

# POSIBLES BLANCOS PARA ANTIVIRALES EN SARS-COV-2 Y DOCKING CON METABOLITOS ENCONTRADOS EN YERBA MATE

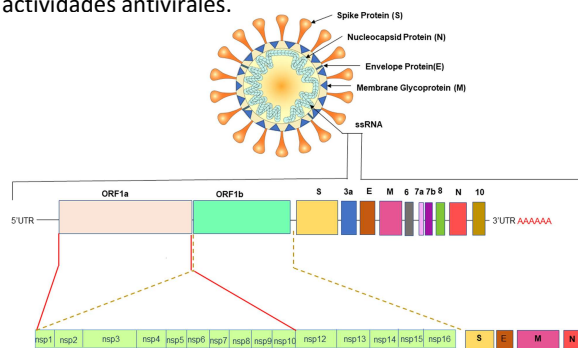
Autores: Netzel P.<sup>1</sup>, Rivera J.P.<sup>1</sup>, Gamarra M.D.<sup>1</sup>, Castillo E.R.D.<sup>1</sup>, Salvatierra K.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones.

netzelpenelope@gmail.com Teléfono: 3755636169

## INTRODUCCIÓN

El beta-coronavirus SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario positivo de 30 kb. Su genoma contiene 14 ORF, entre ellos ORF1A y ORF1B, que codifican 16 proteínas no estructurales (NSP) y 4 proteínas estructurales (S, E, M, N). En esta investigación, se evaluó el potencial inhibitorio de metabolitos secundarios de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre las proteínas no estructurales NSP3, NSP5, NSP12, NSP13 y el complejo RdRp, utilizando técnicas de docking molecular. La yerba mate es reconocida por su rica composición de compuestos con propiedades biológicas, que incluyen actividades antivirales.



**Figura 1.** Representación del genoma del SARS-CoV-2. El ORF1a codifica para las proteínas no estructurales nsp1–nsp10, mientras que el ORF1b codifica para las nsp1–nsp16. Cuatro genes codifican para las proteínas estructurales: S (Spike), E (Envelope), M (Membrane), N (Nucleocapsid) (Rastogi *et al.*, 2020).

## OBJETIVO

Evaluar la capacidad de inhibición de metabolitos derivados de la yerba mate sobre las proteínas del virus SARS-CoV-2.

## METODOLOGÍA

Se llevaron a cabo análisis de acoplamiento molecular (“docking”) para evaluar la afinidad de unión de cuatro metabolitos de yerba mate: Ácido neoclorogénico, Ácido 3,4-dicafeolquinico, Rutina y Ácido clorogénico con las proteínas NSP3, NSP5, NSP12, NSP13 y el complejo RdRp del SARS-CoV-2. Se emplearon las plataformas AutoDock, Vina, DockThor y COVID-19 Docking Server.

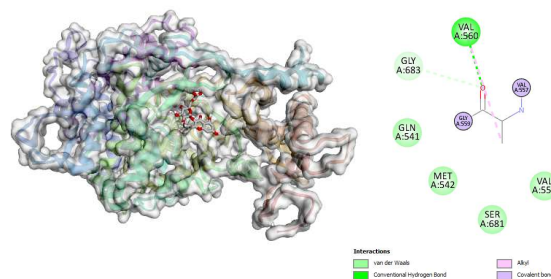
## RESULTADOS

En los ensayos de acoplamiento molecular, rutina (Quercetin 3-rutinosido) se destacó como uno de los compuestos más prometedores, mostrando una alta afinidad de unión con las proteínas virales NSP3, NSP12, NSP13 y el complejo RdRp. Este metabolito evidenció un potencial inhibitorio significativo *in silico* sugiriendo que podría desempeñar un papel crucial en la inhibición de la replicación viral del SARS-Cov-2.

Asimismo, el ácido 3,4-dicafeolquinico y el ácido neoclorogénico también mostraron interacciones destacadas, especialmente en su interacción con NSP3 y NSP13, lo que indica que estos metabolitos poseen propiedades inhibitorias relevantes. En conjunto, los resultados subrayan que la rutina se posiciona como un compuesto clave entre todos los evaluados, exhibiendo un comportamiento consistente y eficaz frente a varias proteínas virales.

Ligando	Energía de enlace más baja (kcal/mol)				
	Nsp3	Nsp5	Nsp12	Complejo RdRp	Nsp13
Ácido clorogénico	-8,85	-6,51	-9,15	-9,02	-10,7
Ácido neoclorogénico	-12,8	-7,03	-8,29	-7,66	-10,2
Ácido 3,4-dicafeolquinico	-9,13	-7,45	-11,1	-8,23	-13,4
Rutina	-8,7	-6,49	-13,2	-13,08	-14,7

**Tabla 1.** Energías de enlace más bajas (kcal/mol) obtenidas para cuatro metabolitos derivados de yerba mate utilizados como ligandos con diferentes proteínas no estructurales del SARS-CoV-2. Los valores reflejan la afinidad de unión de cada ligando con las proteínas objetivo, siendo los valores más negativos indicativos de una interacción más fuerte.



**Figura 2.** Resultado del docking molecular del complejo RdRp con el ligando Quercetin 3-rutinosido (Rutina).

## CONCLUSIONES

Los metabolitos secundarios de la yerba mate demuestran un notable potencial inhibitorio contra las proteínas del SARS-CoV-2, especialmente en la proteína NSP12, NSP13 y el complejo RdRp. Los metabolitos rutina y el ácido 3,4-dicafeolquinico se presentan como candidatos potenciales para el desarrollo de antivirales para el SARS-CoV-2.

## REFERENCIAS

- Anand, A. V., Balamuralikrishnan, B., Kaviya, M., Bharathi, K., Parithathi, A., Arun, M., Senthilkumar, N., Velayuthaprabhu, S., Saradhadevi, M., Al-Dhabi, N. A., Arasu, M. V., Yatoo, M. I., Tiwari, R., & Dhama, K. (2021). Medicinal Plants, Phytochemicals, and Herbs to Combat Viral Pathogens Including SARS-CoV-2. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(6), 1775. <https://doi.org/10.3390/molecules26061775>
- Býlčín, F., Menéndez, C. A., Pérez-Lemus, G. R., Alvarado, W., & de Pablo, J. J. (2021). Modeling the Binding Mechanism of Remdesivir, Favilavir, and Ribavirin to SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase. *ACS central science*, 7(1), 164–174. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01242>
- Contreras Esquivel, J. C., Cano González, C. N., Ascacio Valdés, J., Aguirre Joya, J. A., Aguilón Gutiérrez, D., *et al.*; Polyphenolic-rich extracts from *Ilex paraguariensis* and *Laurea divaricata* leaves and their antioxidant and anti-COVID-19 potential. *Biotechnia*, 25, 1; 12-2022; 61-66
- Gil, C., Gineix, T., Maestro, I., Nozal, V., Barrado-Gil, L., Cuesta-Geijo, M. A., Urquiza, J., Ramírez, D., Alonso, C., Campillo, N. E., & Martínez, A. (2020). COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. *Journal of medicinal chemistry*, 63(21), 12359–12386. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00606>
- Nunes, V. S., Paschoal, D. F. S., Costa, L. A. S., & Santos, H. F. D. (2022). Antivirals virtual screening to SARS-CoV-2 non-structural proteins. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 40(19), 8989–9003. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1921033>
- Rastogi, M., Pandey, N., Shukla, A. *et al.* SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respir Res* 21, 318 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01581-z>