que se dirigen o unen los ligandos, resultando en un cambio en su comportamiento o función.
- Ligando: molécula (en este caso nutraceutico) que forma un complejo con la proteína.

6. Bibliografía

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
2. Gautam S, Hens L. COVID-19: impact by and on the environment, health and economy. *Environ Dev Sustain*. 2020;22(6):4953-4954. doi:10.1007/s10668-020-00818-7
3. Nicola M, Alsaifi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg*. 2020;78:185-193. doi:10.1016/j.ijssu.2020.04.018
4. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Accessed December 31, 2020. <https://covid19.who.int/>
5. Coronavirus Update (Live): 83,205,900 Cases and 1,815,257 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic - Worldometer. Accessed December 31, 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
6. World Covid-19 tracker: Latest cases and deaths by country. Accessed February 2, 2021. <https://edition.cnn.com/interactive/2020/health/coronavirus-maps-and-cases/>
7. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902
8. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 2020;181(4):914-921.e10. doi:10.1016/j.cell.2020.04.011
9. Mishra D, Mishra A, Chaturvedi VK, Singh MP. An overview of COVID-19 with an emphasis on computational approach for its preventive intervention. *3 Biotech*. 2020;10(10):435. doi:10.1007/s13205-020-02425-9
10. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-971. doi:10.1056/NEJMc2001468
11. World Health Organization. Weekly Operational Update on COVID-19. 2020;(September):1-12.
12. Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020;48(2):155-163. doi:10.1007/s15010-020-01401-y
13. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2012;579. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

14. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
15. Oviedo-Trespalacios OI, Cortes-Ramirez JI. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. doi:10.11606/s1518-8787.2020054002481
16. Jain N, Choudhury A, Sharma J, Kumar V, De D, Tiwari R. A review of novel coronavirus infection (Coronavirus Disease-19). *Glob J Transfus Med.* 2020;5(1):22. doi:10.4103/gjtm.gjtm_24_20
17. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
18. Kupferschmidt K. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. *Science (80-).* Published online March 22, 2020. doi:10.1126/science.abb8497
19. CHMP. Dexamethasone_COVID19 - EMEA-H-A-5(3)-1500. doi:10.1101/2020.06.22.20137273v1
20. Veklury | European Medicines Agency. Accessed December 31, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
21. Comirnaty | European Medicines Agency. Accessed December 31, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
22. COVID-19 Vaccine Moderna: Pending EC decision | European Medicines Agency. Accessed January 13, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-moderna>
23. Callaway E. What Pfizer's landmark COVID vaccine results mean for the pandemic. *Nature.* Published online November 9, 2020. doi:10.1038/d41586-020-03166-8
24. Mullard A. How COVID vaccines are being divvied up around the world. *Nature.* Published online November 30, 2020. doi:10.1038/d41586-020-03370-6
25. La sostenibilidad de la vacunación y los movimientos antivacunas en tiempos del nuevo coronavirus. Accessed December 31, 2020. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662020000500003
26. CHMP. *Comirnaty, INN-COVID-19 MRNA Vaccine (Nucleoside-Modified).*
27. Moderna TX, Inc. *FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS).* Accessed January 1, 2021. www.modernatx.com/covid19vaccine-
28. Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(2):162-192. doi:10.1111/cei.13517
29. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco. Accessed October 12, 2020. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-fases-de-desarrollo-de-un-nuevo-farmaco>
30. Ahsan W, Javed S, Al Bratty M, Alhazmi HA, Najmi A. Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached? *Drug Discov Ther.*

- 2020;14(2):67-72. doi:10.5582/ddt.2020.03008
31. Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educ Quim.* 2017;28(1):51-58. doi:10.1016/j.eq.2016.06.002
 32. Lang KL, Almeida E, De Oliveira M. Drug Repositioning: Concept, Classification, Methodology, and Importance in Rare/Orphans and Neglected Diseases ARTICLE INFO ABSTRACT. *J Appl Pharm Sci.* 2018;8(08):157-165. doi:10.7324/JAPS.2018.8822
 33. Research and development | European Medicines Agency. Accessed October 12, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development>
 34. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(8):673-683. doi:10.1038/nrd1468
 35. (PDF) A Review on Molecular Docking: Novel Tool for Drug Discovery. Accessed October 11, 2020. https://www.researchgate.net/publication/308529147_A_Review_on_Molecular_Docking_Novel_Tool_for_Drug_Discovery
 36. Lengauer T, Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr Opin Struct Biol.* 1996;6(3):402-406. doi:10.1016/S0959-440X(96)80061-3
 37. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4(6):1011-1033. doi:10.3390/v4061011
 38. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3(1):237-261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301
 39. Enjuanes L, Almazán F, Sola I, Zuñiga S. Biochemical Aspects of Coronavirus Replication and Virus-Host Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2006;60(1):211-230. doi:10.1146/annurev.micro.60.080805.142157
 40. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(6):439-450. doi:10.1038/nrmicro2147
 41. Needle D, Lountos GT, Waugh DS. Structures of the Middle East respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease reveal insights into substrate specificity. *Acta Crystallogr Sect D Biol Crystallogr.* 2015;71(Pt 5):1102-1111. doi:10.1107/S1399004715003521
 42. Hilgenfeld R. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *FEBS J.* 2014;281(18):4085-4096. doi:10.1111/febs.12936
 43. Wu A, Wang Y, Zeng C, et al. Prediction and biochemical analysis of putative cleavage sites of the 3C-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virus Res.* 2015;208:56-65. doi:10.1016/j.virusres.2015.05.018

44. Estrada E. Topological analysis of SARS CoV-2 main protease. *Chaos*. 2020;30(6):061102. doi:10.1063/5.0013029
45. He J, Hu L, Huang X, et al. Potential of coronavirus 3C-like protease inhibitors for the development of new anti-SARS-CoV-2 drugs: Insights from structures of protease and inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106055. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106055
46. Hall DC, Ji HF. A search for medications to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101646. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101646
47. Chauhan B, Kumar G, Kalam N, Ansari SH. Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review. *J Adv Pharm Technol Res*. 2013;4(1):4-8. doi:10.4103/2231-4040.107494
48. DeFelice SL. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends Food Sci Technol*. 1995;6(2):59-61. doi:10.1016/S0924-2244(00)88944-X
49. De Revisión A, Prieto-Martínez FD, Arciniega M, Medina-Franco JL. Molecular docking: current advances and challenges-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). TIP Revista Especializada en Ciencias. *TIP RevEspCiencQuímBiol*. 2018;21(1):65-87. doi:10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143
50. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80-)*. 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.aax0902
51. RCSB PDB - 6VSB: Prefusion 2019-nCoV spike glycoprotein with a single receptor-binding domain up. Accessed January 1, 2021. <https://www.rcsb.org/structure/6VSB>
52. RCSB PDB - 7JKV: Crystal Structure of SARS-CoV-2 main protease in complex with an inhibitor GRL-2420. Accessed January 1, 2021. <https://www.rcsb.org/structure/7JKV>
53. Elokely KM, Doerksen RJ. Docking challenge: Protein sampling and molecular docking performance. *J Chem Inf Model*. 2013;53(8):1934-1945. doi:10.1021/ci400040d
54. De Magalhães CS, Almeida DM, Barbosa HJC, Dardenne LE. A dynamic niching genetic algorithm strategy for docking highly flexible ligands. *Inf Sci (Ny)*. 2014;289(1):206-224. doi:10.1016/j.ins.2014.08.002
55. Maia EHB, Medaglia LR, Da Silva AM, Taranto AG. Molecular Architect: A User-Friendly Workflow for Virtual Screening. *ACS Omega*. 2020;5(12):6628-6640. doi:10.1021/acsomega.9b04403
56. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key topics in molecular docking for drug design. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4574. doi:10.3390/ijms20184574
57. AutoDock Vina - molecular docking and virtual screening program. Accessed January 2, 2021. <http://vina.scripps.edu/>

58. Gaillard T. Evaluation of AutoDock and AutoDock Vina on the CASF-2013 Benchmark. *J Chem Inf Model.* 2018;58(8):1697-1706. doi:10.1021/acs.jcim.8b00312
59. Wang Z, Sun H, Yao X, et al. Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: The prediction accuracy of sampling power and scoring power. *Phys Chem Chem Phys.* 2016;18(18):12964-12975. doi:10.1039/c6cp01555g
60. Hopkins E, Sharma S. Physiology , Acid Base Balance. Published online September 14, 2018:2-7. Accessed October 13, 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=29939584
61. (No Title). Accessed January 1, 2021. https://dockthor.lncc.br/v2/tutorials/Tutorial1_1HPV.pdf
62. Zhang W, Bell EW, Yin M, Zhang Y. EDock: Blind protein-ligand docking by replica-exchange monte carlo simulation. *J Cheminform.* 2020;12(1):37. doi:10.1186/s13321-020-00440-9
63. How to perform docking in a specific binding site using AutoDock Vina? - Bioinformatics Review. Accessed January 3, 2021. <https://bioinformaticsreview.com/20161214/how-to-perform-docking-in-a-specific-binding-site-using-autodock-vina/>
64. How to perform virtual screening using Autodock Vina? - Bioinformatics Review. Accessed January 2, 2021. <https://bioinformaticsreview.com/20200410/how-to-perform-virtual-screening-using-autodock-vina/>
65. *Tutorial 1.*; 2020. Accessed January 1, 2021. www.dockthor.lncc.br
66. Liu X yi, Hwang E, Park B, Ngo HTT, Xiao Y kun, Yi TH. Ginsenoside C-Mx Isolated from Notoginseng Stem-leaf Ginsenosides Attenuates Ultraviolet B-mediated Photoaging in Human Dermal Fibroblasts. *Photochem Photobiol.* 2018;94(5):1040-1048. doi:10.1111/php.12940
67. Liu X yi, Xiao YK, Hwang E, Haeng JJ, Yi TH. Antiphotaging and Antimelanogenesis Properties of Ginsenoside C-Y, a Ginsenoside Rb2 Metabolite from American Ginseng PDD-ginsenoside. *Photochem Photobiol.* 2019;95(6):1412-1423. doi:10.1111/php.13116
68. Garg S, Anand A, Lamba Y, Roy A. Molecular docking analysis of selected phytochemicals against SARS-CoV-2 Mpro receptor. *Vegetos.* 2020;33(4):766-781. doi:10.1007/s42535-020-00162-1
69. Ginsenoside-Rb2 and 20(S)-Ginsenoside-Rg3 from Korean Red Ginseng Prevent Rotavirus Infection in Newborn Mice - PubMed. Accessed January 27, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316736/>
70. Kang S, Im K, Kim G, Min H. Antiviral activity of 20(R)-ginsenoside Rh2 against murine gammaherpesvirus. *J Ginseng Res.* 2017;41(4):496-502. doi:10.1016/j.jgr.2016.08.010
71. LigPlot+ home page. Accessed January 29, 2021. <https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LigPlus/>

72. Zeng X, Wu G, Li D. *Specific Roles of Threonine in Intestinal Mucosal Integrity and Barrier Function.*; 2011. Accessed January 5, 2021. <https://www.researchgate.net/publication/51174299>
73. Chen YP, Cheng YF, Li XH, et al. Effects of threonine supplementation on the growth performance, immunity, oxidative status, intestinal integrity, and barrier function of broilers at the early age. *Poult Sci.* 2017;96(2):405-413. doi:10.3382/ps/pew240
74. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2294-2297. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.020
75. Morphy R, Rankovic Z. Design of Multitarget Ligands. In: *Lead Generation Approaches in Drug Discovery.* John Wiley & Sons, Inc.; 2010:141-164. doi:10.1002/9780470584170.ch5
76. Ghosh J, Lawless MS, Waldman M, Gombar V, Fraczekiewicz R. Modeling ADMET. In: *Methods in Molecular Biology.* Vol 1425. Humana Press Inc.; 2016:63-83. doi:10.1007/978-1-4939-3609-0_4

7. Anexos

Anexo I. Resultados completos del screening virtual con AutoDock Vina

Resultados completos del screening virtual con AutoDock Vina para la proteína 6bsv

nº	Referencia Ligando	Affinity (kcal/mol) ²	distr from best mode rmsd l.b.	distr from best mode rmsd u.b.
1	DB06748.pdbqt	-13,40	0,00	0,00
2	DB00156.pdbqt	-13,00	0,00	0,00
3	DB06750.pdbqt	-9,80	0,00	0,00
4	DB00171.pdbqt	-9,60	0,00	0,00
5	DB00627.pdbqt	-9,50	0,00	0,00
6	DB01065.pdbqt	-9,50	0,00	0,00
7	DB00173.pdbqt	-9,40	0,00	0,00
8	DB00172.pdbqt	-9,30	0,00	0,00
9	DB00117.pdbqt	-9,20	0,00	0,00
10	DB00122.pdbqt	-9,20	0,00	0,00
11	DB01322.pdbqt	-9,20	0,00	0,00
12	DB00174.pdbqt	-9,10	0,00	0,00
13	DB00755.pdbqt	-9,10	0,00	0,00
14	DB08887.pdbqt	-9,10	0,00	0,00
15	DB11220.pdbqt	-9,10	0,00	0,00
16	DB00119.pdbqt	-9,00	0,00	0,00
17	DB00137.pdbqt	-9,00	0,00	0,00
18	DB00134.pdbqt	-8,90	0,00	0,00
19	DB00118.pdbqt	-8,80	0,00	0,00
20	DB00125.pdbqt	-8,80	0,00	0,00
21	DB00128.pdbqt	-8,60	0,00	0,00
22	DB00168.pdbqt	-8,60	0,00	0,00
23	DB00170.pdbqt	-8,60	0,00	0,00
24	DB00116.pdbqt	-8,50	0,00	0,00
25	DB00157.pdbqt	-8,50	0,00	0,00
26	DB00114.pdbqt	-8,40	0,00	0,00
27	DB00129.pdbqt	-8,40	0,00	0,00
28	ZINC00626136.pdbqt	-8,40	0,00	0,00
29	DB00132.pdbqt	-8,30	0,00	0,00
30	DB00121.pdbqt	-8,20	0,00	0,00
31	DB00126.pdbqt	-8,20	0,00	0,00
32	DB00130.pdbqt	-8,20	0,00	0,00
33	DB00131.pdbqt	-8,20	0,00	0,00
34	DB00154.pdbqt	-8,20	0,00	0,00
35	DB06749.pdbqt	-8,20	0,00	0,00
36	DB14486.pdbqt	-8,20	0,00	0,00
37	DB00123.pdbqt	-8,10	0,00	0,00
38	DB00133.pdbqt	-8,10	0,00	0,00
39	DB00144.pdbqt	-8,10	0,00	0,00
40	DB00159.pdbqt	-8,10	0,00	0,00

41	DB06747.pdbqt	-8,10	0,00	0,00
42	ZINC00594984.pdbqt	-8,10	0,00	0,00
43	DB00135.pdbqt	-8,00	0,00	0,00
44	DB00142.pdbqt	-8,00	0,00	0,00
45	DB01992.pdbqt	-8,00	0,00	0,00
46	DB00127.pdbqt	-7,90	0,00	0,00
47	DB00140.pdbqt	-7,80	0,00	0,00
48	ZINC00592441.pdbqt	-7,80	0,00	0,00
49	DB00155.pdbqt	-7,60	0,00	0,00
50	DB00151.pdbqt	-7,50	0,00	0,00
51	DB00138.pdbqt	-7,40	0,00	0,00
52	DB00152.pdbqt	-7,40	0,00	0,00
53	DB00162.pdbqt	-7,30	0,00	0,00
54	DB00166.pdbqt	-7,30	0,00	0,00
55	DB00120.pdbqt	-7,20	0,00	0,00
56	DB06756.pdbqt	-7,10	0,00	0,00
57	DB00149.pdbqt	-7,00	0,00	0,00
58	DB06755.pdbqt	-7,00	0,00	0,00
59	DB08839.pdbqt	-6,90	0,00	0,00
60	DB04789.pdbqt	-6,60	0,00	0,00
61	ZINC00626142.pdbqt	-6,60	0,00	0,00
62	DB14002.pdbqt	-6,50	0,00	0,00
63	DB01708.pdbqt	-6,20	0,00	0,00
64	DB00143.pdbqt	-6,10	0,00	0,00
65	ZINC00625916.pdbqt	-6,10	0,00	0,00
66	DB00160.pdbqt	-6,00	0,00	0,00
67	DB00139.pdbqt	-5,90	0,00	0,00
68	DB14484.pdbqt	-5,90	0,00	0,00
69	DB14650.pdbqt	-5,90	0,00	0,00
70	DB03852.pdbqt	-5,80	0,00	0,00
71	DB14485.pdbqt	-5,80	0,00	0,00
72	ZINC00625974.pdbqt	-5,80	0,00	0,00
73	DB00145.pdbqt	-5,70	0,00	0,00
74	DB00153.pdbqt	-5,70	0,00	0,00
75	DB02959.pdbqt	-5,70	0,00	0,00
76	DB14483.pdbqt	-5,70	0,00	0,00
77	DB00146.pdbqt	-5,50	0,00	0,00
78	DB00161.pdbqt	-5,40	0,00	0,00
79	DB06744.pdbqt	-5,40	0,00	0,00
80	DB08845.pdbqt	-5,40	0,00	0,00
81	DB00167.pdbqt	-5,30	0,00	0,00
82	DB00169.pdbqt	-5,30	0,00	0,00
83	DB06743.pdbqt	-5,30	0,00	0,00
84	DB01956.pdbqt	-5,20	0,00	0,00
85	DB09270.pdbqt	-5,20	0,00	0,00
86	DB14006.pdbqt	-5,20	0,00	0,00
87	DB14514.pdbqt	-5,20	0,00	0,00
88	DB14732.pdbqt	-5,20	0,00	0,00
89	DB01436.pdbqt	-5,10	0,00	0,00
90	DB13191.pdbqt	-5,10	0,00	0,00
91	DB14515.pdbqt	-5,10	0,00	0,00
92	DB00165.pdbqt	-5,00	0,00	0,00
93	DB00147.pdbqt	-4,90	0,00	0,00
94	DB06745.pdbqt	-4,90	0,00	0,00
95	DB14482.pdbqt	-4,90	0,00	0,00
96	DB00150.pdbqt	-4,80	0,00	0,00
97	DB14043.pdbqt	-4,80	0,00	0,00
98	ZINC00626080.pdbqt	-4,80	0,00	0,00
99	DB04272.pdbqt	-4,70	0,00	0,00
100	ZINC00626077.pdbqt	-4,70	0,00	0,00
101	DB06746.pdbqt	-4,60	0,00	0,00
102	DB08841.pdbqt	-4,60	0,00	0,00
103	DB14001.pdbqt	-4,60	0,00	0,00
104	ZINC00626144.pdbqt	-4,50	0,00	0,00
105	DB00141.pdbqt	-4,10	0,00	0,00
106	ZINC00624649.pdbqt	-4,10	0,00	0,00
107	DB00163.pdbqt	-4,00	0,00	0,00
108	ZINC00590563.pdbqt	-3,90	0,00	0,00
109	ZINC00626133.pdbqt	-3,90	0,00	0,00
110	DB01783.pdbqt	-3,70	0,00	0,00
111	DB01892.pdbqt	-3,70	0,00	0,00
112	DB00158.pdbqt	-3,40	0,00	0,00

Resultados completos del screening virtual con AutoDock Vina para la proteína 7jkv

nº	Referencia Ligando	Affinity (kcal/mol) ²	distr from best mode rmsd l.b.	distr from best mode rmsd u.b.
1	DB00156.pdbqt	-12,1	0,00	0,00
2	DB06748.pdbqt	-11,7	0,00	0,00
3	DB01065.pdbqt	-10,5	0,00	0,00
4	DB00755.pdbqt	-10	0,00	0,00
5	DB01322.pdbqt	-9,5	0,00	0,00
6	DB00132.pdbqt	-9,1	0,00	0,00
7	DB00135.pdbqt	-9,1	0,00	0,00
8	DB00129.pdbqt	-9	0,00	0,00
9	DB00133.pdbqt	-9	0,00	0,00
10	DB00117.pdbqt	-8,9	0,00	0,00
11	DB00131.pdbqt	-8,9	0,00	0,00
12	DB00173.pdbqt	-8,9	0,00	0,00
13	DB00627.pdbqt	-8,9	0,00	0,00
14	DB00125.pdbqt	-8,8	0,00	0,00
15	DB00127.pdbqt	-8,8	0,00	0,00
16	DB08887.pdbqt	-8,8	0,00	0,00
17	DB00128.pdbqt	-8,6	0,00	0,00
18	DB06750.pdbqt	-8,6	0,00	0,00
19	DB00174.pdbqt	-8,5	0,00	0,00
20	DB00118.pdbqt	-8,4	0,00	0,00
21	DB00171.pdbqt	-8,4	0,00	0,00
22	DB00172.pdbqt	-8,4	0,00	0,00
23	DB01992.pdbqt	-8,4	0,00	0,00
24	DB11220.pdbqt	-8,2	0,00	0,00
25	DB00119.pdbqt	-8,1	0,00	0,00
26	DB00121.pdbqt	-8	0,00	0,00
27	DB00162.pdbqt	-8	0,00	0,00
28	DB00168.pdbqt	-8	0,00	0,00
29	DB00170.pdbqt	-8	0,00	0,00
30	ZINC00626136.pdbqt	-8	0,00	0,00
31	DB00114.pdbqt	-7,90	0,00	0,00
32	DB00130.pdbqt	-7,90	0,00	0,00
33	DB00134.pdbqt	-7,90	0,00	0,00
34	DB00142.pdbqt	-7,90	0,00	0,00
35	DB00154.pdbqt	-7,90	0,00	0,00
36	DB00159.pdbqt	-7,90	0,00	0,00
37	DB06749.pdbqt	-7,90	0,00	0,00
38	DB00120.pdbqt	-7,80	0,00	0,00
39	DB00123.pdbqt	-7,70	0,00	0,00
40	DB00155.pdbqt	-7,70	0,00	0,00

41	DB14486.pdbqt	-7,70	0,00	0,00
42	DB00122.pdbqt	-7,50	0,00	0,00
43	DB00126.pdbqt	-7,50	0,00	0,00
44	DB00137.pdbqt	-7,50	0,00	0,00
45	ZINC00594984.pdbqt	-7,50	0,00	0,00
46	DB00140.pdbqt	-7,40	0,00	0,00
47	DB00157.pdbqt	-7,40	0,00	0,00
48	DB00116.pdbqt	-7,10	0,00	0,00
49	DB00138.pdbqt	-7,10	0,00	0,00
50	DB00151.pdbqt	-7,10	0,00	0,00
51	DB00166.pdbqt	-7,10	0,00	0,00
52	DB06756.pdbqt	-7,10	0,00	0,00
53	DB00144.pdbqt	-7,00	0,00	0,00
54	ZINC00592441.pdbqt	-7,00	0,00	0,00
55	DB06747.pdbqt	-6,90	0,00	0,00
56	DB00149.pdbqt	-6,60	0,00	0,00
57	DB04789.pdbqt	-6,40	0,00	0,00
58	DB14002.pdbqt	-6,30	0,00	0,00
59	DB00152.pdbqt	-6,20	0,00	0,00
60	DB02959.pdbqt	-6,10	0,00	0,00
61	DB08839.pdbqt	-6,10	0,00	0,00
62	ZINC00626142.pdbqt	-6,10	0,00	0,00
63	DB06755.pdbqt	-6,00	0,00	0,00
64	DB14484.pdbqt	-6,00	0,00	0,00
65	DB00153.pdbqt	-5,90	0,00	0,00
66	DB00146.pdbqt	-5,70	0,00	0,00
67	DB14650.pdbqt	-5,70	0,00	0,00
68	DB00143.pdbqt	-5,60	0,00	0,00
69	ZINC00625916.pdbqt	-5,60	0,00	0,00
70	DB00160.pdbqt	-5,40	0,00	0,00
71	DB03852.pdbqt	-5,40	0,00	0,00
72	DB14483.pdbqt	-5,40	0,00	0,00
73	ZINC00625974.pdbqt	-5,40	0,00	0,00
74	DB00139.pdbqt	-5,30	0,00	0,00
75	DB01708.pdbqt	-5,30	0,00	0,00
76	DB08845.pdbqt	-5,30	0,00	0,00
77	DB00145.pdbqt	-5,20	0,00	0,00
78	DB00167.pdbqt	-5,20	0,00	0,00
79	DB14482.pdbqt	-5,20	0,00	0,00
80	DB14485.pdbqt	-5,10	0,00	0,00
81	DB14515.pdbqt	-5,10	0,00	0,00
82	DB14732.pdbqt	-5,10	0,00	0,00
83	DB00161.pdbqt	-5,00	0,00	0,00
84	DB01436.pdbqt	-5,00	0,00	0,00
85	DB01956.pdbqt	-5,00	0,00	0,00
86	DB06743.pdbqt	-5,00	0,00	0,00
87	DB09270.pdbqt	-5,00	0,00	0,00
88	DB00150.pdbqt	-4,90	0,00	0,00
89	DB14514.pdbqt	-4,90	0,00	0,00
90	DB00169.pdbqt	-4,80	0,00	0,00

91	DB04272.pdbqt	-4,80	0,00	0,00
92	DB14043.pdbqt	-4,80	0,00	0,00
93	DB06746.pdbqt	-4,70	0,00	0,00
94	DB13191.pdbqt	-4,70	0,00	0,00
95	DB14006.pdbqt	-4,70	0,00	0,00
96	ZINC00626080.pdbqt	-4,70	0,00	0,00
97	ZINC00590563.pdbqt	-4,60	0,00	0,00
98	ZINC00626144.pdbqt	-4,60	0,00	0,00
99	DB00147.pdbqt	-4,50	0,00	0,00
100	DB00165.pdbqt	-4,50	0,00	0,00
101	DB06745.pdbqt	-4,50	0,00	0,00
102	ZINC00624649.pdbqt	-4,50	0,00	0,00
103	ZINC00626077.pdbqt	-4,40	0,00	0,00
104	DB06744.pdbqt	-4,30	0,00	0,00
105	DB08841.pdbqt	-4,30	0,00	0,00
106	DB14001.pdbqt	-4,20	0,00	0,00
107	DB01783.pdbqt	-4,10	0,00	0,00
108	DB00141.pdbqt	-3,80	0,00	0,00
109	DB00163.pdbqt	-3,80	0,00	0,00
110	ZINC00626133.pdbqt	-3,70	0,00	0,00
111	DB01892.pdbqt	-3,50	0,00	0,00
112	DB00158.pdbqt	-3,30	0,00	0,00

Anexo II. Resultados completos del screening virtual con DockThor

Resultados completos del screening virtual con DockThor para la proteína 6vsb

nº	Name	Score	T. Energy	I. Energy	vdW Energy	Electrostatic Energy	RMSD
1	ligand_e8d0a6522e_1	-5.826	-30.598	-30.637	8.615	-39.252	0.000
2	ligand_cb22c27d14_1	-5.921	-37.175	-34.446	3.052	-37.498	0.000
3	ligand_da916ecaeb_1	-5.936	-11.074	-21.876	-3.225	-18.651	0.000
4	ligand_66b98bf83f_1	-5.960	-52.564	-30.605	-4.324	-26.281	0.000
5	ligand_fb7a984116_1	-5.968	0.146	-17.994	-5.394	-12.600	0.000
6	ligand_2f91c9f49e_1	-5.970	-26.690	-31.561	4.661	-36.222	0.000
7	ligand_c2461d34e4_1	-5.984	-36.741	-54.509	3.086	-57.595	0.000
8	ligand_7cf4c70c6d_1	-6.002	-26.288	-29.774	6.614	-36.388	0.000
9	ligand_775a8ef402_1	-6.024	-49.491	-29.357	1.740	-31.097	0.000
10	ligand_7d2fa34256_1	-6.072	-37.814	-30.364	3.383	-33.747	0.000
11	ligand_248f6efbe3_1	-6.086	-47.094	-47.452	7.822	-55.274	0.000
12	ligand_6c028dcf07_1	-6.088	-37.045	-32.282	1.778	-34.060	0.000
13	ligand_2e7bd58923_1	-6.088	0.025	-18.203	-6.420	-11.783	0.000
14	ligand_1af722a13b_1	-6.126	-19.221	-40.499	1.619	-42.118	0.000
15	ligand_e214bf589_1	-6.128	-22.177	-28.443	0.503	-28.946	0.000
16	ligand_4054f3_1	-6.132	-7.850	-24.103	-4.049	-20.054	0.000
17	ligand_cefad8c3aa_1	-6.156	-20.332	-40.375	0.392	-40.767	0.000
18	ligand_6de68886_1	-6.163	-73.172	-30.898	-4.083	-26.815	0.000
19	ligand_b8a3279ff8_1	-6.175	-10.103	-23.691	-2.782	-20.909	0.000
20	ligand_d35a7cb79b_1	-6.185	6.712	-67.978	1.852	-69.830	0.000
21	ligand_422b68_1	-6.191	-18.551	-54.712	4.805	-59.517	0.000
22	ligand_5a5374e3f1_1	-6.228	-29.556	-32.970	1.376	-34.346	0.000
23	ligand_5bbd82ecad_1	-6.233	-9.877	-25.157	-3.171	-21.986	0.000
24	ligand_282d349c2f_1	-6.310	40.594	-40.158	-6.016	-34.142	0.000
25	ligand_bc3a2a9ad1_1	-6.323	-19.988	-28.817	-3.795	-25.022	0.000
26	ligand_90a28bec78_1	-6.332	-28.880	-30.090	1.778	-31.868	0.000
27	ligand_5fbcf1d174_1	-6.334	-21.583	-29.592	1.631	-31.223	0.000
28	ligand_46d519105f_1	-6.337	-40.246	-43.165	-0.945	-42.220	0.000
29	ligand_79479da049_1	-6.348	-40.252	-42.318	6.300	-48.618	0.000
30	ligand_df841e13aa_1	-6.377	-62.044	-47.659	-0.563	-47.096	0.000
31	ligand_cfa8b148c2_1	-6.393	-29.796	-31.272	1.611	-32.883	0.000
32	ligand_4521b8229b_1	-6.450	-12.478	-26.374	-8.343	-18.031	0.000
33	ligand_c3bc23276a_1	-6.473	-13.428	-26.524	-7.672	-18.852	0.000
34	ligand_271560b3e0_1	-6.483	-27.250	-32.802	-2.259	-30.543	0.000
35	ligand_7c54cfa115_1	-6.506	-21.086	-38.456	-8.839	-29.617	0.000
36	ligand_3a3dba_1	-6.530	-33.376	-21.126	-7.098	-14.028	0.000
37	ligand_3e0fc7_1	-6.536	-21.029	-40.681	-1.595	-39.086	0.000
38	ligand_b275a64608_1	-6.558	-14.971	-27.490	-7.973	-19.517	0.000
39	ligand_936c4927aa_1	-6.578	4.484	-30.607	-8.345	-22.262	0.000
40	ligand_b4f073f02_1	-6.595	-14.204	-26.855	-8.849	-18.006	0.000

41	ligand_bd8bd13ed6_1	-6.605	-15.035	-27.369	-8.668	-18.701	0.000
42	ligand_3b17dd3e17_1	-6.658	-9.078	-25.676	-2.925	-22.751	0.000
43	ligand_c021284a97_1	-6.666	-15.396	-35.488	-6.415	-29.073	0.000
44	ligand_27eefc1e4e_1	-6.694	-5.143	-28.428	-7.958	-20.470	0.000
45	ligand_041bad33fb_1	-6.723	-9.920	-31.940	0.409	-32.349	0.000
46	ligand_9c0d41a5e0_1	-6.755	-3.285	-32.502	-10.512	-21.990	0.000
47	ligand_858c387c5a_1	-6.828	-48.808	-36.264	-13.281	-22.983	0.000
48	ligand_c0cb6fa_1	-6.834	-8.123	-48.124	-9.177	-38.947	0.000
49	ligand_39e1c55785_1	-6.835	-23.026	-51.301	-13.322	-37.979	0.000
50	ligand_169e297b60_1	-6.868	-0.966	-27.186	-8.989	-18.197	0.000
51	ligand_e4ae8c29f5_1	-6.876	-19.630	-34.573	-8.760	-25.813	0.000
52	ligand_43cf6c697e_1	-6.922	-55.243	-41.864	-12.141	-29.723	0.000
53	ligand_2a194767_1	-6.942	-49.130	-41.755	-14.131	-27.624	0.000
54	ligand_f80f0666b_1	-7.000	-42.003	-46.397	-7.674	-38.723	0.000
55	ligand_2b3918eccc_1	-7.083	-27.354	-35.582	-6.986	-28.596	0.000
56	ligand_441c167057_1	-7.164	9.794	-16.108	-13.018	-3.090	0.000
57	ligand_544aefafb5_1	-7.184	3.351	-66.857	16.062	-82.919	0.000
58	ligand_e0b189bb0f_1	-7.215	-39.772	-51.993	-13.951	-38.042	0.000
59	ligand_7b0116ad_1	-7.221	-15.552	-29.578	-6.136	-23.442	0.000
60	ligand_b522733fe2_1	-7.296	5.838	-21.943	-12.175	-9.768	0.000
61	ligand_f3665f9be4_1	-7.319	-24.437	-42.909	-12.146	-30.763	0.000
62	ligand_a95116400b_1	-7.444	24.779	-25.458	-11.358	-14.100	0.000
63	ligand_94da122ac7_1	-7.456	-28.471	-40.045	-16.445	-23.600	0.000
64	ligand_a0c76939a0_1	-7.460	-25.934	-26.772	-11.414	-15.358	0.000
65	ligand_588d1ff030_1	-7.467	-30.657	-35.881	-22.825	-13.056	0.000
66	ligand_200b283317_1	-7.477	23.457	-37.921	-19.694	-18.227	0.000
67	ligand_543a1bcad3_1	-7.485	27.198	-46.674	-14.016	-32.658	0.000
68	ligand_a46475dc64_1	-7.502	-10.849	-27.567	-17.893	-9.674	0.000
69	ligand_f1cf0ef625_1	-7.511	-22.283	-30.857	-24.232	-6.625	0.000
70	ligand_75b751ec73_1	-7.544	19.076	-35.118	-15.287	-19.831	0.000
71	ligand_d0e1a601f5_1	-7.557	-15.979	-59.442	-9.701	-49.741	0.000
72	ligand_b857c6eaaa_1	-7.595	691.327	340.086	348.899	-8.813	0.000
73	ligand_8a7dac_1	-7.640	19.765	-25.281	-16.886	-8.395	0.000
74	ligand_208a46a75f_1	-7.665	-33.904	-65.697	-12.135	-53.562	0.000
75	ligand_e7ce7981b0_1	-7.709	12.310	-26.892	-15.960	-10.932	0.000

76	ligand_6f479917f1_1	-7.753	26.526	-51.680	-17.438	-34.242	0.000
77	ligand_5950ff01b0_1	-7.787	27.831	-43.762	-25.455	-18.307	0.000
78	ligand_5aac78f62a_1	-7.826	14.209	-26.382	-17.675	-8.707	0.000
79	ligand_71e985b57c_1	-7.931	-35.438	-33.271	-19.959	-13.312	0.000
80	ligand_90a70672cb_1	-8.007	-22.579	-42.692	-20.903	-21.789	0.000
81	ligand_d7c9f7206c_1	-8.046	-37.461	-33.012	-26.429	-6.583	0.000
82	ligand_d8ee234_1	-8.046	-37.461	-33.012	-26.429	-6.583	0.000
83	ligand_4a47ddae33_1	-8.054	-30.397	-65.000	-32.198	-32.802	0.000
84	ligand_3a0d3f46_1	-8.068	18.002	-31.007	-17.222	-13.785	0.000
85	ligand_6ae7dc0_1	-8.131	694.852	268.067	276.405	-8.338	0.000
86	ligand_72c751788_1	-8.171	-31.451	-32.933	-26.263	-6.670	0.000
87	ligand_37e3d7c0_1	-8.180	30.250	-43.154	-23.126	-20.028	0.000
88	ligand_b767bd73b8_1	-8.272	-14.081	-29.872	-28.637	-1.235	0.000
89	ligand_a920537623_1	-8.293	8.236	-24.821	-16.076	-8.745	0.000
90	ligand_981707cbb5_1	-8.301	-33.796	-33.320	-25.089	-8.231	0.000
91	ligand_7fe0651114_1	-8.340	20.014	-26.789	-18.711	-8.078	0.000
92	ligand_13173fcf7d_1	-8.370	-31.327	-34.452	-30.917	-3.535	0.000
93	ligand_92d570e441_1	-8.370	-31.327	-34.452	-30.917	-3.535	0.000
94	ligand_399220c_1	-8.398	-15.369	-32.592	-30.092	-2.500	0.000
95	ligand_92e1c5c30b_1	-8.563	30.965	-29.559	-25.806	-3.753	0.000
96	ligand_65dc4d541a_1	-8.586	-18.034	-32.450	-22.060	-10.390	0.000
97	ligand_888e3e37cb_1	-8.656	28.331	-28.075	-24.874	-3.201	0.000
98	ligand_5f122e1cb6_1	-8.756	29.267	-26.428	-26.194	-0.234	0.000
99	ligand_668e8665c0_1	-8.776	40.855	-33.416	-33.498	0.082	0.000
100	ligand_424a2eae68_1	-8.780	49.235	-35.055	-25.793	-9.262	0.000
101	ligand_e2c4d7d638_1	-8.782	32.103	-28.641	-28.412	-0.229	0.000
102	ligand_8cc19c02ed_1	-8.866	-6.780	-41.143	-36.316	-4.827	0.000
103	ligand_d2deb0bff7_1	-8.878	36.837	-34.683	-24.339	-10.344	0.000
104	ligand_613e951d85_1	-9.100	36.153	-37.953	-29.829	-8.124	0.000
105	ligand_ec3d477654_1	-9.228	708.019	236.447	244.260	-7.813	0.000
106	ligand_4c84a3100d_1	-9.268	31.234	-28.678	-24.519	-4.159	0.000
107	ligand_01ff1e87ef_1	-9.462	70.037	-30.896	-24.528	-6.368	0.000
108	ligand_f8577eb764_1	-10.327	209.378	-3.882	10.204	-14.086	0.000

Mapfile 6vsb

Original ligand file name	Coded ligand name		
DB00114.pdb	ligand_f806f0666b	DB00755.pdb	ligand_75b751ec73
DB00116.pdb	ligand_6f479917f1	DB01065.pdb	ligand_a46475dc64
DB00117.pdb	ligand_90a28bec78	DB01322.pdb	ligand_a0c76939a0
DB00118.pdb	ligand_c0cb6fa	DB01436.pdb	ligand_92e1c5c30b
DB00119.pdb	ligand_1af722a13b	DB01708.pdb	ligand_7fe0651114
DB00120.pdb	ligand_041bad33fb	DB01783.pdb	ligand_7c54cfa115
DB00121.pdb	ligand_2a194767	DB01892.pdb	ligand_01ff1e87ef
DB00122.pdb	ligand_2e7bd58923	DB01956.pdb	ligand_775a8ef402
DB00123.pdb	ligand_cfa8b148c2	DB01992.pdb	ligand_00e1a601f5
DB00125.pdb	ligand_6de68886	DB02959.pdb	ligand_e4ae8c29f5
DB00126.pdb	ligand_b4f073f02	DB03852.pdb	ligand_441c167057
DB00127.pdb	ligand_282d349c2f	DB04272.pdb	ligand_d35a7cb79b
DB00128.pdb	ligand_248f6efbe3	DB04789.pdb	ligand_5950ff01b0
DB00129.pdb	ligand_5a5374e3f1	DB06743.pdb	ligand_a95116400b
DB00130.pdb	ligand_6c028dcf07	DB06744.pdb	ligand_8a7dac
DB00131.pdb	ligand_e0b189bb0f	DB06745.pdb	ligand_5aac78f62a
DB00132.pdb	ligand_94da122ac7	DB06746.pdb	ligand_e7ce7981b0
DB00133.pdb	ligand_2f91c9f49e	DB06747.pdb	ligand_a920537623
DB00134.pdb	ligand_271560b3e0	DB06748.pdb	ligand_b857c6eaaa
DB00135.pdb	ligand_c021284a97	DB06749.pdb	ligand_ec3d477654
DB00136.pdb	ligand_d2deb0bfff	DB06750.pdb	ligand_f8577eb764
DB00137.pdb	ligand_cf709dbda0	DB06755.pdb	ligand_1e39d04
DB00138.pdb	ligand_79479da049	DB06756.pdb	ligand_5bbd82ecad
DB00139.pdb	ligand_c2461d34e4	DB08839.pdb	ligand_7b0116ad
DB00140.pdb	ligand_200b283317	DB08841.pdb	ligand_3b17dd3e17
DB00141.pdb	ligand_936c4927aa	DB08845.pdb	ligand_422b68
DB00142.pdb	ligand_cb22c27d14	DB08887.pdb	ligand_b767bd73b8
DB00143.pdb	ligand_39e1c55785	DB09270.pdb	ligand_6ae7dc0
DB00144.pdb	ligand_43cf6c697e	DB11220.pdb	ligand_399220c
DB00145.pdb	ligand_e8d0a6522e	DB13191.pdb	ligand_df841e13aa
DB00146.pdb	ligand_888e3e37cb	DB14001.pdb	ligand_37e3d7c0
DB00147.pdb	ligand_169e297b60	DB14002.pdb	ligand_668e8665c0
DB00149.pdb	ligand_b8a3279f8	DB14006.pdb	ligand_fb7a984116
DB00150.pdb	ligand_27eefc1e4e	DB14043.pdb	ligand_588d1ff030
DB00151.pdb	ligand_da916ecaeb	DB14482.pdb	ligand_b275a64608
DB00152.pdb	ligand_f1cf0ef625	DB14483.pdb	ligand_4521b8229b
DB00153.pdb	ligand_4c84a3100d	DB14485.pdb	ligand_bd8bd13ed6
DB00154.pdb	ligand_71e985b57c	DB14486.pdb	ligand_c3bc23276a
DB00155.pdb	ligand_66b98bf83f	DB14514.pdb	ligand_46d519105f
DB00156.pdb	ligand_4054f3	DB14515.pdb	ligand_cefad8c3aa
DB00157.pdb	ligand_4a47ddae33	DB14650.pdb	ligand_544aefafb5
DB00158.pdb	ligand_543a1bcd3	DB14732.pdb	ligand_858c387c5a
DB00159.pdb	ligand_90a70672cb	ZINC00590563.pdb	ligand_424a2eae68
DB00160.pdb	ligand_7cf4c70c6d	ZINC00592441.pdb	ligand_8cc19c02ed
DB00161.pdb	ligand_5fbcf1d174	ZINC00594984.pdb	ligand_fac2b8b06d
DB00162.pdb	ligand_3a0d3f46	ZINC00624649.pdb	ligand_613e951d85
DB00163.pdb	ligand_e2c4d7d638	ZINC00625916.pdb	ligand_65dc4d541a
DB00165.pdb	ligand_9c0d41a5e0	ZINC00625974.pdb	ligand_72c751788
DB00166.pdb	ligand_2b3918eccc	ZINC00626077.pdb	ligand_13173fcf7d
DB00167.pdb	ligand_bc3a2a9ad1	ZINC00626080.pdb	ligand_92d570e441
DB00168.pdb	ligand_f3665f9be4	ZINC00626133.pdb	ligand_d8ee234
DB00169.pdb	ligand_5f122e1cb6	ZINC00626136.pdb	ligand_d7c9f7206c
DB00170.pdb	ligand_b522733fe2	ZINC00626142.pdb	ligand_981707cbb5
DB00171.pdb	ligand_208a46a75f		
DB00172.pdb	ligand_e214bf589		
DB00173.pdb	ligand_3a3dba		
DB00174.pdb	ligand_7d2fa34256		
DB00627.pdb	ligand_3e0fc7		

Resultados completos del screening virtual con DockThor para la proteína 7jkv

nº	Name	Score	T. Energy	I. Energy	vdW Energy	Electrostatic Energy	RMSD
1	ligand_6cb98d3124_1	-5.763	-64.049	-49.918	-0.183	-49.735	0.000
2	ligand_e0ffcd_1	-5.887	-21.779	-39.270	5.492	-44.762	0.000
3	ligand_35da7e8d78_1	-5.924	2.536	-16.292	-2.483	-13.809	0.000
4	ligand_702e38aacf_1	-6.027	-52.673	-33.114	2.911	-36.025	0.000
5	ligand_d167bc7e92_1	-6.165	-42.588	-38.579	4.887	-43.466	0.000
6	ligand_b07c439faf_1	-6.167	-2.841	-24.183	-3.492	-20.691	0.000
7	ligand_315f004d9b_1	-6.178	-33.681	-33.770	2.202	-35.972	0.000
8	ligand_9ab8033f17_1	-6.179	39.752	-30.718	-11.018	-19.700	0.000
9	ligand_5308cbbd_1	-6.189	-2.926	-38.552	5.848	-44.400	0.000
10	ligand_40cc49848_1	-6.197	-78.717	-41.535	4.462	-45.997	0.000
11	ligand_746e98e852_1	-6.207	-23.844	-29.969	0.111	-30.080	0.000
12	ligand_c039497d9c_1	-6.212	-10.042	-29.032	-0.062	-28.970	0.000
13	ligand_bc21414255_1	-6.222	-33.663	-38.749	5.970	-44.719	0.000
14	ligand_21d633027f_1	-6.235	-43.902	-40.125	1.035	-41.160	0.000
15	ligand_27c18ce39f_1	-6.235	2.559	-16.031	-8.745	-7.286	0.000
16	ligand_87cb7430f_1	-6.241	25.511	-46.008	-2.918	-43.090	0.000
17	ligand_68fcd3e7cb_1	-6.243	-7.561	-22.549	-4.065	-18.484	0.000
18	ligand_0a65bea2_1	-6.279	-28.483	-31.005	-1.346	-29.659	0.000
19	ligand_a07718b056_1	-6.289	-9.312	-26.604	0.075	-26.679	0.000
20	ligand_22929f_1	-6.308	-28.628	-33.364	1.665	-35.029	0.000
21	ligand_730f4b8758_1	-6.324	-27.618	-34.057	3.889	-37.946	0.000
22	ligand_f0e9c8149a_1	-6.344	-28.027	-32.761	-0.424	-32.337	0.000
23	ligand_ac1f8bcf23_1	-6.381	-39.532	-34.141	-1.769	-32.372	0.000
24	ligand_6c08e2b294_1	-6.391	-20.920	-33.459	-5.198	-28.261	0.000
25	ligand_1add66c97a_1	-6.398	-21.066	-33.718	-5.070	-28.648	0.000
26	ligand_ba5d9ab8_1	-6.410	-19.037	-33.518	-7.235	-26.283	0.000
27	ligand_a3956c56dd_1	-6.411	-19.318	-33.950	-8.175	-25.775	0.000
28	ligand_9f373b4fe_1	-6.414	-20.376	-33.346	-5.230	-28.116	0.000
29	ligand_ff9b886dfc_1	-6.427	-41.355	-37.028	-0.651	-36.377	0.000
30	ligand_c7a5d694c2_1	-6.436	-26.115	-34.414	0.482	-34.896	0.000
31	ligand_f31139c04f_1	-6.441	4.813	-33.154	-7.914	-25.240	0.000
32	ligand_248ab0e92e_1	-6.462	-62.194	-38.923	-1.704	-37.219	0.000
33	ligand_ad177db31d_1	-6.465	-34.331	-39.508	1.447	-40.955	0.000
34	ligand_ef023a2216_1	-6.471	-33.469	-21.218	-8.683	-12.535	0.000
35	ligand_1ec5b9af2e_1	-6.500	-1.972	-30.605	-7.278	-23.327	0.000
36	ligand_062502d0f0_1	-6.503	-8.875	-28.109	-5.966	-22.143	0.000
37	ligand_6462cba463_1	-6.504	-21.253	-38.077	-6.581	-31.496	0.000
38	ligand_1f96a11afe_1	-6.527	-22.064	-31.667	-4.449	-27.218	0.000
39	ligand_9cf79b968e_1	-6.556	-36.868	-63.418	-3.578	-59.840	0.000
40	ligand_8fbf36dca8_1	-6.585	-62.816	-50.284	-5.023	-45.261	0.000

41	ligand_2f3134f4f7_1	-6.599	-15.228	-32.908	1.828	-34.736	0.000
42	ligand_4a5736506a_1	-6.600	-2.470	-30.905	-8.299	-22.606	0.000
43	ligand_600d6a3fef_1	-6.612	-29.669	-34.978	-4.843	-30.135	0.000
44	ligand_1fee4bc898_1	-6.618	-21.427	-32.400	-4.998	-27.402	0.000
45	ligand_574f087bd0_1	-6.628	-42.246	-47.642	-1.554	-46.088	0.000
46	ligand_9e638c3ad8_1	-6.651	-32.308	-68.143	-9.033	-59.110	0.000
47	ligand_1aa5b9a3cd_1	-6.665	-26.764	-51.857	-8.568	-43.289	0.000
48	ligand_3f57e977a5_1	-6.677	-22.242	-32.041	-6.455	-25.586	0.000
49	ligand_d1d27c506d_1	-6.737	-12.153	-27.886	-8.677	-19.209	0.000
50	ligand_79d57d_1	-6.761	-32.683	-36.300	-5.019	-31.281	0.000
51	ligand_de07fd_1	-6.794	-37.312	-52.557	-7.895	-44.662	0.000
52	ligand_7ba97bfaf8_1	-6.838	-42.487	-51.626	-2.931	-48.695	0.000
53	ligand_66e3e375f3_1	-6.869	-30.925	-28.631	-15.636	-12.995	0.000
54	ligand_9cfa64df91_1	-6.870	-44.644	-35.435	-9.230	-26.205	0.000
55	ligand_b4ae190c9_1	-6.872	-45.906	-40.341	-5.706	-34.635	0.000
56	ligand_046c3d_1	-6.927	17.833	-57.731	-9.584	-48.147	0.000
57	ligand_631663f854_1	-6.966	-23.725	-37.419	-10.065	-27.354	0.000
58	ligand_44e2853569_1	-7.039	5.556	-22.225	-13.983	-8.242	0.000
59	ligand_13691dc0f3_1	-7.047	-14.183	-37.356	-9.374	-27.982	0.000
60	ligand_5c556f0ecc_1	-7.057	11.347	-59.767	8.244	-68.011	0.000
61	ligand_5c957138f4_1	-7.072	-16.086	-30.988	-3.110	-27.878	0.000
62	ligand_9b046da00c_1	-7.097	24.071	-56.363	-17.851	-38.512	0.000
63	ligand_db17cd469f_1	-7.105	9.851	-16.050	-13.061	-2.989	0.000
64	ligand_986262456a_1	-7.147	-26.618	-33.872	-9.468	-24.404	0.000
65	ligand_7914f98d21_1	-7.349	-30.036	-30.713	-14.579	-16.134	0.000
66	ligand_7b91e2c335_1	-7.361	-4.833	-46.864	-18.299	-28.565	0.000
67	ligand_b4829972f1_1	-7.381	-24.089	-43.120	-8.529	-34.591	0.000
68	ligand_3357c9e5fb_1	-7.396	16.558	-52.964	-22.028	-30.936	0.000
69	ligand_fb39f77069_1	-7.414	-30.689	-39.424	-15.617	-23.807	0.000
70	ligand_2d64b253e0_1	-7.415	9.949	-30.829	-17.590	-13.239	0.000
71	ligand_daf6b18c5e_1	-7.426	-20.275	-39.593	-12.103	-27.490	0.000
72	ligand_db4742fdd8_1	-7.449	21.841	-26.766	-15.933	-10.833	0.000
73	ligand_b032f2259_1	-7.476	17.398	-28.816	-14.077	-14.739	0.000
74	ligand_5fdccb514d_1	-7.477	1.374	-31.455	-18.751	-12.704	0.000
75	ligand_3dbfff10c9_1	-7.521	-9.981	-24.542	-17.001	-7.541	0.000

76	ligand_2b3c3209a3_1	-7.578	-29.314	-40.014	-16.475	-23.539	0.000
77	ligand_1da956e09f_1	-7.579	13.358	-25.304	-19.361	-5.943	0.000
78	ligand_8ec044f5fd_1	-7.640	-27.604	-55.459	-16.557	-38.902	0.000
79	ligand_68776a95_1	-7.644	-24.268	-42.032	-17.027	-25.005	0.000
80	ligand_886ae2b791_1	-7.788	13.412	-38.945	-17.863	-21.082	0.000
81	ligand_069e1dd809_1	-7.801	-19.878	-34.415	-24.969	-9.446	0.000
82	ligand_6dcb62ad80_1	-7.820	-32.589	-32.283	-23.434	-8.849	0.000
83	ligand_756333a857_1	-7.880	21.012	-30.783	-21.423	-9.360	0.000
84	ligand_5014675be1_1	-7.969	155.837	-32.618	-24.217	-8.401	0.000
85	ligand_bd439212e6_1	-7.982	-32.941	-31.841	-23.106	-8.735	0.000
86	ligand_c8c1ab78d1_1	-8.008	-15.687	-31.365	-29.741	-1.624	0.000
87	ligand_2f0d47474c_1	-8.025	21.016	-25.218	-21.762	-3.456	0.000
88	ligand_02123ec5b9_1	-8.096	34.930	-35.711	-16.544	-19.167	0.000
89	ligand_293ac064a2_1	-8.126	22.365	-40.194	-26.402	-13.792	0.000
90	ligand_21f38ab1_1	-8.142	-38.591	-32.651	-29.651	-3.000	0.000
91	ligand_525c733fd9_1	-8.142	-38.591	-32.651	-29.651	-3.000	0.000
92	ligand_433426bcc9_1	-8.145	63.530	-32.596	-25.552	-7.044	0.000
93	ligand_bcfdf4_1	-8.150	31.190	-30.510	-25.604	-4.906	0.000
94	ligand_de1ccecac4_1	-8.168	29.950	-31.624	-20.598	-11.026	0.000
95	ligand_84a826ca5f_1	-8.229	29.078	-29.299	-29.227	-0.072	0.000
96	ligand_7f4d99cb7f_1	-8.291	43.019	-30.600	-27.165	-3.435	0.000
97	ligand_773551dc74_1	-8.314	-37.015	-35.795	-29.073	-6.722	0.000
98	ligand_e761f3fb25_1	-8.318	-35.262	-35.297	-30.120	-5.177	0.000
99	ligand_842947f920_1	-8.412	29.065	-41.003	-20.006	-20.997	0.000
100	ligand_5f16849f60_1	-8.420	149.832	-28.701	-28.711	0.010	0.000
101	ligand_a3520c8aa0_1	-8.500	28.349	-28.285	-24.381	-3.904	0.000
102	ligand_d2c1a62001_1	-8.651	39.883	-35.525	-28.445	-7.080	0.000
103	ligand_8f0d7596f9_1	-8.657	35.341	-29.248	-26.537	-2.711	0.000
104	ligand_cf00007c01_1	-8.699	38.604	-30.045	-30.257	0.212	0.000
105	ligand_935d25b79b_1	-8.945	-6.425	-39.946	-28.903	-11.043	0.000
106	ligand_7a2249e940_1	-8.969	72.067	-43.841	-31.193	-12.648	0.000
107	ligand_c8737b1c55_1	-9.099	279.419	-19.832	-10.173	-9.659	0.000
108	ligand_59e5eeb1f8_1	-9.148	253.932	-29.916	-20.882	-9.034	0.000

Mapfile 7jkv

Original ligand file name	Coded ligand name		
DB00114.pdb	ligand_7ba97bfaf8	DB00171.pdb	ligand_9cf79b968e
DB00116.pdb	ligand_3357c9e5fb	DB00172.pdb	ligand_746e98e852
DB00117.pdb	ligand_79d57d	DB00173.pdb	ligand_ef023a2216
DB00118.pdb	ligand_7b91e2c335	DB00174.pdb	ligand_ac1f8bcf23
DB00119.pdb	ligand_b07c439faf	DB00627.pdb	ligand_062502d0f0
DB00120.pdb	ligand_13691dc0f3	DB00755.pdb	ligand_886ae2b791
DB00121.pdb	ligand_b4ae190c9	DB01065.pdb	ligand_3dbfff10c9
DB00122.pdb	ligand_27c18ce39f	DB01322.pdb	ligand_7914f98d21
DB00123.pdb	ligand_ad177db31d	DB01436.pdb	ligand_bcdffff4
DB00125.pdb	ligand_40cc49848	DB01708.pdb	ligand_2f0d47474c
DB00126.pdb	ligand_9f373b4fe	DB01783.pdb	ligand_6462cba463
DB00127.pdb	ligand_9ab8033f17	DB01892.pdb	ligand_433426bcc9
DB00128.pdb	ligand_d167bc7e92	DB01956.pdb	ligand_702e38aacf
DB00129.pdb	ligand_bc21414255	DB01992.pdb	ligand_9e638c3ad8
DB00130.pdb	ligand_ff9b886dfc	DB02959.pdb	ligand_b4829972f1
DB00131.pdb	ligand_de07f6d	DB03852.pdb	ligand_db17cd469f
DB00132.pdb	ligand_2b3c3209a3	DB04272.pdb	ligand_87cb7430f
DB00133.pdb	ligand_22929f	DB04789.pdb	ligand_9b046da00c
DB00134.pdb	ligand_600d6a3fef	DB06743.pdb	ligand_db4742fdd8
DB00135.pdb	ligand_2f3134f4f7	DB06744.pdb	ligand_b032f2259
DB00136.pdb	ligand_02123ec5b9	DB06745.pdb	ligand_2d64b253e0
DB00137.pdb	ligand_7b43559271	DB06746.pdb	ligand_1da956e09f
DB00138.pdb	ligand_574f087bd0	DB06747.pdb	ligand_5fdccb514d
DB00139.pdb	ligand_eOffcd	DB06748.pdb	ligand_c8737b1c55
DB00140.pdb	ligand_293ac064a2	DB06749.pdb	ligand_59e5eeb1f8
DB00141.pdb	ligand_f31139c04f	DB06750.pdb	ligand_5014675be1
DB00142.pdb	ligand_21d633027f	DB06755.pdb	ligand_b1cd0f48
DB00143.pdb	ligand_1aa5b9a3cd	DB06756.pdb	ligand_68fcd3e7cb
DB00144.pdb	ligand_8fbf36dca8	DB08839.pdb	ligand_5c957138f4
DB00145.pdb	ligand_315f004d9b	DB08841.pdb	ligand_a07718b056
DB00146.pdb	ligand_de1cccecac4	DB08845.pdb	ligand_5308cbbd
DB00147.pdb	ligand_1ec5b9af2e	DB08887.pdb	ligand_c8c1ab78d1
DB00149.pdb	ligand_1fee4bc898	DB09270.pdb	ligand_5f16849f60
DB00150.pdb	ligand_daf6b18c5e	DB11220.pdb	ligand_bd439212e6
DB00151.pdb	ligand_730f4b8758	DB13191.pdb	ligand_6cb98d3124
DB00152.pdb	ligand_d1d27c506d	DB14001.pdb	ligand_842947f920
DB00153.pdb	ligand_8f0d7596f9	DB14002.pdb	ligand_cf00007c01
DB00154.pdb	ligand_fb39f77069	DB14006.pdb	ligand_35da7e8d78
DB00155.pdb	ligand_248ab0e92e	DB14043.pdb	ligand_66e3e375f3
DB00156.pdb	ligand_c7a5d694c2	DB14482.pdb	ligand_6c08e2b294
DB00157.pdb	ligand_8ec044f5fd	DB14483.pdb	ligand_ba5d9ab8
DB00158.pdb	ligand_046c3d	DB14485.pdb	ligand_1add66c97a
DB00159.pdb	ligand_68776a95	DB14486.pdb	ligand_a3956c56dd
DB00160.pdb	ligand_f0e9c8149a	DB14514.pdb	ligand_0a65bea2
DB00161.pdb	ligand_1f96a11afe	DB14515.pdb	ligand_c039497d9c
DB00162.pdb	ligand_756333a857	DB14650.pdb	ligand_5c556f0ecc
DB00163.pdb	ligand_84a826ca5f	DB14732.pdb	ligand_9cfa64df91
DB00165.pdb	ligand_4a5736506a	ZINC00590563.pdb	ligand_7f4d99cb7f
DB00166.pdb	ligand_986262456a	ZINC00592441.pdb	ligand_935d25b79b
DB00167.pdb	ligand_3f57e977a5	ZINC00594984.pdb	ligand_7a2249e940
DB00168.pdb	ligand_631663f854	ZINC00624649.pdb	ligand_d2c1a62001
DB00169.pdb	ligand_a3520c8aa0	ZINC00625916.pdb	ligand_069e1dd809
DB00170.pdb	ligand_44e2853569	ZINC00625974.pdb	ligand_773551dc74
		ZINC00626077.pdb	ligand_fe5f43b510
		ZINC00626080.pdb	ligand_e761f3fb25
		ZINC00626133.pdb	ligand_525c733fd9
		ZINC00626136.pdb	ligand_21f38ab1
		ZINC00626142.pdb	ligand_6dcb62ad80