

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS Y  
BIOTECNOLOGÍA



CARRERA DE INGENIERÍA BIOQUÍMICA Y BIOTECNOLOGÍA

---

Cribado virtual de inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente (RdRp) del virus SARS-CoV-2, empleando librerías de compuestos y homología estructural con ARN polimerasas virales.

---

Trabajo de Titulación, Modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniera Bioquímica, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Este Trabajo de Titulación forma parte del Proyecto “Diseño racional de inhibidores con potencial actividad antiviral contra el virus SARS-CoV-2 (COVID-19)”, auspiciado por la UODIDE mediante la Convocatoria 2020 y coordinado por Mario Daniel García Solís, Ph.D.

**Autora:** Daysi de Lourdes Espín Sánchez

**Tutor:** Ph.D. Mario Daniel García Solís

Ambato - Ecuador

Enero - 2021

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

Mario Daniel García Solís, PhD.

CERTIFICA

Que el presente trabajo ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación bajo la modalidad de Proyecto de Investigación, el mismo que responde a las normas establecidas en el Reglamento de Títulos y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología, de la Universidad Técnica de Ambato.

---

PhD. Mario Daniel García Solís

C.I. 1103605471

**TUTOR**

## **DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD**

Yo, Espín Sánchez Daysi de Lourdes, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniera Bioquímica son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas.



---

Daysi de Lourdes Espín Sánchez

C.I. 1803732856

**AUTORA**

## **APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL DE GRADO**

Los suscritos Profesores Calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación, modalidad proyecto de investigación, mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Para constancia firman:

---

Presidente del Tribunal

---

Dr. David Andrés Terán Mera

C.I. 1716569726

---

Mg. Lorena De Los Ángeles Núñez Villacís

C.I. 1804256905

Ambato, 12 de Enero del 2021

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Trabajo de Titulación o parte de él, un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

Cedemos los Derechos en línea patrimoniales de mi Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además aprobamos la reproducción de este, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.



---

Daysi de Lourdes Espín Sánchez

C.I. 1803732856

**AUTORA**

## **DEDICATORIA**

A mi familia, en especial a mis padres por su amor y su apoyo incondicional,  
por ser el motor de mi vida y permitirme cumplir una meta más  
en el largo camino del desarrollo profesional,  
sin ellos este logro no hubiera sido posible.

“Nunca pares, nunca te conformes  
hasta que lo bueno sea mejor, y lo mejor excelente”

-Anónimo-

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios por darme la vida, la sabiduría, la fuerza de cada día y por poner en mi camino a personas maravillosas.

Agradezco profundamente a mis padres: Hilda y Juan por cada palabra de aliento que me brindaron para que no me rindiera cuando hubieron dificultades, y por compartir mi alegría en cada pequeño logro, a mi hermano Eduardo por ser mi orientador y mi ejemplo. A ellos les debo la satisfacción de una meta cumplida.

Quiero agradecer también a mis grandes amigos y compañeros de aula: Andrés y Amada, con quienes compartí momentos inolvidables que se quedarán siempre en mi corazón.

Finalmente, agradezco a mi tutor Dr. Mario García por todos los conocimientos brindados con dedicación y paciencia, por sus consejos, apoyo, esfuerzo y trabajo invertidos durante el desarrollo de esta investigación. Sin duda alguna, fue la mejor guía quien junto con la Dra. Liliana Cerda, hicieron posible la ejecución de este proyecto. ¡Gracias infinitas!

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS .....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	ix
ÍNDICE DE TABLAS .....	x
ÍNDICE DE ANEXOS .....	x
RESUMEN EJECUTIVO .....	xi
ABSTRACT .....	xii
CAPÍTULO I.....	1
MARCO TEÓRICO .....	1
1.1 Antecedentes Investigativos .....	1
1.1.1 Introducción .....	1
1.1.2 SARS-CoV-2.....	2
1.1.3 Análisis de homología.....	4
1.1.4 Sitios objetivo.....	5
1.1.5 Inhibidores.....	7
1.1.6 Docking .....	11
1.2 Objetivos .....	13
1.2.1 Objetivo General .....	13
1.2.2 Objetivos Específicos.....	13
CAPITULO II.....	14
METODOLOGÍA.....	14
2.1 Materiales y equipos .....	14
2.1.1 Materiales .....	14
2.1.2 Equipos.....	14
2.2 Métodos .....	15
2.2.1 Análisis de homología.....	15
2.2.2 Generación de librerías de compuestos inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente. ....	16
2.2.3 Identificación de sitios de unión de inhibidores.....	17
2.2.4 Acoplamiento molecular .....	18
CAPÍTULO III .....	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	21
3.1 Análisis y discusión de resultados .....	21



3.1.1 Homología estructural entre la enzima ARN polimerasa ARN - dependiente del virus SARS-CoV-2 y otras polimerasas virales. ....	21
3.1.2 Compuestos inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente..	33
3.1.3 Identificación de sitios de unión de inhibidores.....	36
3.1.4 Acoplamiento molecular .....	42
CAPÍTULO IV .....	56
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	56
4.1 Conclusiones.....	56
4.2 Recomendaciones .....	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	58
ANEXOS.....	65

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representación esquemática del ciclo de vida del virus SARS-CoV-2 y potenciales sitios drogables.. .....	6
<b>Figura 2.</b> Metabolismo intracelular del pro-fármaco Remdesivir para su conversión a la forma activa (RTP). .....	10
<b>Figura 3.</b> Alineamiento múltiple de secuencias de proteínas que comparten similitud con la nsp12 RdRp.....	29
<b>Figura 4.</b> Comparación de la estructura tridimensional de proteínas del complejo de replicación/transcripción.. .....	34
<b>Figura 5.</b> Sitios de unión a ligandos en enzimas ARN polimerasas ARN-dependientes .....	37
<b>Figura 6.</b> Sitio activo de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.....	39
<b>Figura 7.</b> Comparación y superposición de los sitios de unión de inhibidores identificados para enzimas ARN polimerasas virales. ....	40
<b>Figura 8.</b> Deducción del sitio alostérico de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 a partir de su semejanza con la enzima ns5b HCV .....	41
<b>Figura 9.</b> Sitio alostérico de la enzima RdRp del SARS-CoV-2 definido teóricamente, en unión con el inhibidor 3B0. ....	42
<b>Figura 10.</b> Comparación del modo de unión del inhibidor Remdesivir (F86) en la cavidad del sitio activo de la enzima RdRp del SARS-CoV-2.. .....	44
<b>Figura 11.</b> Conformación adoptada por la molécula del inhibidor F86 y el residuo flexibilizado durante el ensayo de Docking con los parámetros establecidos para moléculas pequeñas. ....	45

<b>Figura 12.</b> Conformación adoptada por la molécula del inhibidor F86 y cuatro residuos de aminoácidos flexibilizados durante el ensayo de Docking con los parámetros establecidos para moléculas de gran tamaño.....	45
<b>Figura 13.</b> Ligandos con mayor puntuación obtenidos de los ensayos de docking en el sitio activo de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.....	49
<b>Figura 14.</b> Comparación del modo de unión del inhibidor 3B0 en la cavidad del sitio alostérico de la enzima RdRp del SARS-CoV-2.....	51
<b>Figura 15.</b> Conformación adoptada por la molécula del inhibidor 3B0 y los residuos de aminoácidos flexibilizados durante el ensayo de Docking.....	52
<b>Figura 16.</b> Ligandos con mayor puntuación obtenidos de los ensayos de docking en el sitio alostérico de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.....	53

### ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Comparación estructural entre la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2 y proteínas polimerasas virales.....	23
<b>Tabla 2.</b> Ligandos mejor puntuados en el acoplamiento molecular aplicado al sitio activo de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.....	44
<b>Tabla 3.</b> Ligandos mejor puntuados en el acoplamiento molecular aplicado al sitio alostérico de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.....	51

### ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Alineamiento múltiple de secuencia de proteínas homólogas a la nsp12 RdRp del SARS-CoV-2.....	65
<b>Anexo 2.</b> Estructuras 2D y ligandos con actividad inhibitoria de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 y otras enzimas ARN polimerasas virales, obtenidas de la base de datos PDB.....	81
<b>Anexo 3.</b> Estructuras 2D y ligandos con actividad inhibitoria de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 y otras enzimas ARN polimerasas virales, obtenidas de la base de la literatura.....	106
<b>Anexo 4.</b> Modo de unión de ligandos a proteínas ARN polimerasas.....	110
<b>Anexo 5.</b> Lista de resultados de docking en el sitio activo según su puntuación.....	148
<b>Anexo 6.</b> Lista de resultados de docking en el sitio alostérico según su puntuación...	153

## RESUMEN EJECUTIVO

A finales de 2019, en Wuhan-China emergió una enfermedad respiratoria humana desconocida que se designó más tarde como COVID-19, la cual es causada por un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2. La exploración del genoma del SARS-CoV-2 y el estudio de su ciclo de vida han permitido identificar potenciales dianas farmacológicas, siendo una de las más prometedoras la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente (RdRp), componente clave de la maquinaria de replicación/transcripción del genoma viral. En este contexto, la presente investigación tuvo como objetivo realizar el cribado virtual de inhibidores de la RdRp del SARS-CoV-2, con el fin de identificar los más apropiados según las propiedades de su unión con la enzima. Un análisis de homología empleando bases de datos de proteínas determinó que 65 polimerasas virales comparten similitud de secuencia, estructura secundaria o ambas, con la correspondiente al SARS-CoV-2, mientras que el alineamiento múltiple de sus secuencias permitió establecer que el sitio activo de la enzima es altamente conservado. Adicionalmente, empleando el software GOLD se realizaron ensayos de acoplamiento molecular con dos sitios objetivo identificados en la enzima, uno correspondiente al sitio activo y otro a un sitio alostérico teórico, en los cuales se probaron un total de 285 compuestos. De este modo, se tuvo como resultado que los compuestos R7112, 23E y Lopinavir en el sitio activo; y Favipiravir, Triparanol y Anagliptin en el sitio alostérico, parecen ser potenciales inhibidores de la RdRp y por lo tanto, pueden ser candidatos para el diseño de fármacos para el tratamiento del COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, ARN polimerasa ARN-dependiente, cribado virtual, virus patógenos humanos, inhibidores enzimáticos, diseño de fármacos.

## ABSTRACT

In late 2019, an unknown human respiratory disease, later designated as COVID-19, emerged in Wuhan-China, caused by a new coronavirus denominated SARS-CoV-2. The exploration of the SARS-CoV-2 genome and the study of its life cycle have made it possible to identify potential pharmacological targets. One of the most promising is the RNA-dependent RNA polymerase enzyme (RdRp), a key component of the viral replication/transcription mechanism. In this context, the goal of this research was to perform the virtual screening of SARS-CoV-2 RdRp inhibitors, in order to identify the most appropriate according to the properties of their binding affinity to the enzyme. A homology analysis using protein databases determined that 65 viral polymerases share sequence similarities, secondary structure or both, with that of SARS-CoV-2, while their multiple sequence alignment showed that the RdRp active site is highly conserved across species. Additionally, using GOLD, molecular docking essays were performed with two target sites identified in the enzyme, one corresponding to the active site and the other to a theoretical allosteric site, in which a total of 285 compounds were tested. Thus, the results show that the compounds R7112, 23E and Lopinavir bind to the active site, while Favipiravir, Triparanol and Anagliptin bind to the allosteric site could be potential inhibitors of RdRp and therefore, candidates for the development of drugs to treat COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, ARN polymerase ARN-dependent, virtual screening, human pathogenic viruses, enzyme inhibitors, drug development.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes Investigativos

#### 1.1.1 Introducción

A finales de 2019 una enfermedad respiratoria humana desconocida emergió en Wuhan, República Popular China y fue designada más tarde, en febrero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19, que es la abreviatura de *coronavirus disease 2019* (**Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, 2020**). Se descubrió que esta enfermedad es causada por un nuevo coronavirus relacionado con algunos miembros de la familia de Betacoronavirus e identificado por el Comité Internacional sobre la Taxonomía de los Virus (ICTV) como “Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Severo Agudo” o SARS-CoV-2. Posteriormente, el 11 de Marzo del 2020, el COVID-19 fue declarado pandémico por la OMS debido a su rápida propagación alrededor de todo el mundo y que actualmente continúa en avance, amenazando gravemente a la salud pública (**Gao et al., 2020**).

Según un reporte epidemiológico de la enfermedad por coronavirus COVID-19, publicado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), hasta el 22 de Agosto de 2020 en todo el mundo se habían notificado más de 23 millones de casos confirmados que incluían 795.000 muertes dentro de 216 países, áreas o territorios. Estos datos muestran que desde el 23 de Junio del 2020, fecha en la cual se actualizaron los datos de la epidemia, el número de casos confirmados a nivel global se incrementó un 158% en tanto que las muertes aumentaron un 72%. Tal como indica este mismo reporte, la mayoría de los casos corresponden a la región de las Américas principalmente y otra fracción importante, a la región del Sudeste Asiático (**OPS/OMS, 2020**).

Cabe recalcar que, a pesar de que la región de las Américas representa solamente el 13% de la población mundial, según datos de la **OPS/OMS (2020)**, entre Junio y Agosto del presente año, el 60% de los casos y el 64% de las muertes confirmadas, notificadas en todo el mundo se presentaron en esta zona del planeta. Bajo éste

contexto, dentro de la región de las Américas, los países que se han mostrado más afectados y por lo tanto presentan la mayoría de los nuevos casos y muertes reportadas son: Estados Unidos, Brasil y México. Por otro lado, en Ecuador según cifras publicadas por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), hasta el 20 de Noviembre de 2020 se han confirmado más de 183.800 casos y 13.095 personas han fallecido, siendo las provincias de Pichincha, Guayas, Azuay y Manabí las que reportan el mayor porcentaje de los contagios. Esta información indica que la tasa de mortalidad en Ecuador es de alrededor del 7,12%. Por su parte, en Tungurahua hasta la misma fecha se notificaron 6.418 casos representando el 3,5% del total dentro del país (**Ministerio de Salud Pública, 2020**).

### **1.1.2 SARS-CoV-2**

A partir de un análisis filogenético se determinó que el SARS-CoV-2 taxonómicamente pertenece al orden de *Nidovirales*, sub-familia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae* y género *Betacoronavirus* (**Reina, 2020**). Los coronavirus son virus relativamente largos cuyo genoma se compone de ARN de una sola hebra positiva encapsulado al interior de una membrana que lo envuelve. Esta membrana viral está constituida de glicoproteínas a manera de espigas que le confieren su característica apariencia de corona (**Liu et al., 2020**). Algunas de las particularidades que determinan la patogenicidad de los coronavirus son sus habilidades para mutar rápidamente así como la posibilidad de adaptarse a diferentes situaciones epidemiológicas (**Helmy et al., 2020**). Los coronavirus infectan a vertebrados, tanto humanos como animales y además tienen la capacidad de movilizarse entre un amplio rango de hospederos incluso traspasando las barreras entre especies (**Gorbalenya et al., 2020**). Se han establecido cuatro clases de coronavirus designados como alfa, beta, gamma y delta, de los cuales solo los alfa y beta infectan a mamíferos (**Liu et al., 2020**).

Antes de la aparición del virus SARS-CoV-2, se habían reportado únicamente seis tipos de coronavirus capaces de afectar humanos, identificados como: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV, de los cuales los cuatro primeros son los responsables de aproximadamente el 30% de los casos de gripe común registrados (**Komabayashi et al., 2020**), mientras que los dos restantes han emergido hace relativamente poco tiempo causando epidemias con porcentajes de mortalidad

considerables. Para el caso del SARS-CoV que emergió entre 2002 y 2003, éste posee una tasa de mortalidad del 9,6% mientras que el MERS-CoV surgido en 2012 muestra una mortalidad asociada del 34,3% y se encuentra activo hasta la actualidad. A pesar de que tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV provocan enfermedades severas y son altamente patogénicos (**Helmy et al., 2020**), su relevancia no ha trascendido debido al reducido número de pacientes afectados en comparación con el recién descubierto SARS-CoV-2 causante del COVID-19.

Una característica relevante de los coronavirus según **Masters (2006)**, es el tamaño de su genoma, siendo los más grandes entre todos los virus de ARN, lo cual implica una capacidad de codificación expansiva que requiere diversas estrategias de expresión génica que no se han comprendido del todo. El genoma del SARS-CoV-2 es de 30kb y su secuenciación ha revelado que posee 14 marcos de lectura abierta (ORFs). El ORF1a/ORF1ab del extremo 5' codifica para 16 proteínas no estructurales que son procesadas por auto-proteólisis y que conforman el complejo de replicación/transcripción (**Rangan et al., 2020**). Este complejo está constituido por múltiples enzimas dentro de las cuales se incluyen una proteasa similar a papaína (PLpro), una proteasa similar a quimiotripsina (CLpro), una proteasa principal (Mpro), el complejo de primasas Nsp7-Nsp8, una ARN polimerasa ARN-dependiente (RdRp), una proteína helicasa/trifosfatasa y una exoribonucleasa. Por otra parte en el extremo 3' se ubican los 13 ORFs adicionales expresados a partir de ARN sub-genómico (**Helmy et al., 2020**). En esta sección se codifican las proteínas estructurales como las que componen la espiga, envoltura, membrana y nucleocápside al igual que otras proteínas accesorias (**Gordon et al., 2020**).

Por otra parte, el ciclo de vida del SARS-CoV-2 comprende una serie de etapas que inician con la invasión a la célula huésped mediada por la proteína S, que es una proteína estructural glicosilada que conforma la espiga del virus y que está involucrada en la unión al receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina) del huésped, localizado en la superficie de la membrana celular (**Choudhary, Malik, & Tomar, 2020**). La proteína S también interactúa con la proteína transmembrana serina proteasa 2, conocida como TMPRSS2, asociada al ingreso del virus en la célula. Por lo tanto, la proteína S es responsable de la patogenicidad del virus y es una de las mayores inductoras de la respuesta inmunológica en el hospedero (**Guy, DiPaola, Romanelli, & Dutch, 2020**). Una vez al interior de las células, el genoma viral es transcrito en forma

de ARN de una sola hebra y traducido a poliproteínas del complejo de replicación/transcripción mediante la maquinaria traduccional endógena del huésped. Seguidamente, estas son procesadas por proteasas virales para generar proteínas efectoras funcionales (Sanders, Monogue, Jodlowski, & Cutrell, 2020). A continuación, la enzima viral ARN polimerasa es la encargada del proceso de replicación y transcripción para llevar a cabo la síntesis de múltiples copias del ARN genómico (Liu et al., 2020). Una vez replicado el genoma, los viriones o partículas virales son ensamblados y se producen nuevos virus que serán exportados mediante sistemas exocíticos a partir de lo cual, muchas más células pueden ser infectadas (Guy et al., 2020).

### 1.1.3 Análisis de homología

La homología entre secuencias, ya sea de aminoácidos o de nucleótidos permite reconocer una ascendencia evolutiva común a partir de análisis computacionales. Los métodos más comunes emplean algoritmos que pueden facilitar el descubrimiento de funciones proteicas a partir de la relación existente entre secuencia-estructura-función y además proporcionan un punto de partida para determinar su origen filogenético (Copp, Anderson, Akiva, Babbitt, & Tokuriki, 2019). Se cataloga dos secuencias como homólogas cuando comparten entre sí mayor similitud que la esperada eventualmente, es decir se observa un exceso de similitud, lo cual se explica por su surgimiento a partir de un ancestro común. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que dos secuencias que no presenten similitud pueden ser homólogas estructuralmente de manera significativa, a nivel estadístico. Por lo tanto, una similitud no significativa con respecto a secuencia requeriría un análisis estructural para esclarecer su relación filogenética (Dalal & Atri, 2014).

La secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 y posteriores estudios de homología han demostrado que este virus causante del COVID-19 comparte gran similaridad con otros virus de murciélagos así como con el virus SARS-CoV (Komabayashi et al., 2020). Es así que presenta un 96,3% de similitud de nucleótidos con el coronavirus de murciélago CoV RaTG13, 89% de similitud con el SARS-like CoV ZXC21 y un 82% con el SARS-CoV, lo que confirmaría su origen zoonótico (Helmy et al., 2020). Dentro de la secuencia del virus SARS-CoV-2 existen regiones codificantes de proteínas que



muestran mayor identidad con otros virus. Por ejemplo, las enzimas RdRp y la proteasa 3CLpro comparten hasta un 95% de similitud con el SARS-CoV. Así mismo, la proteína S presenta una similitud de secuencia de hasta 76% y la proteasa PLpro, aunque muestra una similitud de solo el 83%, se ha encontrado que mantiene sitios activos conservados (**Liu et al., 2020**). El hecho de que el genoma viral muestre regiones altamente conservadas y relacionadas con virus previamente estudiados (**Rangan et al., 2020**) abre la posibilidad de identificar sitios objetivo sobre los cuales podrían actuar fármacos que actualmente ya se encuentran disponibles comercialmente.

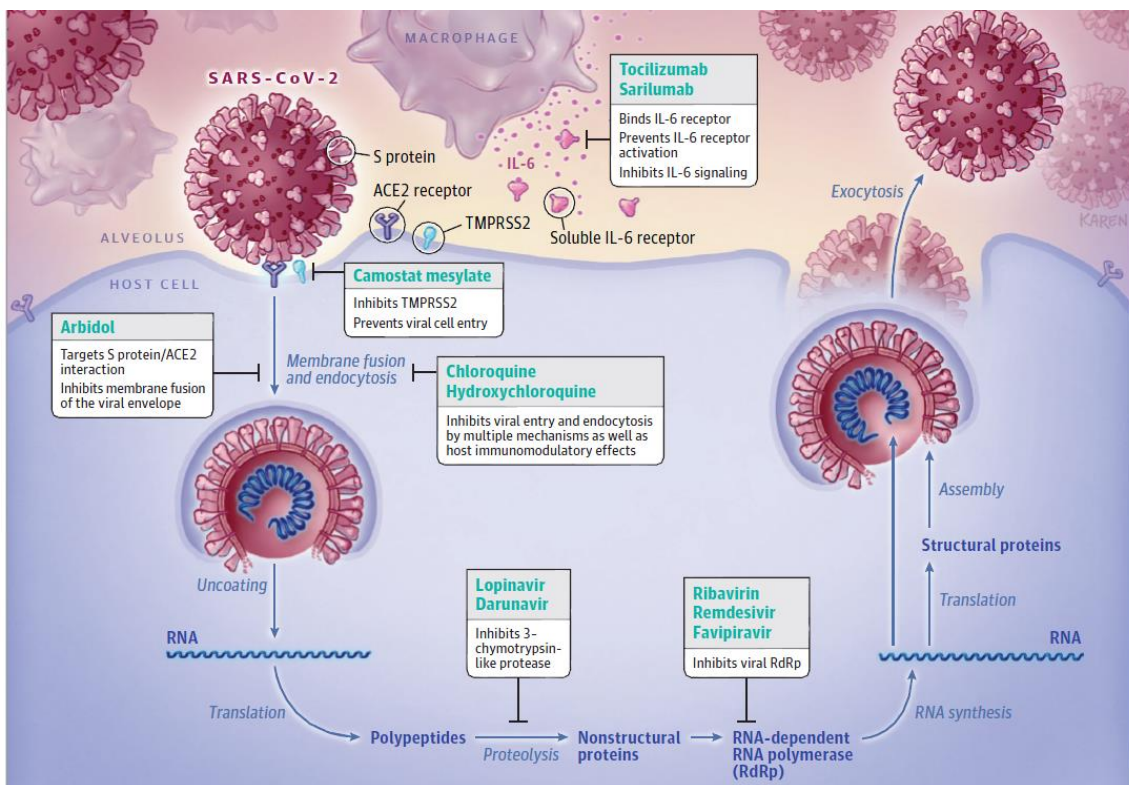
#### **1.1.4 Sitios objetivo**

Según el documento guía establecido por la OMS para la gestión clínica de pacientes con COVID-19 “No existe evidencia actual para recomendar ningún tratamiento específico anti-COVID-19” (**Sanders et al., 2020**). Es por ello que para el manejo de esta pandemia, los países se han enfocado en la implementación de estrategias preventivas y de control, mientras que el procedimiento clínico está dirigido a tratar algunos de los síntomas. La ausencia de una vacuna eficaz probada hasta la fecha, así como de fármacos antivirales específicos y de acción directa contra el SARS-CoV-2, tal como indica **Reina (2020)**, ha llevado a emplear tres principales estrategias para tratar de paliar los efectos adversos que provoca la enfermedad. La primera, es ensayar mediante estudios clásicos medicamentos de acción antiviral de amplio espectro y que han mostrado ser eficientes en el tratamiento de otras enfermedades causadas por virus. Bajo este principio se han identificado por ejemplo, los interferones de tipo I y II, que a pesar de estar bien caracterizados en cuanto a propiedades, no han sido efectivos sin la presencia de adyuvantes, además de que pueden provocar efectos secundarios adversos.

La segunda estrategia se basa en desarrollar fármacos a partir del conocimiento del genoma y el ciclo de vida del virus, enfocándose principalmente a bloquear su replicación. No obstante, una desventaja es el tiempo prolongado que conllevaría desarrollar un fármaco desde una etapa inicial. Adicionalmente, en algunos casos los ensayos clínicos no parecen ser tan efectivos como se muestran inicialmente *in vitro*, sobre todo debido a los mecanismos inmunosupresores del huésped.

Finalmente la tercera posibilidad es utilizar una librería múltiple de fármacos y probarlos, en base a su estructura, en los sitios de unión a proteínas que han sido determinados como blancos moleculares de interés. Esta perspectiva permitiría disminuir drásticamente el tiempo de desarrollo de un fármaco efectivo contra el virus causante del COVID-19 y permitiría disponer de información relevante en cuanto a dosis, farmacocinética y toxicocinética.

Con respecto al ciclo de vida de los coronavirus, se pueden reconocer múltiples sitios “drogables” que pueden usarse como objetivos de fármacos (Chien et al., 2020). Así por ejemplo se han identificado las enzimas humanas ACE2 y la serina proteasa 2 transmembranal TMPRSS2 involucradas en la entrada a las células hospederas, las enzimas relacionadas con la replicación y transcripción como la ARN polimerasa RdRp y la enzima helicasa, la enzima exoribonucleasa que permite reparar los errores de la replicación, y las proteasas Mpro, CLpro y PLpro, encargadas del procesamiento de proteínas virales por nombrar las principales (Guy et al., 2020). En base a este conocimiento, para cada diana enzimática se han ensayado inhibidores que pueden interferir con el proceso infeccioso del virus y por lo tanto han sido usados como agentes terapéuticos, como se muestra en la Figura 1.



**Figura 1.** Representación esquemática del ciclo de vida del virus SARS-CoV-2 y potenciales sitios drogables. Para cada sitio se muestran fármacos con actividad inhibitoria probada (Sanders et al., 2020).

### 1.1.5 Inhibidores

Los inhibidores son compuestos químicos, generalmente exógenos que tienen efecto represor en la actividad enzimática de una proteína. Cabe recalcar que no todos los fármacos que actualmente se están empleando como agentes de tratamiento para pacientes con COVID-19 tienen como objetivo proteínas virales. Existe un pequeño grupo que interactúan con proteínas del huésped y que se relacionan con los mediadores de la respuesta inmunológica. Entre los primeros informes patológicos de pacientes que fallecieron tras desarrollar una grave infección causada por el SARS-CoV-2, se registró una elevada concentración de citocinas pro-inflamatorias, las cuales conducen a una disfunción multiorgánica y eventualmente, la muerte. Es por ello que se han aplicado tratamientos con Tocilizumab y Sarilumab, por citar algunos, que son anticuerpos monoclonales capaces de inhibir al receptor de Interleucina-6, la principal citocina involucrada en la respuesta pro-inflamatoria (**Luo et al., 2020**).

El ingreso del virus SARS-CoV-2 involucra proteínas receptoras para las cuales se han identificado inhibidores tales como el Arabidol que reduce significativamente la entrada viral en organoides derivados de células humanas, probablemente al bloquear la unión entre la proteína S y el receptor ACE2 (**Choudhary et al., 2020**). Otro potencial inhibidor de la entrada del virus es el denominado Camostat, aprobado para el tratamiento de la pancreatitis crónica y que al igual que un agente relacionado designado como Nafamostat, bloquea la replicación de la enzima humana TMPRSS2 que facilita el procesamiento de las glicoproteínas de la espiga y por consiguiente el acceso del virus (**Guy et al., 2020**).

Antes de la modificación de la espiga, el coronavirus emplea la ruta de ingreso por endocitosis. La Cloroquina e Hidroxicloroquina son fármacos que fueron desarrollados durante el control epidemiológico de la malaria y que tienen la capacidad de inhibir la función endosomal del huésped (**Ferner & Aronson, 2020**). De igual modo, la Azitromicina, un antibiótico de amplio espectro, cumple funciones similares y ha sido utilizada como agente terapéutico contra el virus del Zika. Una combinación de Hidroxicloroquina y Azitromicina, en pruebas clínicas con pacientes diagnosticados con COVID-19 ha mostrado eficacia en la reducción de la carga viral (**Gautret et al., 2020**). Otra etapa del proceso infeccioso involucra el importe nuclear, para este paso un inhibidor importante se ha descubierto: la Ivermectina, que es un agente anti-parasitario

de amplio espectro que reduce la actividad de las proteínas transmembranales del núcleo, interrumpiendo su paso y minimizando así la multiplicación del virus **(Caly, Druce, Catton, Jans, & Wagstaff, 2020)**.

La proteólisis de polipéptidos sintetizados a partir del genoma viral es otro de los pasos claves en la proliferación del patógeno, por lo que varios inhibidores de este tipo de enzimas se han determinado, tal es el caso de Lopinavir, Dautinavir y Ritonavir **(Costanzo, De Giglio, & Roviello, 2020)**. La mayoría de fármacos conocidos con actividad inhibitoria de proteasas, fueron desarrollados como antiretrovirales contra el virus del VIH **(Khan, Zia, Ashraf, Uddin, & Ul-Haq, 2020)**. Estos agentes generalmente son pequeñas cadenas peptídicas capaces de unirse covalentemente a la enzima y que poseen un grupo reactivo que bloquea la entrada del sustrato al sitio activo. Otra clase de inhibidores de proteasas son compuestos orgánicos que pueden unirse al sitio activo compitiendo con el sustrato y bloqueando su ingreso **(Dayer, Taleb-Gassabi, & Dayer, 2017)**.

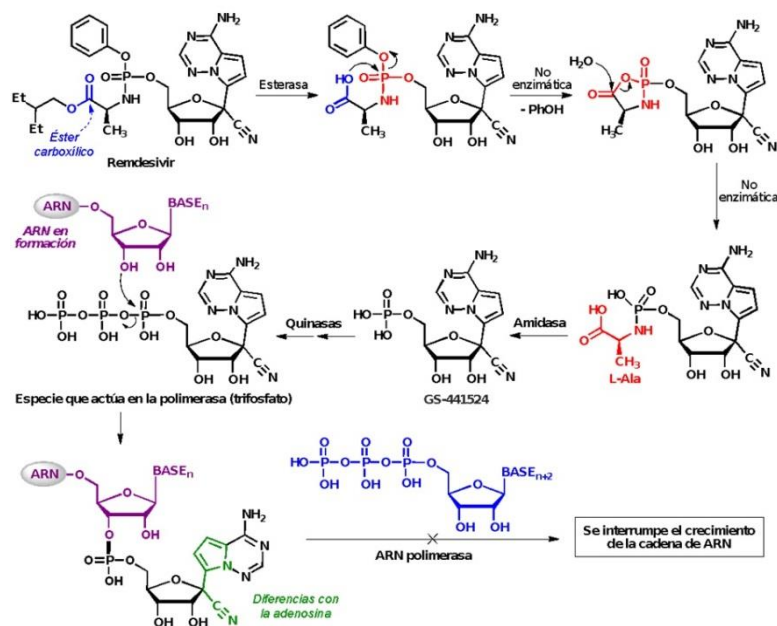
Finalmente, entre las principales dianas farmacológicas se encuentran las enzimas del complejo de replicación, que incluyen helicasas y la enzima RdRp. Aunque las helicasas en teoría son sitios atractivos de inhibición, no existe evidencia de que algunos de los medicamentos como Amenamevir o Pretelivir, que actúan como agentes anti-helicasas en otros virus como el del herpes simple, sean efectivos para tratar el coronavirus **(Guy et al., 2020)**. Partiendo del hecho de que los dominios que componen la enzima RdRp no están presentes en células humanas y que por el contrario, están altamente conservados entre los virus de ARN **(Shilatifard, 2020)**, ésta polimerasa viral es un importante objetivo para la actividad de fármacos **(Chien et al., 2020)**.

De hecho, el sitio activo de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 está formado por siete motivos cuya configuración se asemeja a otras ARN polimerasas y que se ha demostrado, está conservado en virus como el de la Hepatitis C, el Poliovirus y es altamente idéntico al del virus del Ébola **(Gao et al., 2020)**. En efecto, la mayoría de los inhibidores utilizados como agentes terapéuticos que tienen como diana el complejo de replicación, se han desarrollado como medicamentos para tratar enfermedades causadas por los virus antes mencionados **(Chien et al., 2020)**. Algunos de estos fármacos incluyen el Favipiravir, Ribavirin, Galidesivir y Remdesivir, siendo éste último de gran importancia ya que fue el primer inhibidor de la enzima RdRp del SARS-CoV-2 para el

cual se determinó su estructura tridimensional en unión con el complejo de replicación del virus **(Yin et al., 2020)**.

El Remdesivir es un profármaco fosforamidato de un nucleósido C de adenosina, cuyo descubrimiento surgió durante estudios de identificación de agentes terapéuticos para el tratamiento de virus de ARN que se basaban en el conocimiento previo existente sobre la acción antiviral de los análogos de nucleósidos. Sin embargo, los nucleósidos en su forma activa y reconocible por la enzima RdRp tienen una baja permeabilidad celular, por lo que su administración directa es especialmente compleja. Es por ello que para que puedan ser suministrados efectivamente, se utilizan nucleósidos modificados (forma inactiva), principalmente como pro-fármacos de monofosfato, éster y fosforamidato. Por lo general, en su forma de pro-fármaco, los nucleósidos son más permeables a las membranas de las células y pueden metabolizarse al interior de ellas para liberar al nucleósido fosforilado que puede entonces ser reconocido por la ARN polimerasa. Intracelularmente, Remdesivir es sustrato de las enzimas esterasas y procesadoras de fármacos pertenecientes al citocromo P450, presentes en la membrana mitocondrial interna y en el retículo endoplasmático **(Eastman et al., 2020)**.

Al ingresar a las células epiteliales del sistema respiratorio humano, Remdesivir sufre una serie de reacciones metabólicas mediante las cuales se convierte a su forma activa: un nucleósido trifosfatado conocido como Remdesivir trifosfato o RTP **(Hashemian, Mohammad, Farhadi, & Velayati, 2020)**. El esquema de conversión intracelular de Remdesivir se muestra en la Figura 2, donde inicialmente el pro-fármaco atraviesa la membrana plasmática gracias a que posee sus grupos ionizables bloqueados por constituyentes lipofílicos. Una vez al interior de la célula, la primera transformación que sufre es la hidrólisis del éster carboxílico, formándose así el ácido carboxílico correspondiente. A continuación, ocurre una ciclación no enzimática debido a la cercanía del grupo fosforamidato y se genera un anhídrido mixto altamente reactivo, que posteriormente se hidroliza por una molécula de agua dando como resultado un metabolito de alanina. Ésta fosforamida luego es nuevamente hidrolizada por parte de una enzima amidasa, obteniéndose como producto un nucleósido monofosfato. Adicionalmente, al proceso le siguen dos etapas de fosforilación sucesivas llevadas a cabo por enzimas quinasas que conducen finalmente a la forma activa del fármaco a manera de trifosfato **(Menéndez, 2020)**.



**Figura 2.** Metabolismo intracelular del pro-fármaco Remdesivir para su conversión a la forma activa (RTP) (Menéndez, 2020).

Ya en su forma activa, el Remdesivir trifosfato compite con el sustrato natural de la enzima RdRp, provocando la detención tardía de la síntesis de una nueva cadena de ARN (Hashemian et al., 2020). Así mismo éste compuesto es capaz de bloquear la acción de la enzima exoribonucleasa encargada de corregir los errores que puedan ocurrir durante el proceso, haciendo su detención mucho más eficiente (Kokic et al., 2020). Recientemente, se ha determinado la estructura tridimensional de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 en complejo con Favipiravir, que de igual modo se administra a manera de pro-fármaco y actúa como un análogo de nucleótido de purina (Furuta et al., 2013). Sin embargo, la información bibliográfica referente al experimento de caracterización de éste complejo, incluyendo las interacciones ligando-enzima y el mecanismo de unión, todavía no ha sido publicada.

Aunque la mayoría de los inhibidores de la acción enzimática de las ARN polimerasas virales se basan en análogos de nucleósidos o moléculas que compiten por el sitio activo de la enzima (Reina, 2020), existe un enfoque diferente en el cual algunos compuestos actúan reprimiendo la actividad catalítica al unirse a sitios alostéricos de la enzima. Tal es el caso del ácido carboxílico tiazolona, que fue descubierto como compuesto de interés tras identificar su efecto inhibitorio cuando se une a un nuevo bolsillo ubicado en la superficie de la enzima NS5B, encargada de la replicación y transcripción del virus de la Hepatitis C. Así mismo, estudios posteriores revelaron que este nuevo sitio

de unión tiene gran potencial para ser explorado como objetivo de fármacos, y podría ser una alternativa novedosa en el diseño de agentes terapéuticos (**Yan et al., 2007**).

### **1.1.6 Docking**

Los métodos computacionales han comprendido un eslabón importante en el desarrollo de fármacos por muchos años. Algunos de los primeros ejemplos de medicamentos obtenidos a partir de esta metodología incluyen el Captopril, Saquinavir, Ritonavir y Tirofiban por citar algunos (**Śledź & Cafilisch, 2018**). Los diseños computacionales de agentes terapéuticos datan desde finales de 1970 cuando, tras identificar la primera estructura cristalográfica de una proteína en tres dimensiones, se descubrió que ensayos por computadora permitirían imitar el proceso natural de acoplamiento de ligandos. Sin embargo, este enfoque se vio limitado por la falta de estructuras proteicas para ejecutar experimentos. En la actualidad la importancia del diseño computacional basado en la estructura ha tomado relevancia, ya que a través de análisis de homología se pueden obtener las estructuras en 3D de múltiples proteínas asociadas a genomas humanos y de patógenos de interés (**Amaro et al., 2018**).

El diseño computarizado que se basa en la estructura para la optimización de compuestos de aplicación médica, lleva a cabo dos principales funciones. La primera se trata de la predicción de qué tan bien pueden unirse pequeñas moléculas a una proteína objetivo, mientras que la segunda estima la afinidad de esa unión (**Śledź & Cafilisch, 2018**). En las técnicas modernas de descubrimiento de fármacos, el docking puede jugar un rol importante para establecer las relaciones ligando-proteína a través de pronósticos de la orientación del ligando cuando éste se une a su receptor o enzima, por medio de la cuantificación de las interacciones electrostáticas o de forma. Otro tipo de interacciones importantes son las de Van der Waals, puentes de hidrógeno y las de Coulomb, que en conjunto, dan como resultado una puntuación que representa el potencial de enlace (**Pagadala, Syed, & Tuszynski, 2017**).

En los sistemas de docking más simples denominados de “cuerpo rígido”, el ligando se prueba en un espacio traslacional o rotacional de seis dimensiones para determinar el mejor acoplamiento con su sitio de unión a la estructura de una proteína que permanece estática (**Pagadala et al., 2017**). Durante los ensayos se pueden emplear fácilmente

librerías de  $10^7$  moléculas para analizar su compatibilidad estructural con un polipéptido. Para cada molécula a estudiar, se prueban cientos o incluso miles de orientaciones en el sitio de unión y más aún, para cada orientación pueden existir más de cien configuraciones. Es así que durante esta clase de experimentos, se pueden examinar entre  $10^{12}$  y  $10^{13}$  complejos ligando-proteína, para los que se clasifican los resultados dependiendo de las interacciones polares, no polares y relaciones con el solvente, a través de aproximaciones **(Irwin & Shoichet, 2016)**. En farmacología, estos métodos permiten incluso predecir las propiedades farmacocinéticas de un medicamento generando pautas para comprender la complejidad de los sistemas vivientes **(Gupta, Sharma, & Kumar, 2018)**.

Existen diversos métodos y programas computacionales que permiten llevar a cabo experimentos de docking, sin embargo muchos de ellos presentan limitaciones como la reducción del espacio conformacional debido a restricciones del sistema, tales como la rigidez del receptor, la fijación de enlaces, ángulos y la longitud de los ligandos. Otra limitación importante son las funciones de puntuación que se basan en las energías libres de unión teóricas empleadas para facilitar los pasos de búsqueda de la conformación óptima. Recientemente, nuevos programas que emplean métodos avanzados se han desarrollado para superar estas limitaciones de modo que no representen dificultades a la hora de obtener resultados confiables **(Forli et al., 2016)**. Algunos de los programas que han ganado reconocimiento en la comunidad científica incluyen “Dock”, “GOLD” y “AutoDock”, debido a su interfaz amigable con el usuario y mejora en las herramientas disponibles para llevar a cabo los análisis de acoplamiento **(Śledź & Cafilisch, 2018)**.

El incremento en las tasas de incidencia de enfermedades provocadas por patógenos y sobre todo, la aparición de resistencias en los microorganismos hacia los compuestos de uso común, requieren procesos eficaces para el desarrollo de medicamentos **(Gupta et al., 2018)**. En este sentido las puntuaciones obtenidas a partir del docking pueden reducir exitosamente el cribado de miles de moléculas a unas pocas candidatas posibles y debido a que estas se encuentran disponibles para su uso comercial, se minimizan drásticamente los costos asociados a errores **(Irwin & Shoichet, 2016)**. No obstante, el verdadero desafío se encuentra en que los datos sean lo suficientemente significativos para que, una vez que los compuestos seleccionados por el tamizaje *in silico*, sean llevados a ensayos *in vitro*, se obtengan resultados positivos **(Śledź & Cafilisch, 2018)**.



## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo General**

Efectuar un cribado virtual de inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN dependiente del virus SARS-CoV-2 empleando librerías de compuestos y homología estructural con polimerasas virales.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

- Analizar la homología estructural entre la enzima ARN polimerasa ARN dependiente del virus SARS-CoV-2 y diferentes polimerasas virales.
- Generar una librería de compuestos para análisis de acoplamiento molecular.
- Determinar posibles sitios de unión a inhibidores en la enzima ARN polimerasa ARN dependiente del virus SARS-CoV-2.
- Establecer los mejores inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN dependiente del virus SARS-CoV-2 a partir del análisis de las propiedades de su unión con la enzima.

## CAPITULO II

### METODOLOGÍA

#### 2.1 Materiales y equipos

##### 2.1.1 Materiales

Bases de datos:

- Protein Data Bank (PDBe Fold)
- Research Collaboratory for Structural Bioinformatics PDB (RCSB PDB)
- UniProt

Servidores de internet:

- T-Coffee
- BoxShade
- PubChem
- ProDrg

Programas:

- WinCoot
- PyMOL
- Phenix
- eLBOW
- Mercury
- GOLD - Protein Ligand Docking Software

Librerías digitales de compuestos:

- Librería COVID Box

##### 2.1.2 Equipos

- Computadora personal
- Módem de internet

## **2.2 Métodos**

### **2.2.1 Análisis de homología**

#### 2.2.1.1 Homología de secuencia

El análisis de homología se llevó a cabo utilizando la secuencia de aminoácidos en formato FASTA de la proteína RdRp correspondiente al virus SARS-CoV-2 (PDB ID: 6m71). Para ello se empleó la base de datos de proteínas denominada UniProt, en la cual se colocó la secuencia de aminoácidos perteneciente a la cadena principal (cadena A) de la enzima o también denominada subunidad nsp12 y haciendo uso de la herramienta BLAST con los parámetros establecidos por defecto, se obtuvieron todas las proteínas que presentaban similitud de secuencia con la del virus SARS-CoV-2. A continuación, estos resultados fueron filtrados seleccionando solamente las proteínas de los organismos que presentaban mayores porcentajes de identidad, para las cuales se determinó el valor de ese porcentaje, el Valor E, su código identificador dentro de UniProt y se obtuvo además su secuencia FASTA.

#### 2.2.1.2 Homología estructural

Para analizar la homología estructural de la enzima RdRp del SARS-CoV-2, se utilizó la base de datos del Protein Data Bank denominada PDBeFold, usando como entrada el mismo ID: 6m71. Los parámetros de búsqueda fueron ajustados escogiendo solamente a la cadena A de la proteína (nsp12), un 20% de coincidencia mínima (lowest acceptable match), y seleccionando el orden de los resultados según el número de coincidencias entre elementos de la estructura secundaria (matched SSEs). Posterior a ello, la herramienta arrojó como resultado todas aquellas estructuras proteicas, correspondientes a enzimas ARN polimerasas virales que muestran identidad estructural respecto a la polimerasa del SARS-CoV-2. Debido a la gran cantidad de datos, estos fueron filtrados eligiendo los de mayor similitud y eliminando redundancias. Para cada estructura seleccionada se encontró relevante obtener los valores de %SSE, P-Score, RMSD, así como su código PDB con el cual se accedió a sus respectivas secuencias FASTA. Toda la información obtenida fue recopilada y añadida a los resultados obtenidos en el análisis de homología de secuencia para su comparación.

### 2.2.1.3 Alineamiento múltiple de secuencias

Una vez identificadas todas las enzimas ARN polimerasas virales que comparten similitud con la nsp12 RdRp, se generó un archivo de texto que recopilaba todas sus secuencias FASTA, incluyendo también la secuencia de la enzima en estudio como referencia. Previo a la selección del segmento del polipéptido que presentaba similitud, ya sea de secuencia o estructura, éste documento fue utilizado para generar un nuevo archivo con extensión .fasta\_aln mediante la herramienta digital T-Coffee, con la cual se llevó a cabo un alineamiento múltiple de secuencia. Posteriormente, se utilizó el servidor web BoxShade para asignarle un formato de publicación al archivo antes generado, rindiendo uno nuevo con extensión RTF\_new, compatible para editores de texto.

### **2.2.2 Generación de librerías de compuestos inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente.**

A partir de los resultados generados por la herramienta PDBeFold para el análisis de homología, se determinaron también todas aquellas estructuras de enzimas ARN polimerasas virales que se encontraban en complejo con inhibidores a manera de ligandos, obteniéndose la estructura tridimensional en formato .pdb de cada uno de éstos complejos. De igual modo, para cada estructura proteica se identificó el organismo al que pertenece, el ligando acoplado y para éste último se recabaron los datos correspondientes a su código PDB, nomenclatura SMILES y la representación de su estructura secundaria, obtenidos directamente desde el RCSB PDB o con ayuda del servidor PubChem para aquellos en los que toda la información no se encontraba disponible.

Además, se realizó una exploración bibliográfica que permitió identificar otros ligandos que podrían ser utilizados como inhibidores, para éstos también se extrajo la información relevante en cuanto a su estructura. De esta manera, se generó una lista de los compuestos con potencial inhibitorio de la enzima RdRp del SARS-CoV-2 y para complementarla, se utilizó la librería denominada “COVID Box” estableciendo así el conjunto de moléculas que se incluirían en los ensayos posteriores de docking.

### 2.2.3 Identificación de sitios de unión de inhibidores

Para cada una de las estructuras tridimensionales de enzimas polimerasas virales en unión con inhibidores, previamente obtenidas, se realizó un análisis empleando el software WinCoot, con el cual se establecieron las principales interacciones, comprendidas de 1,8 a 4Å de longitud de enlace entre el ligando y los aminoácidos de la proteína correspondiente. En el caso de los ligandos extraídos mediante exploración bibliográfica, ésta información se adquirió a partir la fuente respectiva. Luego, con ayuda del programa PyMOL y con el conocimiento previo de las interacciones del complejo enzima-ligando, se definieron los sitios o “bolsillos” a los cuales se unen los compuestos para generar un efecto inhibitorio sobre las diferentes enzimas. De este modo se caracterizaron los inhibidores como competitivos o alostéricos.

A continuación, tomando como referencia al complejo formado por la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2 y el ligando Remdesivir, se identificó el sitio activo, al cual se unen los inhibidores competitivos. Luego, partiendo del principio de homología entre enzimas ARN polimerasas, particularmente con la ns5b del virus de la hepatitis C (PDB ID: 3mwv), se realizó una superposición de estructuras con ésta y la polimerasa del SARS-CoV-2 (PDB ID: 6m71). En este paso se utilizó el programa PyMOL para determinar la presencia o ausencia de los mismos sitios alostéricos en la enzima de estudio, con ello se logró establecer un posible sitio de unión a inhibidores no competitivos en la RdRp del SARS-CoV-2. Sin embargo, al tratarse de un sitio no conservado, los aminoácidos que conforman la cavidad del sitio se determinaron visualmente con ayuda del mismo programa.

Finalmente, se utilizó la estructura tridimensional del complejo formado por la ns5b del virus de la hepatitis C y el ligando 3B0 (PDB ID: 4ty9), para extraer con ayuda de PyMOL las coordenadas tridimensionales del inhibidor que se une en el sitio alostérico de la enzima. Esto con el fin de utilizar el mismo inhibidor para generar un nuevo complejo, esta vez con la enzima RdRp del SARS-CoV-2. La unión entre ligando y proteína se llevó a cabo mediante el software WinCoot luego de lo cual se identificaron también los aminoácidos que interactúan con la molécula del inhibidor.

## 2.2.4 Acoplamiento molecular

### 2.2.4.1 Preparación de ligandos

A partir del código SMILES de cada ligando, se utilizó el servidor denominado ProDrg para generar su estructura tridimensional en formato mol2. En 4 casos puntuales de ligandos para los que ProDrg no pudo reconocer todos los átomos especificados por el código, se utilizó el software Phenix. Dentro de este programa se encuentra una herramienta denominada eLBOW, con la cual se generaron las estructuras 3D de esos ligandos en formato .pdb. Luego se empleó la herramienta Mercury (que es parte del paquete de recursos proporcionado por GOLD-Protein Ligand Docking Software) para modificar este formato a su correspondiente extensión .mol2.

Una vez que todo el conjunto de compuestos a ensayar poseían la extensión reconocible por GOLD, fue necesario emplear la opción de auto edición de Mercury para corregir sus errores estructurales, ya sea de átomos o enlaces que se produjeron durante su construcción 3D, de este modo los ligandos estuvieron listos para utilizarse. Cabe recalcar que antes de iniciar el experimento, con motivo del gran tamaño que poseían algunas de las moléculas que serían probadas, estas fueron separadas con el fin de optimizar los parámetros que se establecerían para el programa. Es así que se generaron dos grupos de ligandos: uno correspondiente a moléculas que son análogos de nucleótidos además de otros compuestos de igual o menor tamaño, y un segundo grupo en el que se ubicaron aquellas moléculas de gran tamaño y/o elevado peso molecular.

### 2.2.4.2 Establecimiento de parámetros

El cribado virtual de inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2 mediante el software GOLD se realizó en dos ensayos por separado, uno para cada sitio de unión. En cada ensayo, los parámetros aplicados se establecieron dependiendo de sus particularidades, sin embargo, para todos los experimentos la proteína fue preparada en el mismo programa añadiendo los hidrógenos faltantes, removiendo las moléculas de agua y extrayendo los ligandos presentes en la estructura. Otros parámetros adicionales que se emplearon en todos los experimentos fueron:

- Definición del sitio de unión de inhibidores: referencia a ligandos
- Función de evaluación del acoplamiento: CHEMPLP

- Opciones de terminación temprana: de 3 a 1 Å
- Algoritmo genético: lento.

\*Nota: los parámetros que no se mencionan en la presente metodología, fueron establecidos por defecto por el software GOLD.

#### 2.2.4.3 Acoplamiento molecular en el sitio activo

Los ensayos de docking en el sitio activo se realizaron en dos grupos dependiendo del tamaño de las moléculas, y en ambos se incluyó a Remdesivir (F86) como control positivo. Para el caso del grupo de moléculas grandes, se definieron 4 aminoácidos que serían flexibilizados durante el acoplamiento molecular llevado a cabo por el programa: Lys545, Thr687, Asp760 y Arg555, además se estableció un radio para el docking de 6Å. Todo esto con el objetivo de que los cambios conformacionales suscitados en las cadenas laterales especificadas, permitan que los compuestos puedan ser alojados en la cavidad definida para el sitio activo. Por otro lado, para las moléculas pequeñas, se flexibilizó únicamente la cadena lateral que pertenece al grupo más voluminoso del sitio activo (Arg555) que podría obstaculizar el acoplamiento de ligandos. El radio de docking se redujo a 3,5Å.

#### 2.2.4.4 Acoplamiento molecular en el sitio alostérico

Para el caso del sitio alostérico teórico de la enzima RdRp del SARS-CoV-2, debido al espacio reducido que comprende esta cavidad, solamente se probó el grupo de moléculas clasificadas como pequeñas. Al no contar con una estructura del inhibidor en complejo con la enzima RdRp del SARS-CoV-2 proveniente de estudios experimentales, se utilizó como punto de referencia a la configuración creada en la presente investigación de la enzima unida al inhibidor 3B0, asumiendo ésta como “real”. Por lo tanto, se utilizó este ligando como referencia para el programa y también como control positivo. Mediante ensayos de variabilidad de parámetros en el programa GOLD realizados con el control, se encontró que al flexibilizar nueve cadenas laterales de aminoácidos que conforman el sitio alostérico, se obtenía una mejor aproximación de la supuesta posición real que adopta el inhibidor en la cavidad objetivo. Los residuos

flexibilizados fueron: Glu802, Lys807, His810, Glu811, His816, Thr817, Met818, Tyr831 e His872. El radio de docking seleccionado fue de 6Å.

#### 2.2.4.5 Resultados

El complejo enzima-inhibidor de las moléculas utilizadas como control se obtuvieron del software GOLD durante el experimento y estos se compararon con el complejo real para determinar qué tan confiables fueron las respuestas generadas por el programa. A partir de estos complejos se generaron ilustraciones que permitieron visualizar las diferencias entre las posiciones adoptadas por el inhibidor en cada ensayo y también de los residuos de aminoácidos flexibilizados.

Los resultados originados por el programa GOLD incluyeron un archivo de texto en el que se mostraba una lista con todos los ligandos probados y para cada acoplamiento individual se detallaban los valores de la puntuación linear por partes (PLP), puntuación de enlaces de hidrógeno (hbond), entre otros, que en conjunto daban una puntuación global o Score. Finalmente, todos los datos fueron compilados y ordenados de forma descendente con respecto al Score global, de modo que se pudieron determinar los ligandos mejor puntuados con sus respectivas mejores soluciones para cada uno de los bolsillos de unión. Los complejos enzima-ligando fueron extraídos de GOLD para ser analizados con el programa WinCoot, de esta manera se identificaron las principales interacciones comprendidas de 1,8 a 4Å de longitud de enlace entre el ligando y los aminoácidos de la proteína. Posteriormente, mediante el programa PyMOL se representaron los 3 compuestos que lideraban cada lista para visualizar su modo de unión a la proteína del SARS-CoV-2 junto con las interacciones formadas.



## CAPÍTULO III

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Análisis y discusión de resultados

##### 3.1.1 Homología estructural entre la enzima ARN polimerasa ARN - dependiente del virus SARS-CoV-2 y otras polimerasas virales.

###### 3.1.1.1. Homología de secuencia y estructura secundaria

De acuerdo con el análisis realizado a partir de bases de datos, se obtuvieron 65 resultados que se muestran en la Tabla 1., y corresponden a proteínas que comparten semejanza ya sea de secuencia, de estructura, o ambas con la subunidad catalítica nsp12 de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2. Para el caso de los datos obtenidos de UniProt (1-47), estos se ubican en orden descendente de acuerdo a su porcentaje de identidad, y los restantes, que se extrajeron de PDBeFold, están ordenados decrecientemente según su porcentaje de coincidencia entre elementos de la estructura secundaria (%SSE).

Los criterios de evaluación de resultados proporcionados por UniProt, establecen que el porcentaje de identidad representa que tan similar es la secuencia de consulta y el objetivo, en la región alineada correctamente (**Pundir, Martin, & O'Donovan, 2017**). Tal como indica esta misma guía, los valores de identidad iguales o superiores al 45% evidencian que existe similitud de estructura y posiblemente también de función; valores inferiores de hasta el 25% significan que puede existir similitud en el plegamiento tridimensional y por el contrario, menos del 20% de identidad señala que no existe similitud. Con base en estos indicadores, se puede decir que la gran mayoría de las proteínas ARN polimerasas reportadas en la Tabla 1, son similares a la nsp12 RdRp en cuanto a estructura, ya que los primeros 47 resultados superan el 50% de identidad, por lo que es posible que tengan además la misma función. Sin embargo, el resto de datos presentan valores de identidad inferiores al 20%, que indicaría que no poseen similitud en absoluto.

No obstante, según **Dalal & Atri (2014)**, dos secuencias que no muestran identidad de secuencia entre sí, pueden ser similares a nivel estructural y para ello se requieren

análisis adicionales. Para esclarecer la relación filogenética entre las proteínas que se ubican hacia el final de la Tabla 1, se ha incluido el %SSE (elementos de la estructura secundaria) y como establece la guía de interpretación de resultados provista por PDBeFold (**Protein Data Bank, 2020**), éste valor es considerado como la identidad existente entre estructuras, con respecto al plegamiento de sus cadenas polipeptídicas. Por lo tanto, aunque los datos correspondientes a proteínas virales que como se observa, no son idénticas en términos de secuencia, si lo son con respecto a su estructura secundaria puesto que sus porcentajes de SSE superan el 45%, a excepción de los últimos 4 que en su defecto, se acercan a este porcentaje.

Otros parámetros adicionales permiten evaluar de manera más profunda la información proporcionada por las bases de datos de proteínas, tal es el caso del valor E. Por su parte, éste valor es una medida estadística que representa el número de aciertos de igual puntuación que se esperan encontrar por “azar” en una base de datos aleatoria, y cuanto menor sea, más significativa es la coincidencia. Es así que valores E inferiores a 0.02 corresponden a secuencias probablemente homólogas y en contraste, valores superiores a 1, indican que la homología no es significativa (**Pundir et al., 2017**). Para este caso, los resultados mostrados en la Tabla 1 señalan que todas las secuencias son probablemente homólogas, pues ningún valor E reportado supera a 0.02. Para el caso de los datos para los cuales éste valor no se ha determinado, se requieren criterios complementarios.

Bajo esta premisa se ha considerado la información provista por el servidor PDBeFold, que permite estimar la calidad del alineamiento 3D entre estructuras de proteínas mediante valores como el RMSD y el P-score (**Protein Data Bank, 2020**). En cuanto al RMSD, éste es un valor cuantitativo adimensional que representa la desviación cuadrática media de la similitud que existe entre la superposición de dos coordenadas atómicas equivalentes, es decir, indica qué tan bien se alinean dos estructuras tridimensionales de acuerdo con la distancia existente entre átomos. Conforme a éste concepto, mientras menor sea el valor calculado, mejor será la superposición. El RMSD es la medida más utilizada para determinar similitud estructural, sin embargo está dominado por la amplitud de los errores y aunque dos estructuras puedan ser idénticas, un sólo cambio en la posición de un terminal flexible es capaz de alterar significativamente el valor del RMSD global (**Kufareva & Abagyan, 2012**). En la presente investigación, los resultados de la Tabla 1 en cuanto a este parámetro se

muestran heterogéneos, lo cual puede deberse a la elevada sensibilidad del indicador a los cambios en la estructura. A pesar de ello existe concordancia entre los datos ya que los valores más bajos de RMSD pertenecen a la enzima en estudio como se esperaría, y a la polimerasa correspondiente al virus SARS-CoV, que se observa es muy similar tanto en secuencia como en estructura.

Por último, probablemente uno de los parámetros que mejor resume la similitud existente entre estructuras secundarias de proteínas, es la puntuación P. Este valor es el resultado de un cálculo que toma en cuenta el valor RMSD antes mencionado, el número de residuos alineados, el número de residuos faltantes (gaps), el número de coincidencias entre elementos de la estructura y también la puntuación que genera éste último (**Protein Data Bank, 2020**), siendo un análisis mucho más minucioso. Por lo tanto, es de suponer que los valores P más altos registrados en la Tabla 1 correspondan a la nsp12 RdRp y a la polimerasa del SARS-CoV, como en efecto, se evidencia. Sin embargo, el resto de resultados se muestran fluctuantes como en el parámetro previamente analizado, lo que puede deberse al hecho de que los cambios en la estructura primaria provocan alteraciones significativas en el plegamiento de la proteína (**Castillo, 2019**). Esto haría que, en el caso de los datos ubicados hacia la parte inferior de la tabla, por la disparidad entre secuencias estas adopten estructuras tridimensionales con mayor o menor semejanza a la polimerasa de estudio, de allí que los valores P sean inconstantes.

**Tabla 1.** Comparación estructural entre la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2 y proteínas polimerasas virales.

N <sup>o</sup>	Organismo		UniProt			PDBeFold			
	Nombre común	Abreviatura	Identidad seq (%)	Valor E	Identificador	SSE (%)	P-score	RMSD	Código PDB
	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	SARS-CoV-2	100.0	0.0	P0DTD1	100	157.3	0.140	6M71
1.	Bat coronavirus Rp/Shaanxi2011	BtCoV-RpS	96.6	0.0	R9QTA1	ND	ND	ND	ND
2.	SARS coronavirus Rs_672/2006	SARS-CoV-Rs	96.5	0.0	D2DJW2	ND	ND	ND	ND
3.	Bat coronavirus Cp/Yunnan2011	BtCoV-Cp	96.5	0.0	R9QTJ6	ND	ND	ND	ND
4.	Severe acute respiratory syndrome coronavirus	SARS-CoV	96.4	0.0	P0C6X7	92	98.68	0.538	6NUR

5.	Bat coronavirus Rp3/2004	BtCoV -Rp3	96.2	0.0	P0C6W6	ND	ND	ND	ND
6.	BtRf- BetaCoV/JL201 2	BtRf- βCoV	96.2	0.0	A0A0U1W HG0	ND	ND	ND	ND
7.	Bat SARS-like coronavirus YNLF_31C	BtCoV - YNLF	96.2	0.0	A0A0K1Y ZY7	ND	ND	ND	ND
8.	Bat coronavirus 279/2005 (BtCoV) (BtCoV/279/20 05)	BtCoV - 279	95.9	0.0	P0C6V9	ND	ND	ND	ND
9.	Bat coronavirus HKU3 (BtCoV/HKU3)	BtCoV - HKU3	95.6	0.0	P0C6W2	ND	ND	ND	ND
10.	Bat Hp- betacoronavirus/ Zhejiang2013	BtHpC oV- ZJ13	77.8	0.0	A0A088DI E1	ND	ND	ND	ND
11.	Rat coronavirus (Sialodacryoaden- itis virus SDAV-681)	RCoV- SDAV	73.3	1.9e- 159	Q9WQ77	ND	ND	ND	ND
12.	Middle East respiratory syndrome- related coronavirus	MERS- CoV	73.1	0.0	K9N7C7	ND	ND	ND	ND
13.	Bat coronavirus HKU (BtCoV/HKU9)	BtCoV - HKU9	72.9	0.0	P0C6W5	ND	ND	ND	ND
14.	Rousettus bat coronavirus	BtRo- CoV	72.6	0.0	A0A1B3Q 5W8	ND	ND	ND	ND
15.	BtVs- BetaCoV/SC20 13	BetaCoV	72.1	0.0	A0A023Y A54	ND	ND	ND	ND
16.	Betacoronavirus Erinaceus/ VMC/DEU/201 2	EriCoV	72.0	0.0	U5KNA9	ND	ND	ND	ND
17.	Bat coronavirus HKU5 (BtCoV/ HKU5/2004)	BtCoV -HKU5	71.4	0.0	P0C6W4	ND	ND	ND	ND
18.	Human coronavirus HKU1 (HCoV- HKU1)	HCoV- HKU1	71.0	0.0	P0C6X2	ND	ND	ND	ND
19.	Porcine hemagglutinin g encephalomyelitis virus	PHEV	70.8	0.0	Q2QKN6	ND	ND	ND	ND
20.	Murine coronavirus (MHV-2)	MHV- 2	70.7	0.0	P0C6X8	ND	ND	ND	ND
21.	Bovine coronavirus (strain 98TXSF- 110-LUN) (BCoV-LUN)	BCoV- LUN	70.7	0.0	P0C6W8	ND	ND	ND	ND

22.	Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43)	HCoV-OC43	70.7	0.0	P0C6X6	ND	ND	ND	ND
23.	Betacoronavirus HKU24	β-CoV-HKU24	70.5	0.0	A0A0A7U XR0	ND	ND	ND	ND
24.	Rabbit coronavirus HKU14	RbCoV HKU14	70.1	0.0	H9AA60	ND	ND	ND	ND
25.	Turkey coronavirus (strain Minnesota) (TCoV)	TCoV	68.7	4.4e-139	Q9WQ76	ND	ND	ND	ND
26.	Avian infectious bronchitis virus (strain Beaudette CK) (IBV)	AIBV	66.4	0.0	P0C6Y2	ND	ND	ND	ND
27.	Duck coronavirus	DCoV	66.4	0.0	A0A0F6W GL5	ND	ND	ND	ND
28.	Bat coronavirus 512/2005 (BtCoV/512/2005)	BtCoV-512	63.9	0.0	P0C6W0	ND	ND	ND	ND
29.	Mink coronavirus strain WD1133	MCoV	63.0	0.0	D9J202	ND	ND	ND	ND
30.	Porcine epidemic diarrhea virus (strain CV777) (PEDV)	PEDV	62.9	0.0	P0C6Y4	ND	ND	ND	ND
31.	Feline coronavirus UU47	FCoV	62.7	0.0	G1FEX4	ND	ND	ND	ND
32.	BtRf-AlphaCoV/YN2012	BtRf-CoV-YN	62.6	0.0	A0A0U1W HF6	ND	ND	ND	ND
33.	Canine coronavirus	CCoV	62.1	0.0	H9TEX0	ND	ND	ND	ND
34.	Bottlenose dolphin coronavirus HKU22	BDCoV-HKU22	62.0	0.0	V5TFR4	ND	ND	ND	ND
35.	Lucheng Rn rat coronavirus	LRNV	61.8	0.0	A0A096X NJ3	ND	ND	ND	ND
36.	Porcine transmissible gastroenteritis coronavirus (strain Purdue) (TGEV)	PTGEV	61.7	0.0	P0C6Y5	ND	ND	ND	ND
37.	Human coronavirus 229E (HCoV-229E)	HCoV-229E	61.5	0.0	P0C6X1	ND	ND	ND	ND
38.	Wencheng Sm shrew	WS-CoV	61.4	0.0	A0A240F W17	ND	ND	ND	ND

39.	coronavirus Hipposideros bat coronavirus HKU10	BtCoV - HKU1 0	61.2	0.0	K4K1U5	ND	ND	ND	ND
40.	Human coronavirus NL63 (HCoV- NL63)	HCoV- NL63	60.5	0.0	P0C6X5	ND	ND	ND	ND
41.	Common moorhen coronavirus HKU21	CMCoV- HKU2 1	59.8	2.8e-92	H9BR34	ND	ND	ND	ND
42.	Sparrow coronavirus HKU17	SCoV- HKU1 7	57.3	3.6e-90	H9BQZ9	ND	ND	ND	ND
43.	Porcine deltacoronavirus	PCoV- HKU1 5	57.3	3.6e-90	A0A140ES F0	ND	ND	ND	ND
44.	Thrush coronavirus HKU12 (ThCoV- HKU12)	ThCoV - HKU1 2	56.9	7.1e-91	B6VDX7	ND	ND	ND	ND
45.	White-eye coronavirus HKU16	WECov- HKU1 6	56.1	9.1e-89	H9BQZ1	ND	ND	ND	ND
46.	Wigeon coronavirus HKU20	WiCoV - HKU2 0	55.2	1.6e-85	H9BR24	ND	ND	ND	ND
47.	Night heron coronavirus HKU19	NHCoV- HKU1 9	53.4	2.4e-97	H9BR16	ND	ND	ND	ND
48.	Bovine viral diarrhea virus	BVDV	10.31	ND	ND	51	0.0	3.103	2CJQ
49.	Zika Virus	Zika	11.62	ND	ND	49	0.0	3.054	6I7P
50.	Classical swine fever virus strain Eystrup	CSFV	9.26	ND	ND	47	0.0	2.805	5Y6R
51.	Foot-and-mouth disease virus	FMDV	8.87	ND	ND	47	0.0570 4	2.428	5JXS
52.	Coxsackievirus B3	Coxsackie	9.63	ND	ND	47	4.268	2.424	4ZP8
53.	Mengo encephalomyoc arditis virus	MEV	8.73	ND	ND	47	1.069	2.741	4Y3C
54.	Murine norovirus 1	MNV	9.34	ND	ND	47	2.828	2.742	3NAH
55.	Norwalk virus	NWV	7.55	ND	ND	47	1.464	2.867	1SH2
56.	Human poliovirus 1 Mahoney	HPVM	7.91	ND	ND	47	3.3	2.476	1RA6
57.	Norwalk-like virus	NWLV	7.56	ND	ND	45	1.721	2.859	4NRT
58.	Japanese encephalitis virus	JEV	10.99	ND	ND	45	0.0	2.949	4K6M

59.	Hepatitis C virus JFH-1	HCV JHF	8.63	ND	ND	45	0.0004 182	3.201	4WT9
60.	Enterovirus D68	EV D68	8.38	ND	ND	45	2.799	2.460	6L4R
61.	Human Rhinovirus B14	HRV B14	8.65	ND	ND	45	0.0	2.545	1XR5
62.	Chicken siccivirus JSY	CSV JSY	7.87	ND	ND	43	0.0	2.590	6QWT
63.	Porcine kobuvirus swine/S-1-HUN/2007/Hungary	PKVS HUN	8.68	ND	ND	43	5.386e -13	2.472	6RII
64.	Yellow fever virus 17D	YFV 17D	11.19	ND	ND	43	0.0	3.250	6QSN
65.	Rabbit hemorrhagic disease virus	RHDV	9.08	ND	ND	43	2.277	2.681	1KHV

**Identidad:** Homología estructural (>45%: Estructura similar y posible función similar; >25% Similitud en el plegamiento 3D general; <20% No existe similitud).

**SSE:** Coincidencia entre elementos de la estructura secundaria.

**Valor E:** Secuencias probablemente homólogas (0.02 y 1.0: homología no descartable; >1: Homología no significativa).

**Rmsd:** Raíz del error cuadrático medio de la superposición de los C $\alpha$  del polipéptido.

**P-score:** Representa logaritmo negativo del valor P y representa la probabilidad de encontrar un emparejamiento de calidad al elegir las estructuras de una base de datos al azar, es decir, es una medida de la calidad del emparejamiento.

\*Nota: ND (No determinado), denominación para valores que no han sido encontrados durante el estudio.

La investigación sobre la similitud de secuencias es una de las estrategias más efectivas para identificar la homología entre estructuras que comparten un ancestro común desde el punto de vista evolutivo (**Dalal & Atri, 2014**). Tomando en consideración que las proteínas identificadas en la Tabla 1 muestran elevados porcentajes de identidad de secuencia y/o estructura, que los valores E reportados señalan probabilidad de homología, y que los indicadores de similitud estructural RMSD y P-score contribuyen a la validación de los datos; se puede afirmar que todas las proteínas ARN polimerasas virales presentadas en este estudio son homólogas de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.

Esta información encontrada concuerda con la reportada por **Li, Yang & Ren (2020)**, quienes tras un estudio de homología del genoma completo del virus SARS-CoV-2, hallaron que éste se muestra cercanamente relacionado con coronavirus de murciélago. Así mismo, se descubrió que el SARS-CoV es un pariente mucho más próximo filogenéticamente a comparación del MERS-CoV, lo cual efectivamente se comprobó para la nsp12 RdRp, donde los primeros resultados de la Tabla 1 pertenecen a coronavirus de murciélago y sus diferentes variantes, en este grupo también se incluye a

la polimerasa del SARS-CoV, todos ellos con más del 96% de identidad. Por el contrario, para el MERS-CoV éste porcentaje fue solo del 73,1% que aunque sigue siendo elevado, está por debajo de los antes señalados. Se puede decir entonces que los valores obtenidos en la presente investigación para la proteína del coronavirus causante del COVID-19, siguen el patrón general de identidad que caracteriza a todo su genoma, lo que da cuenta de su ascendencia evolutiva.

### 3.1.1.2 Alineamiento múltiple de secuencias

Los resultados arrojados por las bases de datos UniProt y PDBeFold, sobretodo en términos de identidad, están basados en un alineamiento de secuencia por pares. Aunque éste tipo de alineamiento es importante para obtener información específica de cada coincidencia encontrada, considerar múltiples miembros de una misma familia de secuencias es mucho más ventajoso e importante. El alineamiento de secuencias múltiple proporciona información biológica relevante y permite realizar un análisis genómico comparativo, a través del cual es posible identificar las regiones conservadas o no conservadas de organismos relacionados, y a su vez, estimar divergencias evolutivas (**Chowdhury & Garai, 2017**). Es por ello que en la presente investigación, con el propósito de obtener mayor información en cuanto a estructura, función y filogénesis, se realizó un alineamiento múltiple de secuencias que se detalla en el Anexo 1.

Para los fines de este estudio, es de relevancia determinar si el sitio activo de la enzima ARN polimerasa del virus SARS-CoV-2 es una región conservada o no conservada, para lo cual se debe establecer como está conformado. Según (**Yin et al., 2020**), el sitio activo de la subunidad nsp12 RdRp, comprende 13 residuos de aminoácidos: Ly545, Arg555, Val557, Asp618, Asp623, Thr680, Ser682, Thr687, Ala688, Asn691, Ser759, Asp760 y Asp761, mismos que interactúan con los nucleótidos entrantes para incorporarlos eficientemente a la cadena creciente de ARN. Con base en esta información, los aminoácidos que componen el sitio catalítico de la enzima fueron reconocidos en el alineamiento múltiple correspondiente a la región de interés, como se indica en la Figura 3.





HCoV-OC43	286	----	AKNRARTVA	----	GVSILSTMTGRMFHQK	CLKSIATR	GV	----	VI	----	GTTKF							
B-CoV-HKU24	286	----	AKNRARTVA	----	GVSILSTMTGRMFHQK	CLKSIATR	GV	----	VI	----	GTTKF							
RbCoV-HKU14	286	----	AKNRARTVA	----	GVSILSTMTGRMFHQK	CLKSIATR	GV	----	VI	----	GTTKF							
TCoV	35	----	AKNRARTVA	----	GVSILSTMTNRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
AIBV	35	----	AKNRARTVA	----	GVSILSTMTNRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
DCoV	35	----	AKNRARTVA	----	GVSILSTMTNRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
BtCoV-512	283	----	GKDRARTVC	----	GVSILSTMTTRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
MCoV	286	----	GKARARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	AATR	NA	AV	----	VI	----	GTTKF					
PEDV	283	----	GKERARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
FCoV	286	----	GKARARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	AATR	NA	AV	----	VI	----	GTTKF					
BtRf-CoV-YN	283	----	GKARARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
CCoV	286	----	GKARARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	AATR	NA	AV	----	VI	----	GTTKF					
BDCoV-HKU22	438	----	AKSRARTVA	----	GVSILSTMTNRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
LRNV	288	----	GKARARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	VATR	NA	AV	----	VI	----	GTTKF					
PTGEV	286	----	GKARARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	AATR	NA	AV	----	VI	----	GTTKF					
HCoV-229E	283	----	GKERARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	VATR	NA	AV	----	VI	----	GTTKF					
WS-CoV	288	----	GKDRARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
BtCoV-HKU10	282	----	GKERARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
HCoV-NL63	283	----	GKERARTVC	----	GVSLLSTMTTRQFHQK	LKSI	VNTRNA	PV	----	VI	----	GTTKF						
BVDV	283	----	PRVIQ	----	YPEA	-----	KTRLA	ITKVMYNWV	----	KQQP	PV	----	VI	PGYB	GKTPL			
CSFV	277	----	PRVIQ	----	YPEA	-----	KTRLA	ITKVMYKQV	----	KQKP	PV	----	VI	PGYB	GKTPL			
FMDV	168	MEKVRAG	TRIVD	----	VLPVEHI	YTRMMIG	FC	AO	HS	NNG	----	P	----	QT	----	GSA	----	
Coxsackiev	165	IEKVAKG	SRLTE	----	SSINDSV	AMRQTF	GNLYK	IF	HL	NPG	----	V	----	VT	----	GSA	----	
MEV	165	IEKVQAA	TRIVD	----	VPPFEHC	ILGROLLG	FASK	FQ	TQP	G	----	I	----	E	----	GSA	----	
HPVM	165	KTKVEQG	SRLTE	----	SSINDSV	AMRMAFGN	YAAF	HKN	PG	----	V	----	IT	----	GSA	----		
EV-D68	161	REKVEKG	SRLTE	----	SSINDSV	AMRMAFGN	YAF	HNN	PG	----	T	----	AT	----	GSA	----		
HRV-B14	165	VDKVRLG	SRLTE	----	SSINDSV	NMRM	KLGNLYK	AF	HQ	NP	----	V	----	IT	----	GSA	----	
CSV-JSY	164	VDKVA	AATRLTE	----	APIHAI	AGRML	FGG	FEA	HS	QPG	----	MY	SA	----	GCD	----		
PKVS-HUN	165	TSKVT	LGLTRVVE	----	APIHAI	AGRML	LGG	TEY	QA	NP	----	KH	SA	----	GCN	----		
RHDV	179	LDKVKEG	KRLWGCDV	----	GVAVC	----	AAAV	FHNI	CY	KL	KM	VAR	F	PI	----	AV	----	GVDMT

SARS-CoV-2	595	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
BtCoV-RpS	518	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
SARS-CoV-Rs	595	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
BtCoV-Cp	518	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
SARS-CoV	595	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
BtCoV-Rp3	595	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
BtRf-BCoV	595	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
BtCoV-YNLF	595	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
BtCoV-279	595	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
BtCoV-HKU3	595	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YSDVE	TPHLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	ASLVLARKHST																
BtHpCoV-ZJ13	590	YG	G	----	WHNMLKTV	----	YADVN	NAQLMGWDY	PKCDRAMP	NM	LRI	FASLVLARKHST																
RCoV-SDAV	90	YG	G	----	WDDMLRRL	----	TKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	SSLVLARKHDS																
MERS-CoV	458	YG	G	----	WDFMLRRL	----	YKDVN	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	CRIFASLVLARKHST																	
BtCoV-HKU9	579	YG	G	----	WNRMLRRL	----	CEGVN	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	FASLVLARKHST																
BtRo-CoV	579	YG	G	----	WNRMLRRL	----	CDGVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	FASLVLARKHST																
BetaCoV	558	YG	G	----	WDFMLRRL	----	YKDVN	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	CRIFASLVLARKHST																	
EriCoV	558	YG	G	----	WDFMLRRL	----	YKDVN	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	CRIFASLVLARKHST																	
BtCoV-HKU5	558	YG	G	----	WDFMLRRL	----	YKDVN	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	CRIFASLVLARKHST																	
HCoV-HKU1	331	YG	G	----	WDDMLRRL	----	TKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	SSLVLARKHEF																
PHEV	331	YG	G	----	WDDMLRRL	----	TKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	SSLVLARKHEA																
MHV-2	331	YG	G	----	WDDMLRRL	----	TKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	SSLVLARKHDS																
BCoV-LUN	331	YG	G	----	WDDMLRRL	----	TKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	SSLVLARKHEA																
HCoV-OC43	331	YG	G	----	WDDMLRRL	----	TKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	SSLVLARKHEA																
B-CoV-HKU24	331	YG	G	----	WDDMLRRL	----	TKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	SSLVLARKHDA																
RbCoV-HKU14	331	YG	G	----	WDDMLRRL	----	TKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	SSLVLARKHDA																
TCoV	80	YG	G	----	WDNMLRNL	----	IQGVE	DPILMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	TASLVLARKHTN																
AIBV	80	YG	G	----	WDNMLRNL	----	IQGVE	DPILMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	TASLVLARKHTN																
DCoV	80	YG	G	----	WDNMLRNL	----	VKGVE	DPILMGWDY	PKCDRAMP	NL	LRI	AASLVLARKHTN																
BtCoV-512	328	YG	G	----	WDNMLRNL	----	IKDVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMSAMVL	SKHVN																
MCoV	331	YG	G	----	WDDMLRNL	----	MRDVE	NGCLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMASAMVL	SKHVG																
PEDV	328	YG	G	----	WDNMLRNL	----	IDGVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMSAMVL	SKHT																
FCoV	331	YG	G	----	WDNMLRNL	----	MRDVE	NGCLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMASAMVL	SKHIG																
BtRf-CoV-YN	328	YG	G	----	WDNMLRNL	----	MNDVE	NGALMGWDY	PKCDRAMP	SM	TRMAAMVL	SKHV																
CCoV	331	YG	G	----	WDNMLRNL	----	MRDVE	NGCLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMASAMVL	SKHVG																
BDCoV-HKU22	483	YG	G	----	WDNMLRNL	----	MRGVE	DPVLMGWDY	PKCDRAMP	SL	LRI	SASLVLARKHKG																
LRNV	333	YG	G	----	WDNMLRNL	----	TDVVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMASAMVL	SKHVS																
PTGEV	331	YG	G	----	WDNMLRNL	----	MRDVE	NGCLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMASAMVL	SKHVG																
HCoV-229E	328	YG	G	----	WDNMLRNL	----	MADVE	DPKLMGWDY	PKCDRAMP	SM	TRMSAMVL	SKHV																
WS-CoV	333	YG	G	----	WDDMLRRL	----	IQGVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMSAMVL	SKHVT																
BtCoV-HKU10	327	YG	G	----	WDNMLRNL	----	INGVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMSAMVL	SKHT																
HCoV-NL63	328	YG	G	----	WDNMLRNL	----	IDGVE	NPVLMGWDY	PKCDRAMP	NM	TRMSAMVL	SKHVN																
BVDV	323	FN	I	----	FNKV	-----	RKE	-----	WDLFNE	PPVA	SE	DTKN	WD	TO	VT	SRDL	RL	GE	-----	Q								
CSFV	317	FQ	I	----	FDKV	-----	RKE	-----	WDQFON	PPVA	SE	DTKA	WD	TO	VT	TKDL	EL	KD	-----	Q								
FMDV	213	VA	A	----	ANPDVD	W	RF	GH	FA	QY	RN	VD	VD	DYS	AF	DAN	H	C	S	D	AM	N	IM	FEE	VR	TE	F	-----

Coxsackiev 210 VG-C---DPD[F]W[SK]---[I]PV[L]LDGHL[F]AF[D]YSGYDAS[S]-P[V]-WFACLK[M]L[E]K[LG]Y-  
MEV 210 IG-CDDPDVHWTAFG--VAMOGFER---YVDVYSNFDSTHSVAM-FR[L]AEFFSEENG-  
HPVM 210 VG-C---DPD[F]W[SK]---[I]PV[L]MEEKL[F]AF[D]YTG YDAS[S]-PA-WFEALK[V]L[E]K[IG]FG  
EV-D68 206 VG-C---DPD[F]W[SK]---[I]P[L]LNGE[F]AF[D]YTG YDAS[S]-P[V]-WFACLK[V]L[E]K[LG]Y-  
HRV-B14 210 VG-C---DPD[F]W[SV]---[I]PC[L]MDGHL[F]AF[D]YSNFDAS[S]-P[V]-WFV[CLEKVL]L[E]K[LG]FA  
CSV-JSY 212 PDYH---WTPF---Y---HSF[L]DYSE[W]L[D]YSNFDST[P]-S[V]-VFK[IGEE]L[A]I[II]QL  
PKVS-HUN 213 PDLH---WTKF---F---FKFCHY[P]Q[F]DLDYKCFDAT[P]-SC-AFR[V]EKHL[E]R-----  
RHDV 229 SR-D---VDV[L]N[L]---TSKAS--DF[L]CLDY[SK]WDST[MS]-PC-VVR[AID]L[LA]DC---

SARS-CoV-2 645 CC[L]-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BtCoV-RpS 568 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
SARS-CoV-Rs 645 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BtCoV-Cp 568 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
SARS-CoV 645 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BtCoV-Rp3 645 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BtRf-BCoV 645 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BtCoV-YNLF 645 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BtCoV-279 645 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BtCoV-HKU3 645 CCNL-SHRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]S[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BtHpCoV-ZJ13 640 CCNV-SERL--YRLA-NECAQVLS--E[V]L[CGG]A[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
RCoV-SDAV 140 CC[H]-TDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]C[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
MERS-CoV 508 CC[T]-RDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]V[LCGG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNILQ  
BtCoV-HKU9 629 CCNA-SERF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDST[TAYAN]SVFNICQ  
BtRo-CoV 629 CCNT-SERF--YRLA-NECAQVLS--E[V]V[LCGG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDST[TAYAN]SVFNICQ  
BetaCoV 608 CC[T]-RDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]V[LCGG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNILQ  
EriCoV 608 CC[N]-SDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]V[LCGG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNILQ  
BtCoV-HKU5 608 CC[N]-TDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]V[LCGG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNILQ  
HCoV-HKU1 381 CC[H]-GDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]C[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
PHEV 381 CC[H]-SDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]C[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
MHV-2 381 CC[H]-TDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]C[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
BCoV-LUN 381 CC[H]-SDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]C[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
HCoV-OC43 381 CC[H]-SDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]C[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
B-CoV-HKU24 381 CC[H]-TDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]C[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
RbCoV-HKU14 381 CC[H]-SDRF--YRLA-NECAQVLS--E[V]M[CGG]C[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNICQ  
TCoV 130 CC[W]-SERI--YRLY-NECAQVLS--E[V]L[ATG]G[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIIQ  
AIBV 130 CC[W]-SERI--YRLY-NECAQVLS--E[V]L[ATG]G[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIIQ  
DCoV 130 CC[W]-SDRV--YRLY-NECAQVLS--E[V]L[ATG]G[LY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIIQ  
BtCoV-512 378 CC[S]-SDRM--YRLC-NECAQVLS--E[V]V[YSNG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
MCoV 381 CC[H]-SDRF--YRLS-NELAQVLS--E[V]V[HCT]G[G]Y[F]K[PGG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
PEDV 378 CC[S]-TDRF--YRLC-NECAQVLS--E[V]V[YSNG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
FCoV 381 CC[H]-SDRF--YRLS-NELAQVLS--E[V]V[HCT]G[G]Y[F]K[PGG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
BtRf-CoV-YN 378 CC[H]-SDRF--YRLS-NELAQVLS--E[V]V[HSNG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
CCoV 381 CC[H]-SDRF--YRLS-NELAQVLS--E[V]V[HCT]G[G]Y[F]K[PGG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
BDCoV-HKU22 533 CCDW-NERI--YRLA-NECAQVLS--E[V]A[SN]G[GLY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
LRNV 383 CC[N]-MDRF--YRLS-NELAQVLS--E[V]V[HSNG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
PTGEV 381 CC[H]-NDRF--YRLS-NELAQVLS--E[V]V[HCT]G[G]Y[F]K[PGG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
HCoV-229E 378 CC[A]-SDRF--YRLS-NELAQVLS--E[V]V[YSNG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
WS-CoV 383 CC[H]-NERF--YRLS-NELAQVLS--E[V]A[FVQ]G[GLY]V[K]P[GG]T[SS]GDAT[TAYAN]SVFNIFQ  
BtCoV-HKU10 377 CC[T]-DERM--YRLC-NECAQVLS--E[V]V[YSNG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDASTAYAN]SVFNIFQ  
HCoV-NL63 378 CC[A]-TDRF--YRLC-NECAQVLS--E[V]V[YSNG]G[MY]V[K]P[GG]T[SS]GDASTAYAN]SVFNIFQ  
BVDV 366 KYYY-RKEM--H[F]I-DTITDH[V]EVPV[ITAD]GEVY[IR]N[Q]RGS[Q]PDT[SAG]NS[MLN]VLT  
CSFV 360 KYYF-KK[KN]-H[F]I-DTLTMH[S]EVPV[ISAD]GEVY[IR]N[Q]RGS[Q]PDT[SAG]NS[MLN]VLT  
FMDV 265 -----FHPNAEW[L]K-TLV--N[Q]-----E-HAYENKRITVE[CG]MPS[CS]CA[SI]INI[IL]NNIY  
Coxsackiev 259 -----THKETNY[L]D--YLC--NS-----H-H[YRDKHY]FVR[CG]MPS[CS]SGT[SIF]NS[INN]II  
MEV 262 -----FDPLVKDYLE-S[L]A--[S]-----K-HAYEEKRY[L]ITGGLP[SC]CA[AT]SMLN[V]MNNII  
HPVM 260 DR----V[Q]YI--D-----YLN--HS--H-H[YK]NKTY[CV]K[CG]MPS[CS]SGT[SIF]NS[INN]LI  
EV-D68 255 -----THQ--TSFID-YLC--HS--V-H[YK]DRKY[LV]N[CG]MPS[CS]SGT[SIF]NS[INN]II  
HRV-B14 260 GS----SLIQ--S-----IC--N[Q]-----H-H[FRDELY]VVE[CG]MPS[CS]SGT[SIF]NS[INN]II  
CSV-JSY 260 PP[IP]P[AV]--Q[MY]VQSIY---LS-----K-H[V]FGDQ[MY]M[KG]GNP[SC]CVG[TSIL]NS[V]VNNIS  
PKVS-HUN 257 -LIG-DE[V]V--T[RY]I-ETIR--HS--R-H[V]FGNETY[EM]I[CG]NP[SC]CVG[TSI]INI[INN]IC  
RHDV 274 -CEQ-TE[LT]--K[S]V[L]-TLK--SH--P[IT]LD[MIV]QTKR[GLP]S[GM]PF[TSV]INS[CH]WLL

SARS-CoV-2 753 FSMMILSDDAVVCY-----NSTYASQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
BtCoV-RpS 676 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
SARS-CoV-Rs 753 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
BtCoV-Cp 676 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
SARS-CoV 753 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
BtCoV-Rp3 753 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
BtRf-BCoV 753 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
BtCoV-YNLF 753 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
BtCoV-279 753 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
BtCoV-HKU3 753 FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK  
BtHpCoV-ZJ13 748 FSMMILSDDGVVCY-----NSDYVARGY[AG]IKDFKQVLYYQNNVFMSEAK

RCoV-SDAV	248	FSMMILSDDGVV	-----	NSEFASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
MERS-CoV	616	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYAAKGYLAGIQNFKETLYYQNNVFMSEAK
BtCoV-HKU9	737	FSMMILSDDGVV	-----	NADYAKQGYVADIQGFKETLYYQNNVFMSEAK
BtRo-CoV	737	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYASKGYVADIQGFKETLYYQNNVFMSEAK
BetaCoV	716	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYAAKGYVASTIQNFKETLYYQNNVFMSEAK
EriCoV	716	FSMMILSDDGVV	-----	NKDYAARGYLAGIQNFKETLYYQNNVFMSEAK
BtCoV-HKU5	716	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYATKGYLAGIQNFKETLYYQNNVFMSEAK
HCoV-HKU1	489	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYASKGYLANISVQQVLYYQNNVFMSEAK
PHEV	489	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
MHV-2	489	FSMMILSDDGVV	-----	NSEFASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
BCoV-LUN	489	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
HCoV-OC43	489	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
B-CoV-HKU24	489	FSMMILSDDGVV	-----	NSEYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
RbCoV-HKU14	489	FSMMILSDDGVV	-----	NSDYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
TCoV	238	FSMIFADGDDG	-----	NNTLAKQGLVADISGFFREVLVYQNNVFMADSK
AIBV	238	FSMIFADGDDG	-----	NNTLAKQGLVADISGFFREVLVYQNNVFMADSK
DCoV	238	FSMIFADGDDG	-----	NNTYAKQGLVADISAFREVLVYQNNVFMADSK
BtCoV-512	486	FSMMILSDDGVV	-----	NSEYAAALGYVADINAFKAVLYYQNNVFMASAK
MCoV	489	FSMMILSDDGVV	-----	NKEYADLGYVADISAFKQVLYYQNNVFMSEAK
PEDV	486	FSMMILSDDGVV	-----	NNDYASLGYVADINAFKAVLYYQNNVFMASAK
FCoV	489	FSMMILSDDGVV	-----	NKDYADLGYVADISAFKATLYYQNNVFMSTAK
BtRf-CoV-YN	486	FSMMILSDDGVV	-----	NKEYAALGYVADISAFKATLYYQNNVFMSTAK
CCoV	489	FSMMILSDDGVV	-----	NKDYADLGYVADINAFKATLYYQNNVFMSTAK
BDCoV-HKU22	641	FSMIFADGDDG	-----	NKSYAELGYVADISAFKATLYYQNNVFMADSK
LRNV	491	FSMMILSDDGVV	-----	NKEYADLGYVADINAFKATLYYQNNVFMSTAK
PTGEV	489	FSMMILSDDGVV	-----	NKDYADLGYVADINAFKATLYYQNNVFMSTAK
HCoV-229E	486	FSMMILSDDGVV	-----	NKTYAGLGYVADISAFKATLYYQNGVFMSTAK
WS-CoV	491	FSMIFADGDDG	-----	NKDYASMGYVSDYGAFRALVYQNGVFMNSAK
BtCoV-HKU10	485	FSMMILSDDGVV	-----	NKDYADLGYVADISAFKATLYYQNNVFMSTAK
HCoV-NL63	486	FSMMILSDDGVV	-----	NKDYAELGYVADISAFKATLYYQNNVFMSTAK
BVDV	442	ARHVCDDGDFLIT	-----	EKGLGL-----KFAANNMQILHE
CSFV	435	AKHVCDDGDFLIT	-----	ERALGE-----KFAASKGVQILYE
FMDV	329	YIMISYGDITVVAS	-----	DYDLDFEALKPHFKSLGQ-----
Coxsackiev	322	FRMLAYGDDVIVAS	-----	PWPIDASLLAEAGKGL-----
MEV	326	VKVISYGDITVAT	-----	NYQLNFRVVRTSAKTGY-----
HPVM	321	LKMAYGDDVIVAS	-----	PHEVDASLLAQSGKDLGL-----
EV-D68	317	EKMAYGDDVIVAS	-----	PHKIDPGLLAEAGKHVGL-----
HRV-B14	320	LKMLAYGDDITVIVS	-----	PYELDPQVLAATLGKNGVGL-----
CSV-JSY	324	-----TSAWRIIC	-----	GDDVLYATVPSIHPSTADFIADFY-----
PKVS-HUN	322	FRMLAYGDDVIVGC	-----	D-----PPIHPSIKKEFY-----
RHDV	347	APFYTYGDDGVYAMTPMVSLLPAIENLRDYLSP	-----	TAADKTEITDVCPLNKI-----

**Figura 3.** Alineamiento múltiple de secuencias de proteínas que comparten similitud con la nsp12 RdRp. Para cada proteína se muestra el organismo al que pertenece según la abreviatura especificada en la Tabla 1. Se presentan en negro los residuos de aminoácidos conservados, en azul los residuos de aminoácidos conservados que forman parte del sitio activo de la enzima de referencia (posición 1), en gris los residuos de aminoácidos mutantes y sin color los residuos de aminoácidos no conservados.

Tal como fue señalado, éste tipo de alineamiento permite establecer qué aminoácidos y/o regiones de una familia de secuencias son conservados. En un primer ensayo fueron descartadas las proteínas de 14 organismos: CMCoV- HKU21, SCoV-HKU17, PCoV-HKU15, ThCoV-HKU12, WECoV-HKU16, WiCoV-HKU20, NHCov-HKU19, Zika, MNV, NWV, NWLV, HCV-JHF, JEV y YFV-17D, que si bien son homólogos con la ARN polimerasa del SARS-CoV-2, su secuencia con mayor similitud corresponde a una región alejada a la del sitio activo de la enzima RdRp del SARS-CoV-2, por lo que no fue posible realizar una adecuada comparación. Esto puede deberse a que la polimerasa del virus en estudio (de 932 aminoácidos) es considerablemente más grande que sus homólogos, como se observa en el alineamiento total (Anexo 1).

Una vez retiradas las secuencias que dificultaban la interpretación de resultados, se puede determinar que todos los aminoácidos que interactúan con el sustrato de la

enzima y por lo tanto son importantes para que ésta cumpla sus funciones catalíticas, tienen un muy alto grado de conservación, estando presentes en prácticamente todas las proteínas incluidas en el alineamiento. El elevado nivel de conservación para esta enzima en particular, presumiblemente se debe al rol central que cumple en la replicación del genoma del virus, pues es la encargada de controlar la selectividad de los nucleótidos entrantes. Adicionalmente se ha encontrado que mutaciones en esta enzima disminuyen la virulencia del organismo (**Sexton et al., 2016**).

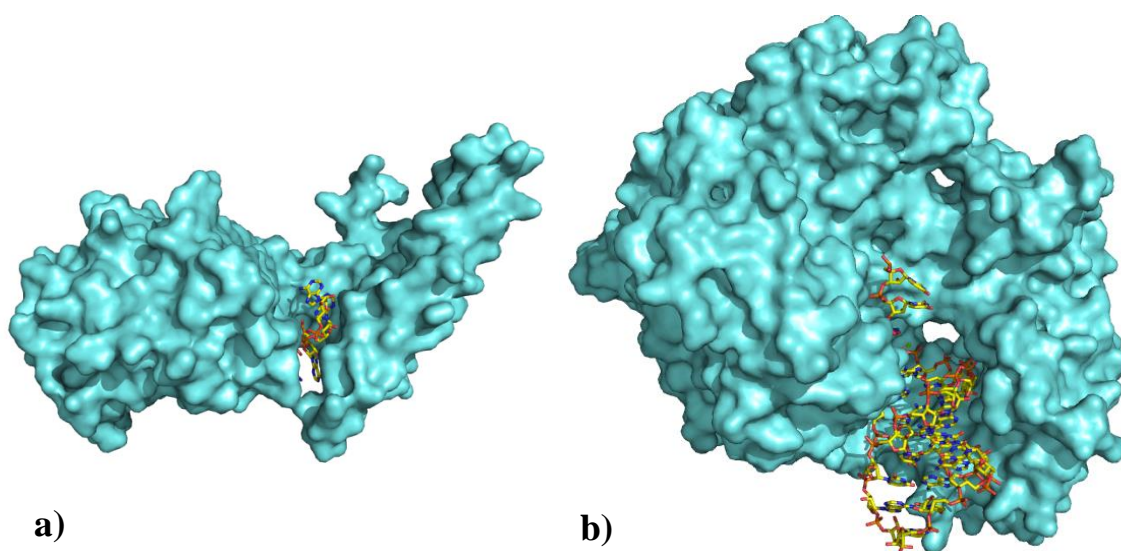
### **3.1.2 Compuestos inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente**

De la información generada por la base de datos PDB se identificaron 125 estructuras enzima-ligando pertenecientes a ocho organismos diferentes: SARS-CoV-2, Enterovirus, Foot and mouth disease, Poliovirus, Norovirus, Virus de la hepatitis C (HCV) y Coxsackievirus. Para varios de ellos también se han registrado diversas cepas, como es el caso del HCV, al cual pertenecen la mayor cantidad de ligandos encontrados y para el que se han obtenido 8 diferentes variantes como se muestra en el Anexo 2.

Según el análisis de homología y el alineamiento de secuencias realizado, era previsto que por la conservación de sitio activo de la enzima RdRp, en la búsqueda de posibles inhibidores de acuerdo a la estructura se encontraran organismos como el virus de la hepatitis C y el poliovirus. En efecto, su similitud estructural y el hecho de que estos virus estén bien caracterizados por ser sujetos de múltiples investigaciones, ha permitido que muchas de las terapias experimentales para tratar el COVID-19 se basen en fármacos que han sido descritos para el tratamiento de enfermedades causadas por estos patógenos (**Liu et al., 2020**). Sin embargo, compuestos como Remdesivir y Favipiravir que son potenciales inhibidores de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 y que fueron descubiertos tras el re-direccionamiento de fármacos usados como agentes terapéuticos contra el virus del Ébola (**Costanzo et al., 2020**), no se han reportado en la presente investigación.

Para el virus del Ébola a diferencia de otros, la nucleocápside además de ser un componente estructural de los viriones, es la encargada de la replicación, transcripción y empaquetamiento del genoma. Esta nucleocápside está formada por ARN y varias proteínas, de las cuales la denominada nucleoproteína es el elemento central y está

conformada por 739 aminoácidos, de los cuales los primeros 450 llevan a cabo la síntesis de ARN, mientras que los restantes forman los filamentos necesarios para el ensamblaje de los viriones (Kirchdoerfer, Saphire, & Ward, 2019). Tal como reportan Lo et al., (2020), modelos estructurales de los dominios de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus del Ébola y del SARS-CoV-2 demuestran que estos comparten la región que es el blanco molecular de Remdesivir, y presumiblemente también de Favipiravir. Por lo tanto, el hecho de que no haya surgido este resultado durante la búsqueda en bases de datos, se debe a que la estructura de la proteína -de 450 aminoácidos- encargada del proceso de replicación del virus del Ébola (Figura 4a), difiere considerablemente con la del virus SARS-CoV-2 (Figura 4b), tanto en su forma 3D, como en su tamaño, siendo ésta última más del doble que la primera.



**Figura 4.** Comparación de la estructura tridimensional de proteínas del complejo de replicación/transcripción. a) Nucleoproteína del virus del Ébola (PDB ID: 6nut) y b) Enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 (PDB ID: 7bv2). Se muestra en color cyan la superficie proteica y en color amarillo la hebra de ARN.

Por otra parte, con respecto a los ligandos de enzimas ARN polimerasas virales encontrados, estos tienen estructuras diversas (Anexo 2). Entre ellos destacan principalmente nucleósidos trifosfatos y sus análogos, compuestos nitrogenados particulares como sulfonamidas o carboxamidas, otras amidas, aminas y nitrilos de forma general; y ácidos orgánicos, mayormente ácidos carboxílicos.

Para el caso de los nucleósidos trifosfatos, estos comprenden el sustrato natural de las enzimas ARN polimerasas ARN-dependientes para llevar a cabo la replicación y transcripción del genoma vírico. Durante el proceso de elongación, el nucleótido 3´

terminal ocupa el sitio -1 en el producto de ARN, el nucleósido entrante se une en el sitio +1 adyacente y la incorporación de uno nuevo conduce a la translocación del ARN, liberando el sitio +1 (**Kokic et al., 2020**), conduciendo así a la síntesis de la hebra de ARN. En cuanto a los análogos, son compuestos particularmente importantes, puesto que se asemejan estructuralmente a la molécula de sustrato compitiendo con éste por el sitio activo, y que cuando son reconocidos tienen la capacidad de unirse impidiendo que la enzima catalice las reacciones naturales (**Voet, Voet, & Pratt, 2008**). Entre los principales análogos de sustrato identificados en el Anexo 2 se encuentra Remdesivir: el primer inhibidor para el que se determinó su estructura 3D en complejo con la polimerasa del COVID mediante microscopía electrónica (**Yin et al., 2020**).

En cuanto a las otras clases de moléculas de ligandos, se encuentran aquellas que incluyen nitrógeno en su estructura, siendo este átomo uno de los más comunes entre los inhibidores establecidos para ARN polimerasas como se evidencia en el Anexo 2. Esta frecuencia de aparición probablemente se debe a que el nitrógeno forma interacciones intensas dentro de las estructuras proteicas, por lo que puede unirse a ellas con gran afinidad. En efecto, los puentes de hidrógeno que pueden formarse con átomos de oxígeno, nitrógeno o flúor, son las interacciones intramoleculares más fuertes (**Atkins & Jones, 2007**). Esto explicaría también que muchos de los ligandos identificados posean átomos de flúor y que los ácidos orgánicos cuyo grupo funcional contiene oxígeno sean también algunos de los compuestos más repetitivos dentro de la lista.

Por último, entre las moléculas que más llaman la atención (Anexo 2) están las sulfonamidas y carboxamidas. Por su parte, las sulfonamidas debido a su gran estabilidad y por ser bien toleradas en el organismo humano, constituyen el centro de muchas estructuras de fármacos. Además, son agentes terapéuticos diversas aplicaciones: desde bactericidas, anticonvulsionantes, anti-inflamatorios, diuréticos hasta anticancerígenos, antileucémicos y antiretrovirales. En cuanto a las carboxamidas, estas también son moléculas ampliamente distribuidas que se emplean como farmacóforos en el diseño de agentes terapéuticos, entre sus principales características se encuentran la capacidad de inhibición de enzimas y se han usado para el tratamiento del VIH y enfermedades del corazón, por nombrar algunas (**Ugwu, Okoro, & Ahmad, 2017**).

Adicionalmente, mediante exploración bibliográfica se determinaron otros ligandos que pueden ser inhibidores de enzimas ARN polimerasas virales, sin embargo muchos de estos complejos han sido descritos de manera teórica y no se cuenta con su estructura tridimensional. En este contexto, se encontraron 17 resultados que pertenecen a enzimas de 6 organismos virales: SARS-CoV-2, Hepatitis C, Enterovirus, Coxsackievirus, Dengue y la enzima transcriptasa inversa del VIH. Cabe recalcar que para los potenciales inhibidores del virus SARS-CoV-2, los compuestos identificados provienen de ensayos de acoplamiento molecular, mas no de estudios experimentales. Todos los ligandos obtenidos de la literatura, se detallan en el Anexo 3.

Es así que tras eliminar las redundancias entre las moléculas pertenecientes a potenciales inhibidores recopiladas y dejando de lado los sustratos naturales de la enzima (nucleósidos trifosfato), se obtuvieron 128 compuestos de interés. A este conjunto se le sumaron 157 provenientes de la librería COVID Box, obteniendo un total de 285 moléculas para ser probadas en ensayos de Docking.

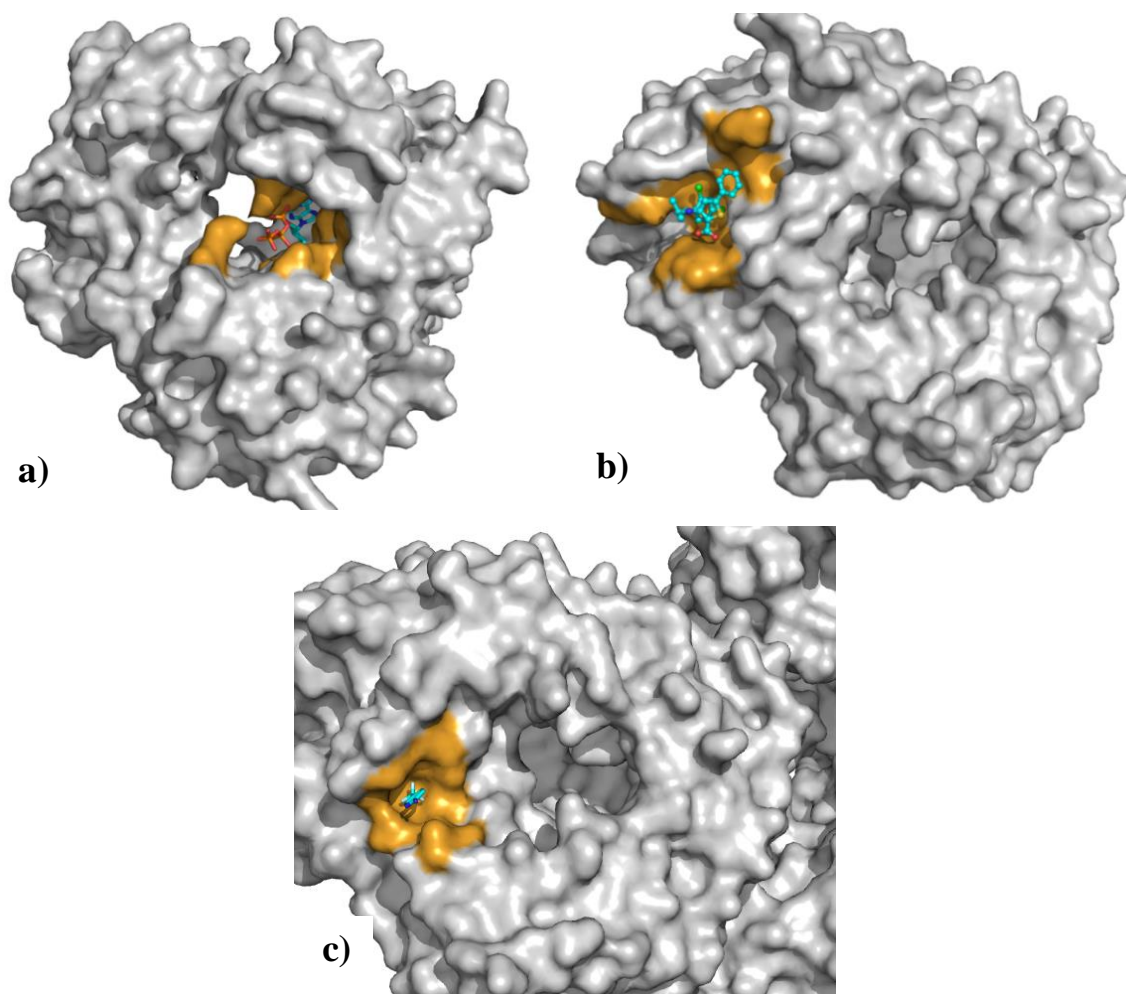
### **3.1.3 Identificación de sitios de unión de inhibidores**

De forma general, los inhibidores son sustancias que pueden combinarse con una enzima para generar una alteración en ésta, lo que provoca una reducción de su actividad. Existen diversos mecanismos de acción de los inhibidores, sin embargo, dependiendo del sitio al cual se unen en la enzima se han clasificado como competitivos o alostéricos. Se conocen como inhibidores competitivos a aquellas moléculas que compiten por el sitio de enlazamiento con el sustrato normal de la enzima, mientras que los inhibidores alostéricos involucran un sitio de unión diferente al sitio catalítico y pueden causar grandes efectos en la actividad de la enzima (Voet et al., 2008).

La representación gráfica de los complejos de unión entre cada inhibidor y su respectiva enzima se observan en el Anexo 4. De acuerdo con estas y según las bases teóricas, se reconocieron 96 ligandos competitivos y 46 ligandos alostéricos. Así mismo, tras analizar sus modos de unión, se pudo determinar que existen 3 “bolsillos” a los cuales se enlazan los compuestos. La Figura 5 muestra ejemplos de complejos enzima-ligando obtenidos para cada una de las tres formas de unión identificadas en diferentes organismos. En la representación de la Figura 5a se puede ver como el ligando (ATP) se



une al sitio activo de la enzima RdRp del Poliovirus, mientras que en las Figuras 5b y 5c, los ligandos con código JPC y 3B0 respectivamente, se unen a sitios alostéricos de la enzima RdRp del virus de la hepatitis C. En cuanto a estos sitios es apreciable que uno de ellos (5b) se encuentra bastante alejado del sitio activo mientras que el otro (5c) está muy cercano al mismo; ambos consisten en cavidades que se encuentran en la superficie de la enzima a las cuales pueden acoplarse los compuestos. Luego de reconocer los bolsillos o sitios de enlace de ligandos para enzimas ARN polimerasas de diferentes organismos, es de relevancia en el presente estudio determinar si dichos sitios están presentes en la enzima de interés.



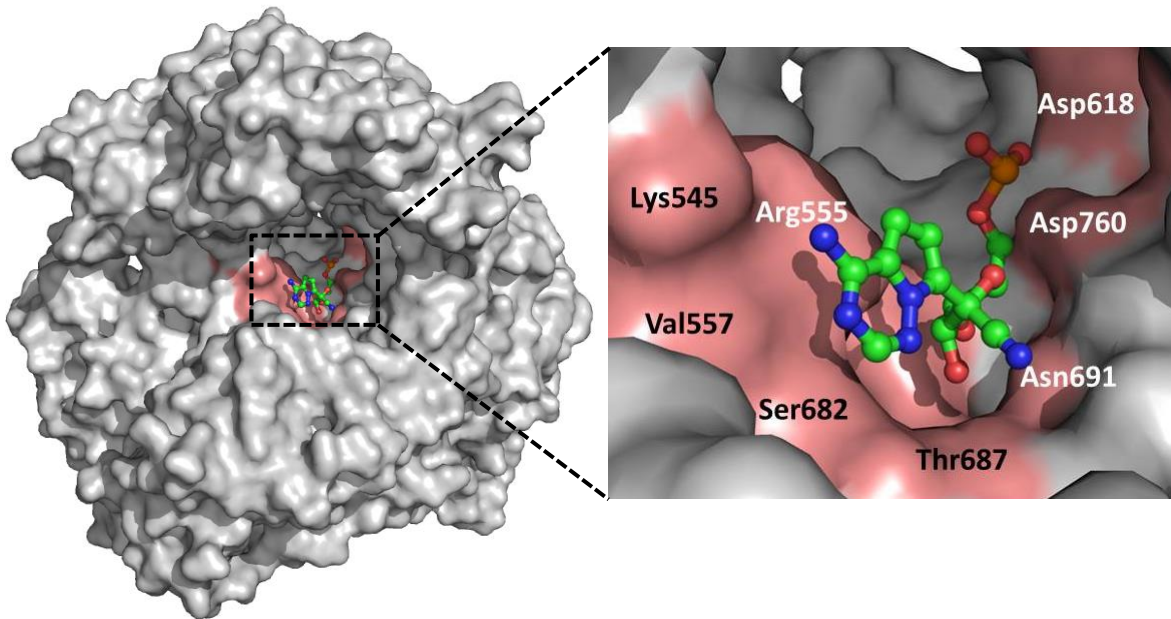
**Figura 5.** Sitios de unión a ligandos en enzimas ARN polimerasas ARN-dependientes a) Complejo formado por la enzima RdRp del poliovirus en unión con ATP (PDB ID: 2ily) en el sitio activo, b) Complejo formado por la enzima RdRp HCV en unión con el inhibidor JPC (PDB ID: 1yvz) en un sitio alostérico, y c) Complejo formado por la enzima RdRp HCV en unión con el inhibidor 3B0 (PDB ID: 4ty9) en un sitio alostérico. La superficie proteica se muestra en color gris, las moléculas de ligando en color cian y el sitio de unión formado por los aminoácidos con los que interactúan en color naranja.

### 3.1.3.1 Sitio Activo

Para definir la zona de catálisis se tomó como punto de partida la información disponible acerca del complejo formado por la RdRp del SARS-CoV-2 y el fármaco Remdesivir. Según **Kokic et al., (2020)**, cuando Remdesivir monofosfato (RMP) se incorpora a la cadena creciente tras la pérdida de un pirofosfato, interactúa con el nucleótido que se encuentra aguas arriba de la hebra y es capaz de formar pares de bases de Watson-Crick con el monofosfato de uridina ubicada en la plantilla de ARN. La enzima ARN polimerasa continúa su acción y adiciona hasta tres nucleótidos más, luego de lo cual RMP choca contra un residuo de Serina que se encuentra altamente conservado en el sitio activo impidiendo el avance de la enzima.

Tras experimentos empleando microscopía electrónica (**Yin et al., 2020**), se encontró que durante el proceso inhibitorio, RMP además de interactuar con los nucleótidos de ARN, también lo hace con las cadenas laterales de Lys545 y Arg555, puesto que estos residuos son los encargados de estabilizar la base entrante para que adopte su posición correcta. En el sitio activo de igual modo se encuentran una molécula de pirofosfato y dos iones magnesio que son coordinados por los aminoácidos Ser759, Asp760 y Asp761. Adicionalmente, la misma fuente señala de acuerdo al análisis estructural del complejo, que el sitio activo está conformado por siete motivos, en cuyo centro se encuentran los aminoácidos: Val557, Asp618, Asp623, Thr680, Ser682, Thr687, Ala688 y Asn691, además de los antes mencionados.

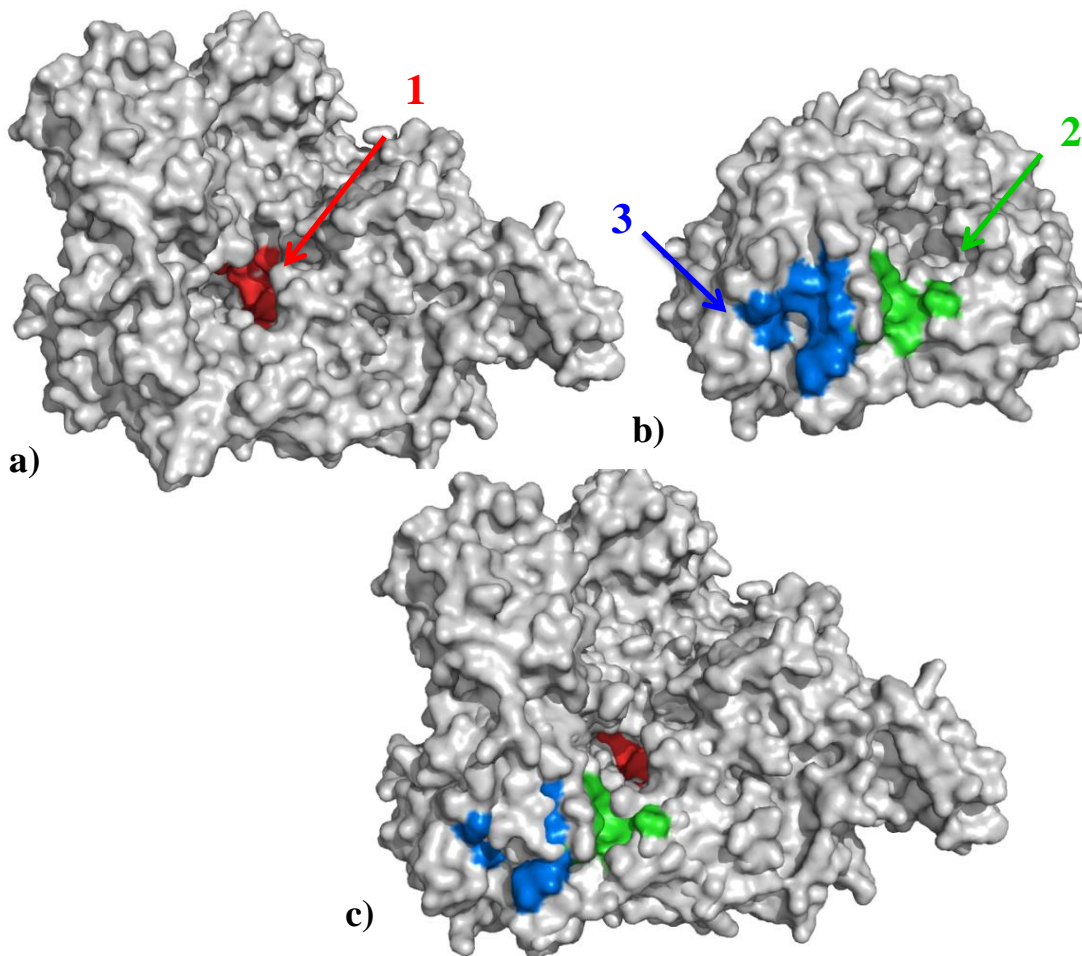
Conocido esto por fuentes bibliográficas y luego del análisis de la estructura enzimática enlazada con su inhibidor (PDB ID:7bv2) que se detalla en el Anexo 4, se identificó el sitio de unión que corresponde al centro catalítico de la enzima, como se muestra en la Figura 6. Se representa la enzima RdRp del SARS-CoV-2 en unión con Remdesivir y un acercamiento al sitio activo muestra algunos de los residuos de aminoácidos que participan en la unión.



**Figura 6.** Sitio activo de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2. Se muestra en color gris la superficie proteica, en color verde la molécula del inhibidor Remdesivir y en color salmón los residuos de aminoácidos que participan en la unión.

### 3.1.3.2 Sitio Alostérico

De acuerdo con la información obtenida de la literatura y de las bases de datos exploradas, no existe evidencia de que la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del SARS-CoV-2 posea un bolsillo de unión a inhibidores diferente al que corresponde al sitio activo. Sin embargo, se utilizó la estructura de la enzima RdRp del virus de la Hepatitis C para determinar visualmente si alguno de los dos sitios alostéricos que muestra esta última, podría estar presente también en la enzima del virus causante del Covid. La Figura 7 ilustra la estructura tridimensional de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 (PDB ID: 6m71) con énfasis en su sitio activo (Figura 7a), la estructura de la enzima RdRp del virus de la Hepatitis C (PDB ID: 3mwv) donde se distinguen sus sitios alostéricos (Figura 7b), y la superposición de estas dos estructuras (Figura 7c) para la comparación de sus bolsillos de unión.



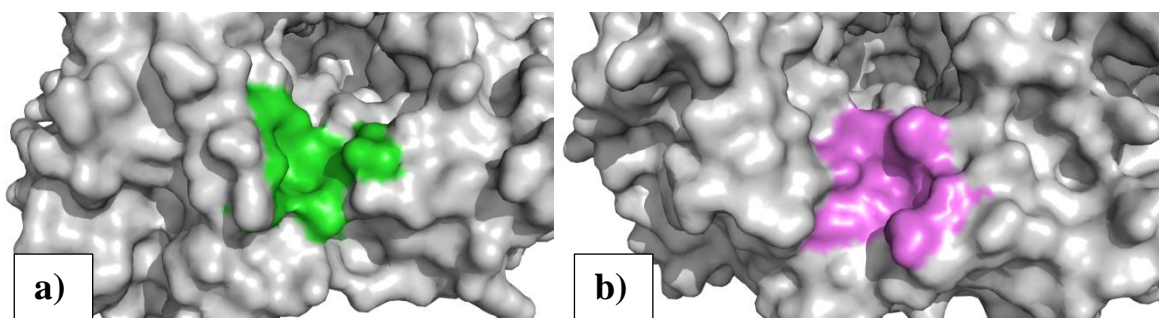
**Figura 7.** Comparación y superposición de los sitios de unión de inhibidores identificados para enzimas ARN polimerasas virales. a) Estructura de la enzima RdRp del SARS-CoV-2 (PDB ID: 6m71) donde se resalta su sitio activo (n°1) en color rojo, b) Estructura de la enzima RdRp del HCV (PDB ID: 3mwv) con sus dos sitios alostéricos (n°2 y n°3) en color verde y azul respectivamente, y c) Superposición de estructuras.

En la Figura 7c en donde se superponen las estructuras de las enzimas RdRp del virus de la Hepatitis C y del SARS-CoV-2, se observa que para el caso del sitio alostérico n°3 que se encuentra más alejado de la cavidad central, no existe correspondencia en la estructura del coronavirus; el lugar en donde presumiblemente se ubicaría esta cavidad para el SARS-CoV-2 se encuentra ocupado por aminoácidos de la propia cadena proteica. Por otra parte, el sitio alostérico n°2 de la RdRp del HCV que se encuentra cercano al sitio activo de la enzima, se observa que forma una cavidad que puede notarse también en la RdRp del SARS-CoV-2. Este hallazgo conduce a la presunción de que la enzima ARN polimerasa en estudio posee también un sitio alostérico de unión a inhibidores.

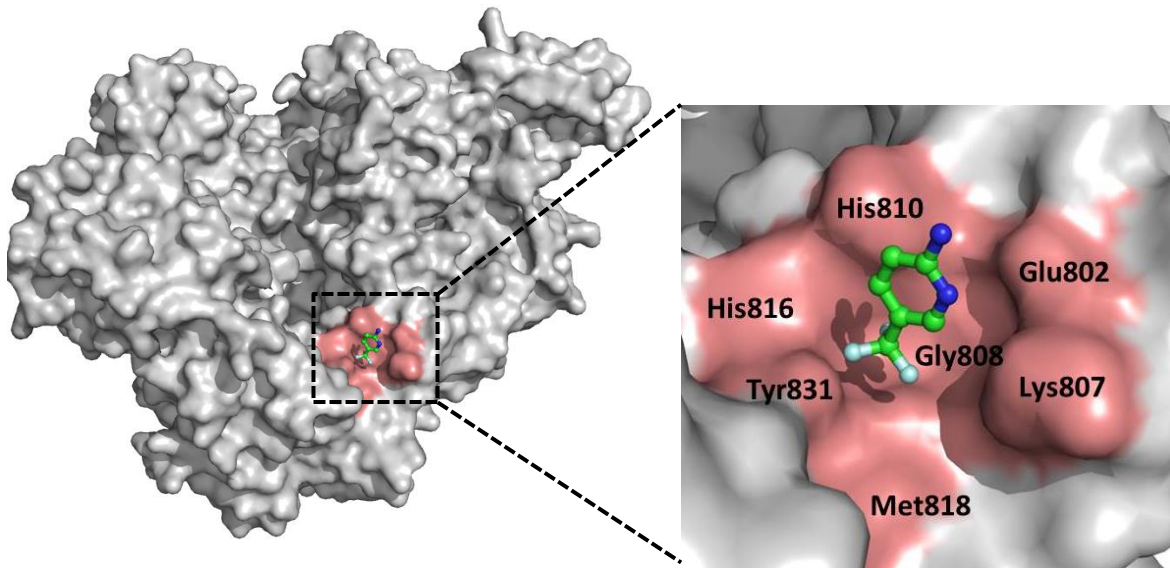
Tal como lo indican **Khalid et al., (2020)**, la ns5b HCV, posee una distribución de sus dominios que es similar a la de otras polimerasas de nucleótidos. Según estudios de biología estructural realizados sobre esta enzima, se ha evidenciado la presencia de

múltiples dominios de unión alostéricos que son el objetivo de inhibidores caracterizados. En un ensayo llevado a cabo por **Chen et al., (2015)**, se realizó un cribado de potenciales inhibidores basados en fragmentos de moléculas, es decir compuestos de tamaño reducido y bajo peso molecular que poseen la capacidad de unirse a proteínas objetivo con elevada afinidad, provocando una reducción en la actividad enzimática. En dicho estudio se obtuvieron buenos resultados con algunas de las moléculas ensayadas, en especial con el compuesto denominado 5-(Trifluorometil)piridin-2-amina (PDB ID: 3B0), que es un fragmento de un eficaz inhibidor de la enzima. El compuesto tiene la capacidad de unirse a la región conocida como la “palma” de la enzima polimerasa, siendo este un sitio alostérico blanco de agentes terapéuticos diseñados para tratar la enfermedad causada por el virus de la hepatitis.

Tomando como referencia la estructura de la enzima ns5b (PDB ID: 3mwv), en la presente investigación se logró determinar que en la RdRp del SARS-CoV-2, los aminoácidos: Glu802, Lys807, Gly808, Pro809, His810, His816, Thr817, Met818 y Tyr831 conforman la cavidad que presumiblemente corresponde al mismo sitio alostérico identificado en la polimerasa del virus de la hepatitis C. La Figura 8a muestra la cavidad que forma el sitio alostérico de la enzima ns5b HCV y en base a ésta, la deducción del supuesto sitio alostérico (Figura 8b) de la polimerasa del SARS-CoV-2. Adicionalmente, con el procedimiento especificado en la metodología se obtuvo la representación gráfica que se muestra en la Figura 9 donde se observa al inhibidor 3B0 unido a la enzima ARN polimerasa del SARS-CoV-2 y sus respectivas interacciones.



**Figura 8.** Deducción del sitio alostérico de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 a partir de su semejanza con la enzima ns5b HCV. a) Sitio alostérico la enzima ns5b (PDB ID: 3mwv) del HCV y b) Sitio alostérico teórico de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 (PDB ID: 6m71). Se muestra en gris la superficie proteica, en color verde el sitio alostérico de la enzima ns5b y en color magenta a su correspondiente en la RdRp del coronavirus.



**Figura 9.** Sitio alostérico de la enzima RdRp del SARS-CoV-2 definido teóricamente, en unión con el inhibidor 3B0. Se muestra en color gris la superficie proteica, en color verde la molécula del inhibidor y en color salmón los residuos de aminoácidos que participan en la unión.

Es así como se identificaron dos bolsillos de unión a inhibidores en la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2, correspondiendo el primero al sitio activo de la enzima (Figura 6) y el segundo a un sitio alostérico netamente teórico (Figura 9), asumiendo su conservación entre enzimas polimerasas. Por lo tanto, estos sitios de unión son los puntos de referencia en los cuales se busca acoplar los diferentes ligandos seleccionados durante los ensayos de docking.

### 3.1.4 Acoplamiento molecular

Con respecto a los parámetros establecidos en el software GOLD para el experimento, estos fueron seleccionados según las características de la proteína principalmente y en menor grado a los ligandos. Quizá uno de los pasos más importantes para llevar a cabo los ensayos, es la definición de la función de evaluación del acoplamiento, ya que de éste depende el algoritmo aplicado para encontrar las mejores soluciones de cada ligando; en este caso, se escogió ChemPLP. El potencial linear por partes (ChemPLP) es una función de acoplamiento optimizada para predecir orientaciones con aplicación en el cribado virtual de moléculas y se usa para simular la complementariedad estérica entre ligando y proteína (Korb, Stütze, & Exner, 2009). El manual de usuario proporcionado por GOLD establece que esta función puede ser utilizada en ensayos de docking covalente, para el manejo de restricción de rotámeros y cuando se busca considerar la flexibilidad de cadenas laterales (Cambridge Crystallographic Data

**Centre, 2019**), como en la presente investigación. Además, este mismo manual indica que de acuerdo a pruebas de validación, ChemPLP proporciona la mayor tasa de éxito promedio.

Por otra parte, con respecto a los resultados, se consideró a la puntuación global del acoplamiento como el parámetro de interés con el cual se caracterizaron los datos obtenidos. Esto debido a que es el indicador que mejor resume la información arrojada por el software GOLD. La puntuación global, denominada “score” es el producto de un algoritmo que toma en cuenta todos los demás parámetros calculados por el programa como son: coeficiente PLP (que simula la atracción y repulsión entre átomos de la proteína y el ligando), coeficiente del potencial de choques atómicos, coeficiente de torsión del ligando, coeficiente energético de la proteína, coeficiente de restricciones de movimiento, función de enlaces de hidrógeno y enlaces metálicos, y barreras generadas por moléculas de agua entre los principales (**Cambridge Crystallographic Data Centre, 2019**). Por lo tanto, el score es el resultado neto del acoplamiento molecular puesto que incluye todos los factores que influyen en la unión de los ligandos a la proteína de interés.

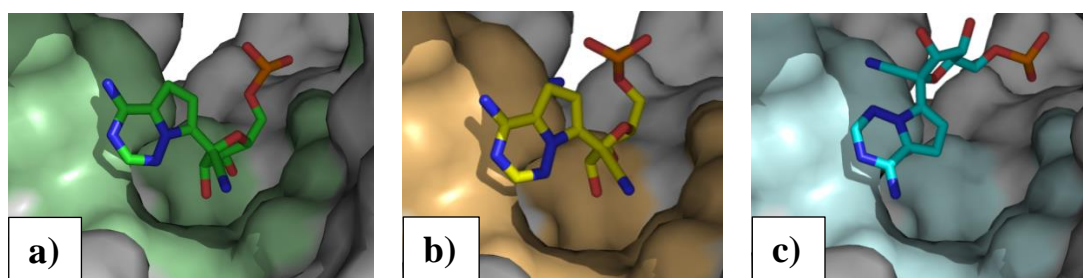
#### 3.1.4.1 Sitio activo

En este sitio de la enzima se probaron todos los compuestos identificados (285), sin embargo se obtuvieron 279 resultados incluyendo los dos controles positivos correspondientes al inhibidor Remdesivir (F86), puesto que 6 moléculas identificadas como: 3AE, 3AQ, SX1, MMV662539, MMV688370 y MMV004131, debido a su muy reducido tamaño no se pudieron enlazar a la proteína de estudio. Todos los datos generados por el programa al finalizar el experimento, fueron recopilados y ordenados de forma descendente de acuerdo a la puntuación global otorgada para cada uno de ellos como se detalla en el Anexo 5. Los mejores 10 resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2., donde se presentan las puntuaciones obtenidas por cada ligando con su respectivo código y se especifica la posición que ocupa dentro del grupo. Se incluye como referencia el resultado de los controles.

**Tabla 2.** Ligandos mejor puntuados en el acoplamiento molecular aplicado al sitio activo de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.

N°	Ligando	Score
<b>Control (moléculas grandes)</b>	F86	74.04
<b>Control (moléculas pequeñas)</b>	F86	62.18
<b>1</b>	MMV1804226	98.61
<b>2</b>	23E	90.54
<b>3</b>	MMV637572	87.49
<b>4</b>	20V	87.16
<b>5</b>	8XM	86.46
<b>6</b>	IDX	85.81
<b>7</b>	MMV659028	85.52
<b>8</b>	NDP	85.39
<b>9</b>	MMV637861	85.03
<b>10</b>	MMV002137	84.86

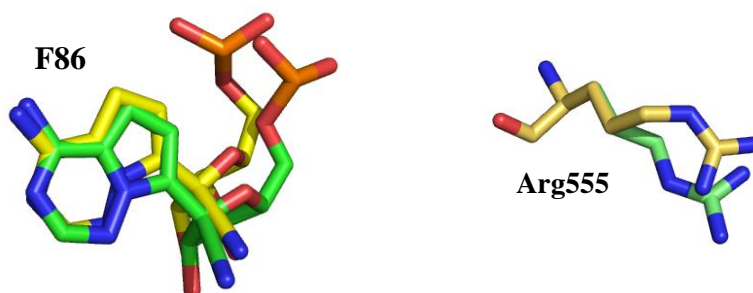
En la Tabla 2 en lo referente a los controles 1 y 2 utilizados en cada uno de los grupos, se aprecia que para la puntuación global existe una diferencia entre ellos de casi 12 puntos, siendo los parámetros empleados para el grupo de moléculas grandes, aquellos que permitieron obtener un mejor resultado. En la Figura 10 se observa una comparación entre la ubicación y orientación adoptada por la molécula control (F86). La Figura 10a corresponde al modo real de unión del inhibidor (PDB ID: 7bv2), y las Figuras 10b y 10c corresponden al modo de unión de las mejores soluciones encontradas por el software GOLD con los parámetros utilizados en el ensayo de moléculas pequeñas y grandes respectivamente, que se especifican en el apartado de materiales y métodos.



**Figura 10.** Comparación del modo de unión del inhibidor Remdesivir (F86) en la cavidad del sitio activo de la enzima RdRp del SARS-CoV-2. a) Complejo de unión real (PDB ID: 7bv2), b) Complejo de unión obtenido mediante los parámetros establecidos para moléculas pequeñas en GOLD y c) Complejo de unión obtenido mediante los parámetros establecidos para moléculas grandes en GOLD. Para cada complejo se muestra en gris la superficie proteica, y las moléculas de inhibidor además de sus respectivas interacciones con la enzima se presentan coloreadas.

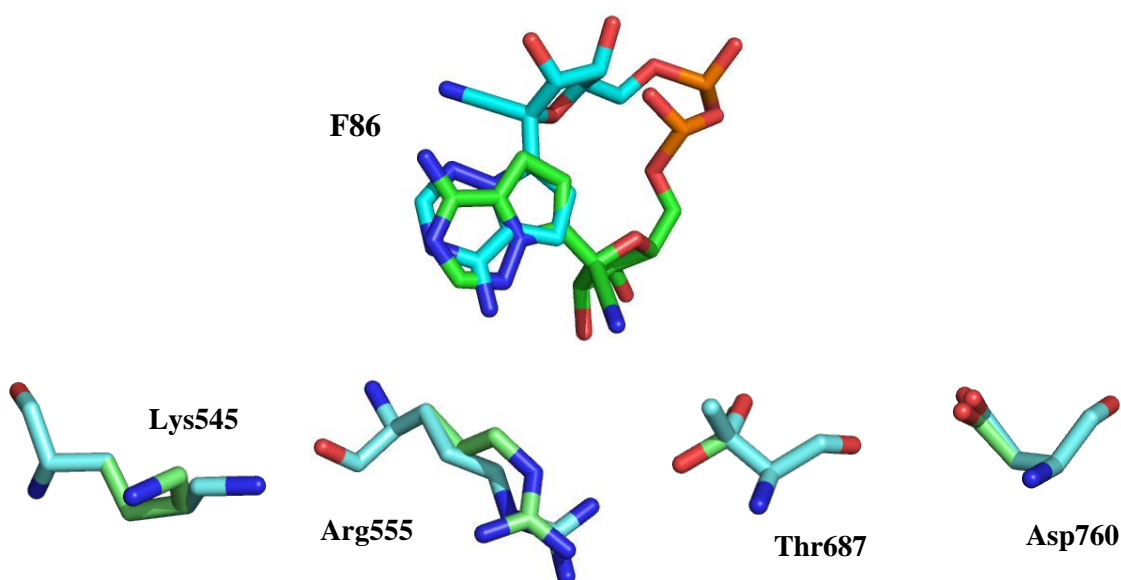


Para determinar las diferencias existentes entre el complejo enzima-ligando que corresponde a la estructura real y la obtenida mediante el software de acoplamiento molecular, con los parámetros establecidos para moléculas pequeñas, se realizó una superposición de las dos estructuras. La Figura 11 muestra la conformación adoptada por la molécula de inhibidor y del residuo de Arg555 flexibilizado, para los dos casos.



**Figura 11.** Conformación adoptada por la molécula del inhibidor F86 y el residuo Arg555 flexibilizado durante el ensayo de Docking con los parámetros establecidos para moléculas pequeñas. Se muestra en color verde la estructura real y en color amarillo la estructura obtenida de GOLD.

La misma comparación se realizó entre el complejo enzima-ligando de la estructura real y el resultado obtenido a partir del ensayo de docking para el inhibidor F86 con los parámetros establecidos para moléculas grandes. La Figura 12 muestra la superposición de estructuras correspondientes a la molécula de inhibidor y de las cadenas laterales de los cuatro residuos flexibilizados durante el acoplamiento. En la figura se evidencian los cambios conformacionales adoptados por cada una de las estructuras.



**Figura 12.** Conformación adoptada por la molécula del inhibidor F86 y cuatro residuos de aminoácidos flexibilizados durante el ensayo de Docking con los parámetros establecidos para moléculas de gran tamaño. Se muestra en color verde la estructura real y en color cian la estructura obtenida mediante GOLD.

Según las puntuaciones obtenidas en la Tabla 2 pertenecientes a los controles aplicados en cada grupo de moléculas, los parámetros utilizados para aquellas de gran tamaño parecerían los óptimos puesto que permiten obtener una valoración más alta. Sin embargo, tras realizar una comparación entre la conformación adoptada por la molécula durante el ensayo con el programa y su configuración real, se puede observar que cuando se flexibilizan una mayor cantidad de aminoácidos, de hecho existe una mayor diferencia entre las estructuras (Figura 12). Y por el contrario, para los parámetros con los cuales se obtuvo una menor puntuación y solo una de las cadenas laterales de aminoácidos fue flexibilizada, la configuración de la molécula se asemeja mucho más a la real (Figura 11).

A partir de esta premisa se infiere que con los mismos parámetros aplicados al inhibidor F86, para los análogos de nucleótidos y otras moléculas de igual o menor tamaño (clasificadas como moléculas pequeñas) se pueden obtener resultados que se asemejarían a lo que ocurre en la realidad. Por otra parte, con respecto a los parámetros aplicados a las moléculas que superaban el tamaño de la referencia (F86), clasificadas como moléculas grandes, a pesar de que con el control se obtiene una gran disimilitud de la orientación con respecto a la real, se consideró necesario cambiar la configuración en GOLD para los cuatro residuos antes mencionados, esto debido a la flexibilidad inherente que poseen las moléculas que, como las proteínas, poseen numerosos enlaces rotatorios (**Desmet, Leuven, & Maeyer, 2019**). Además, las simulaciones de dinámica molecular han mostrado que considerar a las proteínas como estructuras rígidas, limita de sobremanera los complejos de unión generados por sub-estados conformacionales que se darían naturalmente (**Amaro et al., 2018**).

Aunque se ha demostrado que la flexibilización de cadenas laterales puede mejorar el proceso de cribado en herramientas de docking, este paso debe hacerse fundamentado en información concerniente a la proteína objetivo, derivada de su estructura, por ejemplo cristalográfica (**Amaro et al., 2018**). En el presente estudio se tomó en cuenta esta consideración en base a la exploración de la estructura mediante herramientas bioinformáticas de la enzima determinada por microscopía electrónica (PDB ID: 6m71). De este modo, se considera la validez de todos los productos obtenidos con los correspondientes parámetros aplicados a cada grupo de moléculas durante el desarrollo del experimento realizado para este sitio de unión.

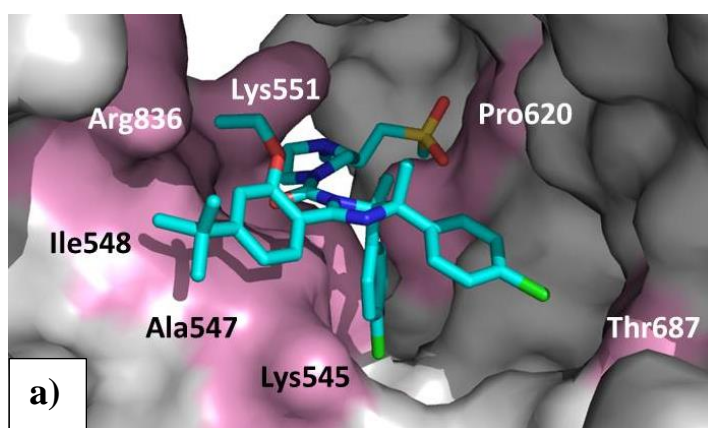
Con respecto a los resultados netos del experimento, en la Tabla 2 se observa que los ligandos con códigos MMV1804226, MMV637572 (COVID Box) y 23E (PDB), son los que obtuvieron las mejores puntuaciones de entre todos los compuestos ensayados, lo que se traduciría en el mejor acoplamiento al sitio activo de la enzima y por lo tanto, parecen ser los candidatos apropiados para ser probados como inhibidores de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2. Los complejos enzima-ligando para estos inhibidores arrojados para el software GOLD, fueron obtenidos a partir del mismo programa y representados gráficamente como se muestra en la Figura 13.

Para el caso del inhibidor con código MMV1804226 perteneciente a la librería COVID Box, corresponde al compuesto cuyo nombre común es R7112. El análisis del complejo en unión con la polimerasa del COVID, determinó que éste forma interacciones con 13 residuos de aminoácidos: Lys545, Ala547, Ile548, Ser549, Lys551, Arg553, Arg555, Thr556, Tyr619, Pro620, Lys621, Thr687 y Arg836. Como se puede observar en la Figura 13a, la molécula se adapta satisfactoriamente a la cavidad del sitio activo de la enzima, incluso abarca un área mayor que la utilizada por Remdesivir (Figura 10a). Esta característica dada por la estructura y tamaño de la molécula probablemente es la razón por la cual obtuvo la mayor puntuación del conjunto total de moléculas probadas. R7112 fue descubierto como un fármaco para el tratamiento de tumores cancerígenos, en éste contexto es un inhibidor de la denominada proteína MDM2, que a su vez inhibe a la proteína p53 encargada de regular el proceso de apoptosis celular, por lo tanto es crucial en el desarrollo de tumores. Una disminución de la actividad de la proteína p53 conduce indiscutiblemente a la división descontrolada de células y R7112 actúa indirectamente como un activador. Actualmente, éste fármaco ya se está administrando como medicamento funcional y de hecho fue el primero en entrar a pruebas clínicas como represor de la interacción p53-MDM2 (**J. Gohil & N. Noolvi, 2020**).

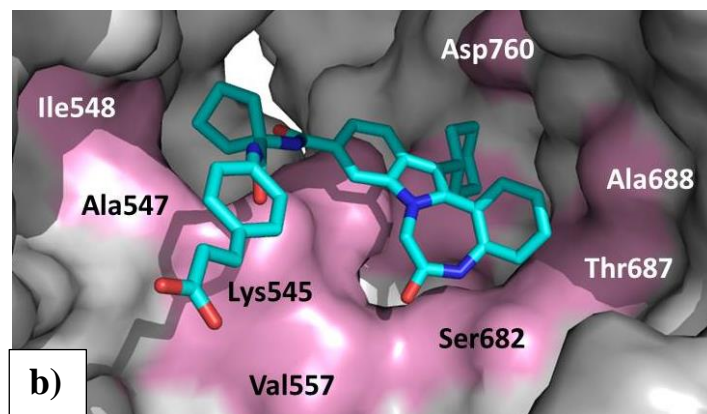
En cuanto al inhibidor con código PDB 23E, éste corresponde al compuesto cuya nomenclatura química es: (2E)-3-(4-(((1-(((13-ciclohexil-6-oxo-6,7-dihidro-5h-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-10-ácidoil)carbonil)amino)ciclopentil)carbonil]amino)fenil)prop-2-enoico. El análisis estructural determinó que este ligando interactúa con las cadenas laterales de 10 aminoácidos: Lys545, Ala547, Ile548, Arg555, Val557, Asp623, Ser682, Thr687, Ala688 y Asp760. Por su parte, no existe una amplia información disponible con respecto al compuesto, no obstante se sabe que fue diseñado a partir de la introducción de elementos a moléculas de indol con el fin de obtener un

inhibidor para la polimerasa del virus de la hepatitis C, y que tras ensayos *in vitro* mostró una alta afinidad de unión con la enzima (Zheng et al., 2011). Al igual que en el caso anterior, ésta molécula como se observa en la Figura 13b, es capaz de adoptar una conformación que le permite ingresar apropiadamente en el sitio activo de la RdRp del SARS-CoV-2.

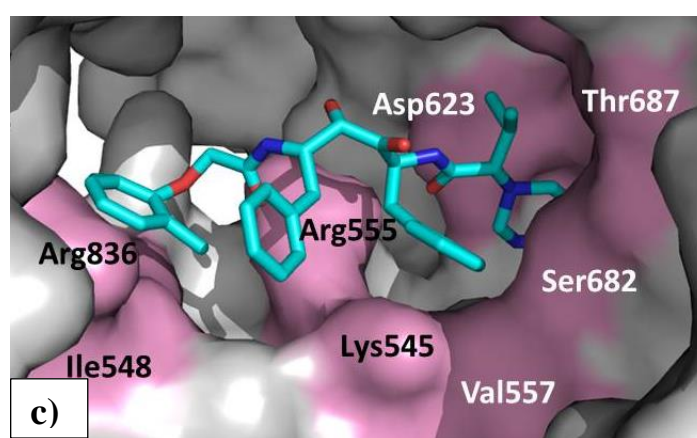
Finalmente, para el inhibidor MMV637572 perteneciente a la librería COVID Box, su nombre común es Lopinavir y tiene la capacidad de interactuar con 15 aminoácidos de la enzima: His439, Tyr456, Lys545, Ile548, Ser549, Ala550, Arg555, Val557, Asp623, Thr680, Ser681, Ser682, Thr687, Asn691 y Arg836. Éste hallazgo se muestra bastante interesante puesto que el fármaco Lopinavir ya se ha establecido como un potencial agente terapéutico para tratar el COVID-19, sin embargo la principal diana de este compuesto son las proteasas del organismo. Ensayos realizados utilizando acoplamiento molecular, muestran que Lopinavir obtuvo buenos resultados como inhibidor de la enzima Mpro (Dayer et al., 2017). Esta es de hecho la molécula más grande de las mejores puntuadas según GOLD, y como se observa en la Figura 13c abarca una gran porción del sitio activo de la enzima, además forma la mayor cantidad de interacciones en dicho sitio, a comparación las dos anteriores. Esto explicaría el elevado puntaje, sin embargo se debería analizar a profundidad de acuerdo a principios de estericidad si su unión a la enzima es efectivamente posible.



MMV1804226



23E



MMV637572

**Figura 13.** Ligandos con mayor puntuación obtenidos de los ensayos de docking en el sitio activo de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2. Se muestra en color gris la superficie proteica, en color cyan las moléculas de inhibidor y en color rosa los aminoácidos con los que interactúa dicho inhibidor.

Inicialmente, un estudio de acoplamiento molecular en el sitio activo llevado a cabo con la estructura de la enzima ARN polimerasa-ARN dependiente del SARS-CoV-2 obtenida de un modelo creado mediante herramientas bioinformáticas, encontró que los fármacos: Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, Tenofovir, Setrobuvir, Favipiravir, YAK e IDX-184 parecían prometedores para ser usados como potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento del COVID-19 (Elfiky, 2020). Más adelante, cuando la estructura 3D de la enzima RdRp del SARS-CoV-2 fue publicada en la base de datos del Protein Data Bank, resultó bastante diferente con aquella que se modeló usando programas informáticos y servidores web, por lo que se requerían estudios adicionales que actualizaran la información y permitieran re-evaluar dichos resultados. Recientemente, otro estudio de acoplamiento molecular ha sido publicado, esta vez usando la estructura de la enzima ya determinada experimentalmente (Parvez et al.,

**2020).** A pesar de que dicho estudio de acoplamiento molecular se llevó a cabo utilizando una librería de compuestos completamente diferente a la de la presente investigación y otras relacionadas, se puede rescatar que los mejores resultados que se obtuvieron, superan por mucho a los valores de los controles positivos allí empleados: Remdesivir y Favipiravir. Esto es precisamente lo que se observó en el presente estudio, por lo tanto, el hecho de que no se hayan obtenido los resultados que originalmente se hubiera esperado (con mayores puntajes para compuestos como Favipiravir o Tenofivir con los cuales ya se han realizado pruebas clínicas), sólo demuestra que existen otros compuestos con mayor afinidad de unión a la proteína que todavía no han sido explorados *in vitro*. Aunque quizás las elevadas puntuaciones obtenidas para MMV1804226, 23E y MMV637572 se deban principalmente al gran tamaño que poseen estas moléculas, por lo cual forman más interacciones con la enzima, son un buen punto de partida para el diseño racional de fármacos y ensayos posteriores que involucren datos experimentales.

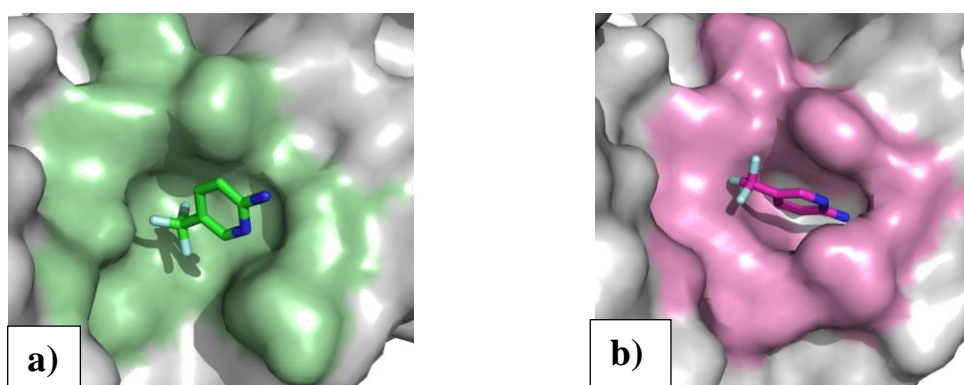
#### 3.1.4.2 Sitio Alostérico

Para el sitio alostérico de la enzima se probaron un total de 112 moléculas incluyendo el control positivo y se obtuvo la misma cantidad de resultados. Estos datos se recopilaron en el Anexo 6, de los cuales se tomaron los 10 ligandos mejor puntuados que se presentan en la Tabla 3, para cada ligando con su respectivo código se especifica la posición que ocupa dentro del grupo. Se observa además los valores generados para el ligando 3B0 tomado como control positivo.

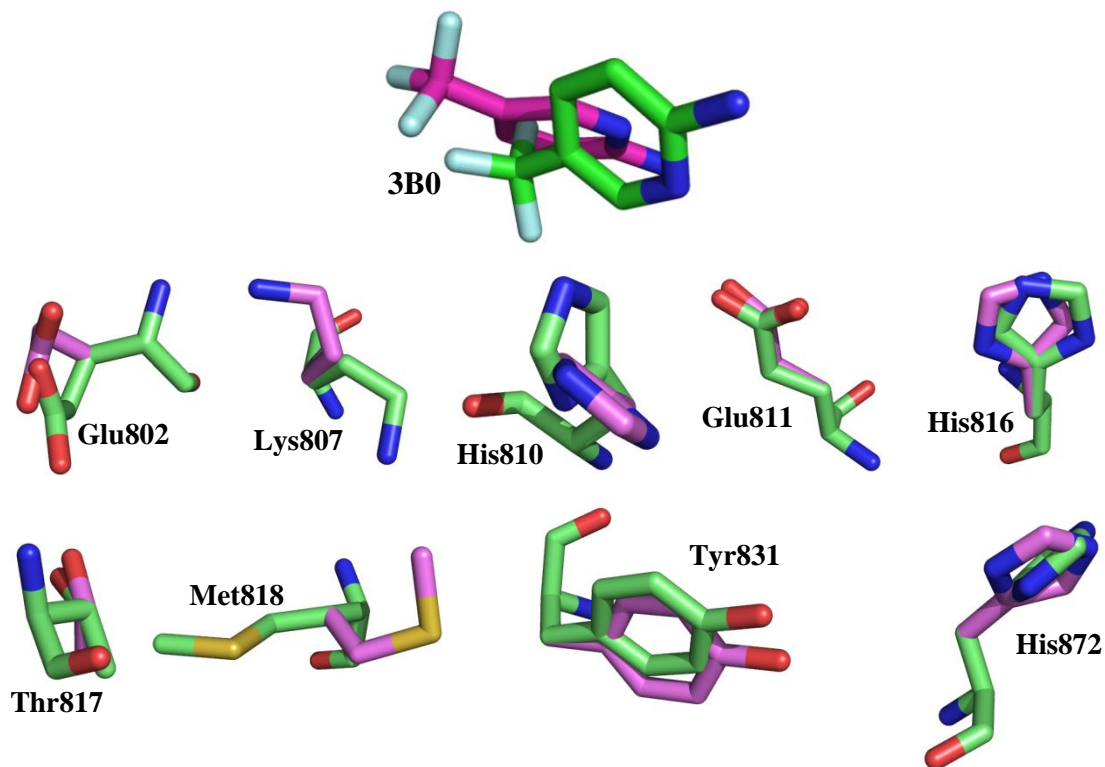
**Tabla 3.** Ligandos mejor puntuados en el acoplamiento molecular aplicado al sitio alostérico de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.

N°	Ligando	Score
<b>Control</b>	3B0	40.93
<b>1</b>	GE6	78.87
<b>2</b>	MMV1804244	74.80
<b>3</b>	MMV1804621	73.91
<b>4</b>	PSI	72.43
<b>5</b>	MMV000017	71.66
<b>6</b>	MMV000001	71.20
<b>7</b>	1JH	70.80
<b>8</b>	RTP	70.70
<b>9</b>	1JL	70.28
<b>10</b>	TTP	69.90

La Figura 14 muestra la orientación que adopta el inhibidor 3B0 en la forma real (a) y según la forma establecida por el programa GOLD durante el acoplamiento molecular (b). Aunque los grupos funcionales del inhibidor se ubican básicamente de la misma manera en el sitio alostérico, se aprecia una diferencia entre las posiciones de los dos casos y también una alteración de la conformación adoptada por las cadenas de aminoácidos que comprenden el sitio de unión. Esta diferencia es mucho más notoria al analizar la superposición de las estructuras correspondientes al inhibidor y a las nueve cadenas laterales flexibilizadas, como se observa en la Figura 15.



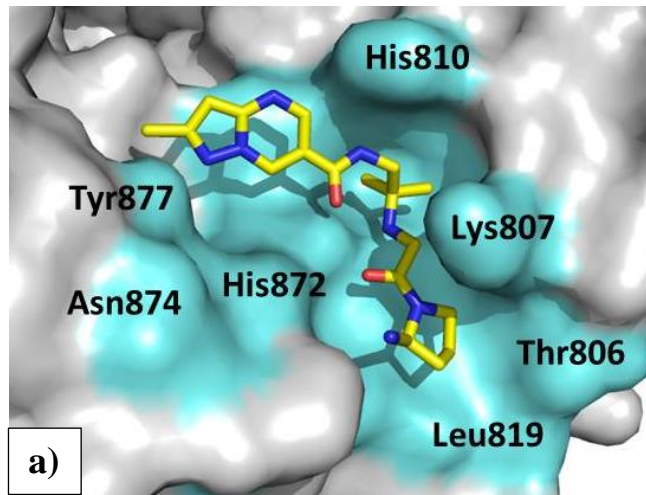
**Figura 14.** Comparación del modo de unión del inhibidor 3B0 en la cavidad del sitio alostérico de la enzima RdRp del SARS-CoV-2. a) Complejo de unión real b) Complejo de unión obtenido mediante GOLD. Para cada complejo se muestra en gris la superficie proteica y las moléculas de inhibidor además de sus respectivas interacciones con la enzima se presentan coloreadas.



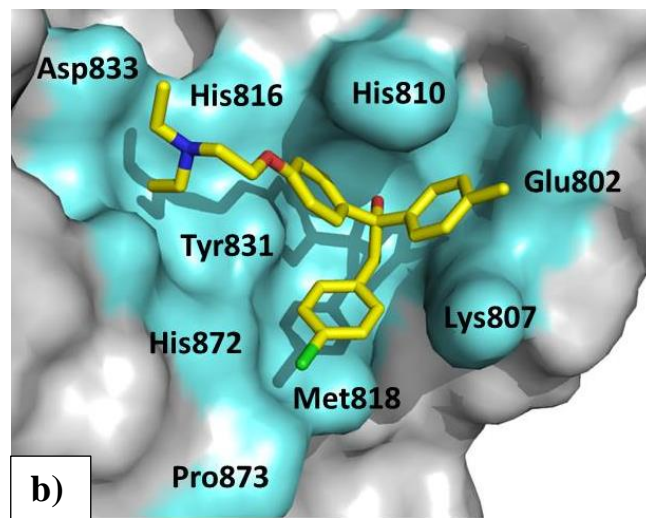
**Figura 15.** Conformación adoptada por la molécula del inhibidor 3B0 y los residuos de aminoácidos flexibilizados durante el ensayo de Docking. Se muestra en color verde la estructura real y en color magenta la estructura obtenida mediante GOLD.

Aunque es importante la diferencia entre la orientación que adopta la molécula determinada por GOLD y la utilizada de referencia, quizá la obtenida del ensayo de docking sea de hecho la más acertada puesto que emplea algoritmos y principios de dinámica molecular que no fueron tomados en cuenta en el diseño de la estructura referencial. Por lo tanto, al no tener una estructura definida experimentalmente para la validación de resultados, se considera que estos son aceptables. Es así que los productos del experimento de acoplamiento molecular (Tabla 3), evidencian que los ligandos con códigos GE6 (PDB), MMV1804244 y MMV1804621 (COVID Box) son los que mejor se acoplaron al sitio alostérico de la enzima polimerasa del SARS-CoV-2, por lo que de comprobarse la existencia de este sitio experimentalmente, podrían ser utilizados para estudios de inhibición. Los complejos enzima-ligando para los mejores resultados según GOLD, se obtuvieron del mismo software y se muestran en la Figura 16.

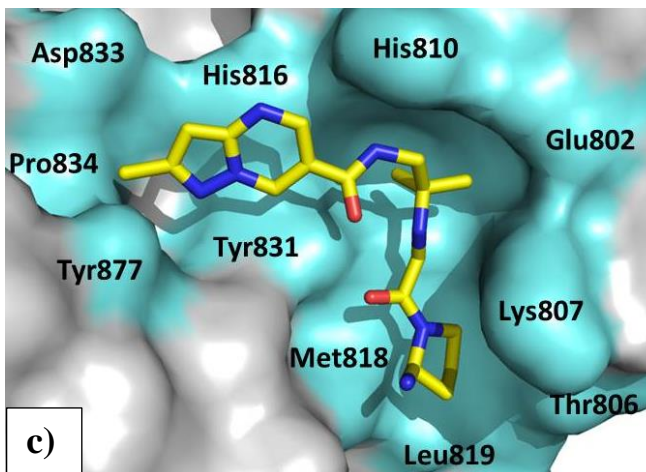




GE6



MMV1804244



MMV1804621

**Figura 16.** Ligandos con mayor puntuación obtenidos de los ensayos de docking en el sitio alostérico de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2. Se muestra en color gris la superficie proteica, en color amarillo las moléculas de inhibidor y en color cian los aminoácidos con los que interactúa dicho inhibidor.

El mejor resultado correspondiente al inhibidor GE6 obtenido del PDB corresponde al ya conocido fármaco Favipiravir. Luego del análisis del complejo de unión se determinó que es capaz de formar interacciones con 13 aminoácidos: Thr806, Lys807, Gly808, Pro809, His810, His816, Thr817, Met818, Leu819, Tyr831, His872, Asn874 y Tyr877. Favipiravir es un fármaco antiviral que inhibe la enzima ARN polimerasa del virus de la influenza de forma selectiva. Estructuralmente, es análogo de un nucleótido de purina por lo cual es un candidato prometedor para el tratamiento de la influenza y otras polimerasas homólogas, incluyendo a la del SARS-CoV-2. En efecto, algunos estudios exploratorios de posibles alternativas terapéuticas se han centrado en este compuesto (**Furuta et al., 2013**). No obstante, por tratarse de un análogo de sustrato, su sitio de unión es el centro catalítico, por lo que este hallazgo resulta novedoso. A pesar de que por la referencia utilizada se esperaba que las moléculas que se acoplarían a este sitio teórico fueran de menor tamaño, como se muestra en la Figura 16a el inhibidor es bastante grande y ocasiona una modificación importante en el sitio de unión.

Para el caso del inhibidor con código MMV1804244, éste pertenece a la librería COVID Box y corresponde al compuesto conocido como Triparanol. El análisis del complejo en unión con la polimerasa del Covid, determinó que este inhibidor forma interacciones con 14 residuos de aminoácidos: Glu802, Lys807, Gly808, Pro809, His810, His816, Thr817, Met818, Tyr831, Asp833, Pro834, His872, Pro873 y Tyr877. Triparanol es un bien conocido inhibidor de la biosíntesis de colesterol pues bloquea la actividad de la enzima dehidrocolesterol reductasa. Más recientemente, se descubrió el potencial de este compuesto para inhibir la proliferación del cáncer de pulmón, obteniendo buenos resultados en ensayos *in vitro* e *in vivo* (**Bi et al., 2012**). Para este caso también se trata de una molécula de tamaño mayor que el esperado generando cambios conformacionales en las cadenas laterales de los aminoácidos con los que interactúa, como se observa en la Figura 16b.

Por último, el inhibidor con código MMV1804621 también perteneciente al COVID Box, se denomina comúnmente como Anagliptin y para el mismo se determinaron 14 aminoácidos con los que es capaz de interactuar: Glu802, Thr806, Lys807, Gly808, Pro809, His810, His816, Thr817, Met818, Leu819, Tyr831, Asp833, Pro834 y Tyr877. Con respecto a este fármaco, es un selectivo inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa-4 o DD-4, la cual cataliza la inactivación de las denominadas hormonas incretinas, como son el péptido similar a glucagón 1 (glucagon-like peptide-1) o GLP-1, y el

polipéptido glucosa-dependiente insulínico, lo cual estimula la secreción de insulina mejorando el perfil glicémico. Es decir, es usado como medicamento para pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 (**Chiba et al., 2018**). La figura 16c demuestra cómo este inhibidor es capaz de unirse en la cavidad definida para el sitio alostérico de la enzima RdRp del SARS-CoV-2.

Para el caso de este sitio de unión alostérico, al ser completamente teórico no existe disponibilidad de literatura que permita comparar los resultados encontrados, por lo que para los fines de este estudio, los datos se consideran como válidos. De igual modo, esta información permite sentar un precedente para futuras investigaciones sobre inhibidores que puedan ser eficaces en la reducción de la actividad enzimática de la RdRp del SARS-CoV-2 e incluso para el descubrimiento de otros posibles sitios de unión a ligandos en la enzima.

## CAPÍTULO IV

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 4.1 Conclusiones

- Se efectuó el cribado virtual de inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2 empleando librerías de compuestos y homología estructural con polimerasas virales, determinando que efectivamente existen compuestos que son potenciales represores de la actividad enzimática y que fueron descubiertos durante el desarrollo de agentes terapéuticos contra diversas enfermedades. Por lo tanto, figuran como candidatos para ser utilizados en el diseño de fármacos para tratar el COVID-19, por encontrarse bien caracterizados y disponibles comercialmente.
- Se analizó la homología estructural entre la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2 y diferentes polimerasas virales, encontrando que proteínas pertenecientes a diversos organismos comparten un gran porcentaje de similitud tanto en su secuencia de aminoácidos como en su estructura secundaria, destacando entre estos a los coronavirus de murciélago y al virus SARS-CoV. Se resolvió además que los dominios que conforman el sitio activo de la enzima tienen un muy alto grado de conservación debido al rol central que esta cumple en el ciclo de vida del virus.
- Se generó una librería de compuestos tras identificar múltiples ligandos de enzimas ARN polimerasas virales, que dado el nivel de conservación filogenético pueden ser potenciales inhibidores de la RdRp del SARS-CoV-2; un gran porcentaje de los ligandos encontrados pertenecen a diferentes cepas del virus de la hepatitis C y en menor medida a otros organismos. El conjunto de compuestos fue enriquecido con otros provenientes del COVID Box, contando así con casi 300 moléculas para ser incluidas en análisis de acoplamiento molecular.

- Se determinaron dos posibles sitios de unión a inhibidores en la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2, uno correspondiente al sitio activo de la enzima al cual se unen los inhibidores competitivos y otro sitio alostérico teórico al cual se unen inhibidores no competitivos.
- Se establecieron los mejores inhibidores de la enzima ARN polimerasa ARN-dependiente del virus SARS-CoV-2 a partir del análisis de las propiedades de su unión con la enzima determinados mediante ensayos de acoplamiento molecular. Se encontró que los compuestos: R7112, 23E y Lopinavir para el sitio activo; y Favipiravir, Triparanol y Anagliptin para el sitio alostérico, tienen elevada afinidad por la proteína en estudio y por lo tanto pueden ser un punto de partida en estudios experimentales posteriores.

#### **4.2 Recomendaciones**

- Se recomienda que los resultados obtenidos en la presente investigación sean utilizados como base para estudios *in vitro* y eventualmente también *in vivo*, con el fin de comprobar su potencial inhibitorio sobre la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2.
- Replicar este estudio utilizando como referencia la recién publicada estructura de la enzima ARN polimerasa del SARS-CoV-2 en unión con el fármaco Favipiravir, que permitiría obtener un contraste de resultados.
- Realizar análisis estructurales de la enzima RdRp del virus causante del COVID-19, para determinar la existencia o no del sitio alostérico aquí descrito, y de otros posibles bolsillos de unión a inhibidores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amaro, R. E., Baudry, J., Chodera, J., Demir, Ö., McCammon, J. A., Miao, Y., & Smith, J. C. (2018). Ensemble Docking in Drug Discovery. *Biophysical Journal*, *114*(10), 2271–2278. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.02.038>
- Atkins, P. ., & Jones, L. . (2007). *Principios de Química. Los caminos del descubrimiento* (Tercera). Madrid-España: Editorial Panamericana.
- Bi, X., Han, X., Zhang, F., He, M., Zhang, Y., Zhi, X. Y., & Zhao, H. (2012). Triparanol suppresses human tumor growth in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *425*(3), 613–618. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.136>
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, *178*, 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Cambridge Crystallographic Data Centre. (2019). *GOLD User Guide*.
- Castillo, S. (2019). *Relación entre la estructura y la dinámica en proteínas*. Instituto tecnológico de Buenos Aires.
- Chen, X., Qin, S., Chen, S., Li, J., Li, L., Wang, Z., ... Shui, W. (2015). A Ligand-observed Mass Spectrometry Approach Integrated into the Fragment Based Lead Discovery Pipeline. *Scientific Reports*, *5*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep08361>
- Chiba, Y., Yamakawa, T., Tsuchiya, H., Oba, M., Susuki, D., Danno, H., & Takatsuka, Y. (2018). Effect of Anagliptin on Glycemic and Lipid Profile in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Med*, *4*(2), 524–527.
- Chien, M., Anderson, T. K., Jockusch, S., Tao, C., Li, X., Kumar, S., ... Ju, J. (2020). Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase, a Key Drug Target for COVID-19. *Journal of Proteome Research*, 3–9. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00392>
- Choudhary, S., Malik, Y. S., & Tomar, S. (2020). Identification of SARS-CoV-2 Cell Entry Inhibitors by Drug Repurposing Using in silico Structure-Based Virtual

- Screening Approach. *Frontiers in Immunology*, 11(July).  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01664>
- Chowdhury, B., & Garai, G. (2017). A review on multiple sequence alignment from the perspective of genetic algorithm. *Genomics*, 109(5–6), 419–431.  
<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2017.06.007>
- Copp, J. N., Anderson, D. W., Akiva, E., Babbitt, P. C., & Tokuriki, N. (2019). Exploring the sequence, function, and evolutionary space of protein superfamilies using sequence similarity networks and phylogenetic reconstructions. In *Methods in Enzymology* (1st ed., Vol. 620). <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2019.03.015>
- Costanzo, M., De Giglio, M. A. R., & Roviello, G. N. (2020). SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Current Medicinal Chemistry*, 27(27), 4536–4541. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200416131117>
- Dalal, A., & Atri, A. (2014). An Introduction to Sequence and Series. *International Journal of Research*, 1(10), 1286–1292.  
<https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0301s42.An>
- Dayer, M. R., Taleb-Gassabi, S., & Dayer, M. S. (2017). Lopinavir; a potent drug against coronavirus infection: Insight from molecular docking study. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 12(4). <https://doi.org/10.5812/archcid.13823>
- Desmet, J., Leuven, K. U., & Maeyer, M. D. E. (2019). Computation of the binding of fully flexible peptides to proteins with flexible side chains. *FASEB Journal*, 164–172.
- Elfiky, A. A. (2020). Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sciences*, 253(February).  
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
- Ferner, R. E., & Aronson, J. K. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *British Medical Journal*, 369(April), 9–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1432>

- Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, *48*(7), 829–834. <https://doi.org/10.1038/pj.2016.37>
- Furuta, Y., Gowen, B. B., Takahashi, K., Shiraki, K., Smee, D. F., & Barnard, D. L. (2013). Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research*, *100*(2), 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., ... Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, *368*(6492), 779–782. <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., ... Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *56*(1), 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., Groot, R. J. De, Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., ... Leontovich, A. M. (2020). The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Biorxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*, 1–15. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- Gordon, D. E., Jang, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., O’Meara, M. J., ... Huettenhain, R. (2020). *A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug- Repurposing.*
- Gupta, M., Sharma, R., & Kumar, A. (2018). Docking techniques in pharmacology: How much promising? *Computational Biology and Chemistry*, *76*, 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.06.005>
- Guy, R. K., DiPaola, R. S., Romanelli, F., & Dutch, R. E. (2020). Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science*, *20*(1), 98–99. <https://doi.org/10.1111/cjag.12228>
- Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elaswad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical*



*Medicine*, 9(4), 1225. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>

- Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. (2016). Docking Screens for Novel Ligands Conferring New Biology. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(9), 4103–4120. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b02008>
- J. Gohil, C., & N. Noolvi, M. (2020). Non peptidic small molecular inhibitors of the p53-MDM2 interaction. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 6(4), 104–109. <https://doi.org/10.18231/j.ijpca.2019.019>
- Khalid, H., Landry, K. B., Ijaz, B., Ashfaq, U. A., Ahmed, M., Kanwal, A., ... Mirza, M. U. (2020). Discovery of novel Hepatitis C virus inhibitor targeting multiple allosteric sites of NS5B polymerase. *Infection, Genetics and Evolution*, 84(March), 104371. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104371>
- Khan, S. A., Zia, K., Ashraf, S., Uddin, R., & Ul-Haq, Z. (2020). Identification of chymotrypsin-like protease inhibitors of SARS-CoV-2 via integrated computational approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 1–10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1751298>
- Kirchdoerfer, R. N., Saphire, E. O., & Ward, A. B. (2019). Cryo-EM structure of the Ebola virus nucleoprotein-RNA complex. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology Communications*, 75, 340–347. <https://doi.org/10.1107/S2053230X19004424>
- Kokic, G., Hillen, H. S., Tegunov, D., Dienemann, C., Seitz, F., & Schmitzova, J. (2020). Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase inhibition by remdesivir. *BioRxiv*.
- Komabayashi, K., Seto, J., Matoba, Y., Aoki, Y., Tanaka, S., Ikeda, T., ... Mizuta, K. (2020). Seasonality of human coronavirus OC43, NL63, HKU1, and 229E infection in Yamagata, Japan, 2010–2019. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 2010–2019. <https://doi.org/10.7883/yoken.jjid.2020.525>
- Korb, O., Stützle, T., & Exner, T. E. (2009). Empirical scoring functions for advanced Protein-Ligand docking with PLANTS. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(1), 84–96. <https://doi.org/10.1021/ci800298z>
- Kufareva, I., & Abagyan, R. (2012). Methods of protein structure comparison. *Methods*

- in Molecular Biology*, 857, 231–257. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6_10)
- Li, C., Yang, Y., & Ren, L. (2020). Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species. *Infection, Genetics and Evolution*, 82(March), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104285>
- Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, L. V., Watkins, S. P., Carter, L. J., ... Albaiu, D. (2020). Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Central Science*, 6(3), 315–331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
- Lo, M. K., Albariño, C. G., Perry, J. K., Chang, S., Tcheshnokov, E. P., Guerrero, L., ... Spiropoulou, C. F. (2020). Remdesivir targets a structurally analogous region of the Ebola virus and SARS-CoV-2 polymerases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(43), 26946–26954. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012294117>
- Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., & Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 814–818. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
- Masters, P. S. (2006). The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 65(January), 193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Ministerio de Salud Pública. (2020). *Situación Nacional por Coronavirus COVID-19*. Retrieved from <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-publica-del-ecuador-msp-informa-situacion-coronavirus/>
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. (2020). Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus. In *OMS/OPS*. Retrieved from <https://www.paho.org/es/file/71105/download?token=t3ekzUeP>
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9(2), 91–102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
- Parvez, M. S. A., Karim, M. A., Hasan, M., Jaman, J., Karim, Z., Tahsin, T., ... Hosen,

- M. J. (2020). Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 1787–1797. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.098>
- Protein Data Bank. *PDBeFold (SSM: Secondary Structure Matching)*. (2020).
- Pundir, S., Martin, M. J., & O'Donovan, C. (2017). UniProt Tools. *Curr Protoc Bioinformatics*, 176(3), 1–26. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0129s53.UniProt>
- Rangan, R., Zheludev, I. N., Hagey, R. J., Pham, E. A., Wayment-Steele, H. K., Glenn, J. S., & Das, R. (2020). RNA genome conservation and secondary structure in SARS-CoV-2 and SARS-related viruses: a first look. *RNA SOCIETY (New York, N.Y.)*, 26(8), 937–959. <https://doi.org/10.1261/rna.076141.120>
- Reina, J. (2020). Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(3), 176–179. <https://doi.org/10.37201/req/028.2020>
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(18), 1824–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
- Sexton, N. R., Smith, E. C., Blanc, H., Vignuzzi, M., Peersen, O. B., & Denison, M. R. (2016). Homology-Based Identification of a Mutation in the Coronavirus RNA-Dependent RNA Polymerase That Confers Resistance to Multiple Mutagens. *Journal of Virology*, 90(16), 7415–7428. <https://doi.org/10.1128/jvi.00080-16>
- Shilatifard, A. (2020). COVID-19: Rescue by transcriptional inhibition. *Science Advances*, 6(27), eabc6891. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc6891>
- Śledź, P., & Caflisch, A. (2018). Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. *Current Opinion in Structural Biology*, 48, 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.10.010>
- Ugwu, D. I., Okoro, U. C., & Ahmad, H. (2017). New carboxamide derivatives bearing benzenesulphonamide as a selective COX-II inhibitor: Design, synthesis and

structure-activity relationship. *PLoS ONE*, 12(9).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183807>

Voet, D., Voet, J. ., & Pratt, C. . (2008). Enzyme Kinetics, inhibition and control. In *Fundamentals of Biochemistry. Life at the molecular level* (pp. 1–32).

Yan, S., Appleby, T., Larson, G., Wu, J. Z., Hamatake, R. K., Hong, Z., & Yao, N. (2007). Thiazolone-acylsulfonamides as novel HCV NS5B polymerase allosteric inhibitors: Convergence of structure-based drug design and X-ray crystallographic study. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(7), 1991–1995.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.01.024>

Yin, W., Mao, C., Luan, X., Shen, D. D., Shen, Q., Su, H., ... Xu, H. E. (2020). Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6498), 1499–1504.  
<https://doi.org/10.1126/science.abc1560>

Zheng, X., Hudyma, T. W., Martin, S. W., Bergstrom, C., Ding, M., He, F., ... Gentles, R. G. (2011). Syntheses and initial evaluation of a series of indolo-fused heterocyclic inhibitors of the polymerase enzyme (NS5B) of the hepatitis C virus. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(10), 2925–2929.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.067>

## ANEXOS

### Anexo 1. Alineamiento múltiple de secuencia de proteínas homólogas a la nsp12 RdRp del SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2	1	SADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQEKD
BtCoV-RpS	1	-----
SARS-CoV-Rs	1	SADASTFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNEKVAGFAKFLKTNCCRFQEKD
BtCoV-Cp	1	-----
SARS-CoV	1	SADASTFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNEKVAGFAKFLKTNCCRFQEKD
BtCoV-Rp3	1	SADASTFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNEKVAGFAKFLKTNCCRFQEKD
BtRf-BCoV	1	SADASPFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNEKVAGFAKFLKTNCCRFQEMD
BtCoV-YNLF	1	SADASTFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNEKVAGFAKFLKTNCCRFQEKD
BtCoV-279	1	SADASTFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNERVAGFAKFLKTNCCRFQEKD
BtCoV-HKU3	1	SADASTFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNEKVAGFAKFLKTNCCRFQEKD
BtHpCoV-ZJ13	1	S-----FLNRVRGVSAARLTPCGSGLSTDVVVRAFDLYNSKIGGFGLRYKGNCCRFQEID
RCoV-SDAV	1	-----
MERS-CoV	1	-----
BtCoV-HKU9	1	-----ARLVLPLGSGVQPDIVLRAFDICNTKVAGFGLHLKNNCCRYQELD
BtRo-CoV	1	-----ARLVPLQIGVQPDVVLRAFDICNSKVAGFGLHLKNNCCRYQELD
BetaCoV	1	-----YKAKVAGIGKYKTNTRCFVEKD
EriCoV	1	-----YKARVAGIGKYKTNTRCFVELD
BtCoV-HKU5	1	-----YKAKVAGIGKYKTNTRCFVEVD
HCoV-HKU1	1	-----
PHEV	1	-----
MHV-2	1	-----
BCoV-LUN	1	-----
HCoV-OC43	1	-----
B-CoV-HKU24	1	-----
RbCoV-HKU14	1	-----
TCoV	1	-----
AIBV	1	-----
DCoV	1	-----
BtCoV-512	1	-----
MCoV	1	-----
PEDV	1	-----
FCoV	1	-----
BtRf-CoV-YN	1	-----
CCoV	1	-----
BDCoV-HKU22	1	-----
LRNV	1	-----
PTGEV	1	-----
HCoV-229E	1	-----
WS-CoV	1	-----
BtCoV-HKU10	1	-----
HCoV-NL63	1	-----
BVDV	1	SSWFLQATNKQ----MSLTPL-----FEELL--LRCPPKIKS
CSFV	1	EENKQGNLTPL-----FEELL--QQCPPGGQN
FMDV	1	IVD-----
Coxsackiev	1	GEIE-----
MEV	1	GALE-----
HPVM	1	GEIQ-----
EV-D68	1	GEIV-----
HRV-B14	1	GQVI-----
CSV-JSY	1	SEIL-----
PKVS-HUN	1	SIII-----
RHDV	1	TSNF-----
SARS-CoV-2	61	EDDNLIDSYFVVKRHTMSNYQHEETIYNLLKDCPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
BtCoV-RpS	1	-----SNYQHEETIYNLVKECPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
SARS-CoV-Rs	61	EEGNLLDSYFVVKRHTMSNYQHEETIYNLVKDCPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
BtCoV-Cp	1	-----SNYQHEETIYNLVKECPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
SARS-CoV	61	EEGNLLDSYFVVKRHTMSNYQHEETIYNLVKDCPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
BtCoV-Rp3	61	EEGNLLDSYFVVKRHTMSNYQHEETIYNLVKDCPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
BtRf-BCoV	61	EDGNLIDSYFVVKRHTMSNYQHEEAIYNLLKECPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
BtCoV-YNLF	61	EEGNLLDSYFVVKRHTMSNYQHEETIYNLVKDCPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
BtCoV-279	61	EEGNLLDSYFVVKRHTMSNYQHEETIYNLVKECPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
BtCoV-HKU3	61	EEGNLLDSYFVVKRHTMSNYQHEETIYNLIKECPAVAVHDFFKFRVDGDMVPHISRQRLT
BtHpCoV-ZJ13	56	EDGKALDSFFIVKRHTEDNFKLEQEMYDLLKDSGVVAVHDFHFRVEGRMEPHITRQRLT
RCoV-SDAV	1	-----
MERS-CoV	1	-----

BtCoV-HKU9	45	ADGTQLDSYFVVKRHTESNYLLEQRCYKELKDCGVVARHDFFKFNIEGVMTPHVSRRERLT
BtRo-CoV	45	SEGNKLDYSFVVKRHTTEENYALEQRCYDKLKDCDVVARHDFFKFKVEGVMTPHISRQRLT
BetaCoV	24	DQGHQLDSYFVVKRHTMENYELEKKCYDLLKDCDAVARHDFVFDVVKVTPHIVRQRLT
EriCoV	24	DQGHQLDSYFVVKRHTMENYELERHCYDLLKACDSVAAHDFVFDVVKVTPHIVRQRLT
BtCoV-HKU5	24	DEGHRLDSEFFVVKRHTMENYELEKRCYDLVKDCDAVAVHDFFI FDVVKVTPHIVRQRLT
HCoV-HKU1	1	-----
PHEV	1	-----
MHV-2	1	-----
BCoV-LUN	1	-----
HCoV-OC43	1	-----
B-CoV-HKU24	1	-----
RbCoV-HKU14	1	-----
TCoV	1	-----
AIBV	1	-----
DCoV	1	-----
BtCoV-512	1	-----
MCoV	1	-----
PEDV	1	-----
FCoV	1	-----
BtRf-CoV-YN	1	-----
CCoV	1	-----
BDCoV-HKU22	1	-----NICRQRLT
LRNV	1	-----
PTGEV	1	-----
HCoV-229E	1	-----
WS-CoV	1	-----
BtCoV-HKU10	1	-----
HCoV-NL63	1	-----
BVDV	32	NKGHMASAYQ-----LAQGNWEPL-DCG-----
CSFV	26	KTAHMVSAYQ-----LAQGNWMP-T-SCH-----
FMDV	4	-----TR-----
Coxsackiev	5	-----FI-----
MEV	5	-----RL-----
HPVM	5	-----WM-----
EV-D68	5	-----S-----
HRV-B14	5	-----AR-----
CSV-JSY	5	-----AC-----
PKVS-HUN	5	-----PG-----
RHDV	5	-----FC-----

SARS-CoV-2	121	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
BtCoV-RpS	44	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
SARS-CoV-Rs	121	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
BtCoV-Cp	44	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDNYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
SARS-CoV	121	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
BtCoV-Rp3	121	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
BtRf-BCoV	121	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
BtCoV-YNLF	121	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
BtCoV-279	121	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
BtCoV-HKU3	121	KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDNYFNKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
BtHpCoV-ZJ13	116	KYTMADLVYAFRHFDENSCEVLKEILVTYNCCGSDFEKKDWYDFVENPDI LRVIYANLGE
RCoV-SDAV	1	-----
MERS-CoV	1	-----NSEVLKAILVKYGCCDVTYFENKLWDFVENPDI LRVIYANLGE
BtCoV-HKU9	105	KYTMADLVYSLRHFDDNNCDTLKEILVLRGCTADYFDRKDWYDFVENPDI IRVYHNLGE
BtRo-CoV	105	KYTMADLVYSLRHFDDNNCEILKEILVMRGCCDEEFFTKKDWDFVETPELISVYHKLGE
BetaCoV	84	EYTMMDLVYALRHFQNNCEVLKSI LVKYGCCDTSYFDNKLWDFVENPDI IRVYHKLGE
EriCoV	84	EYTMMDLVYALRHFQNNCEVLKTI LVRYGCCESYFDNKLWDFVENPDI IRVYHKLGE
BtCoV-HKU5	84	EYTMMDLVYALRHFQNNCEVLKSI LVKYGCCDASYFDNKLWDFVENPDI IRVYHKLGE
HCoV-HKU1	1	-----
PHEV	1	-----
MHV-2	1	-----
BCoV-LUN	1	-----
HCoV-OC43	1	-----
B-CoV-HKU24	1	-----
RbCoV-HKU14	1	-----
TCoV	1	-----
AIBV	1	-----
DCoV	1	-----
BtCoV-512	1	-----
MCoV	1	-----
PEDV	1	-----
FCoV	1	-----
BtRf-CoV-YN	1	-----
CCoV	1	-----
BDCoV-HKU22	9	KYTMMDLCAFRHFDPNCDVLKEILVVKGCCEWDFYDQPNWYDFVENPDI LRVIYANLGE

```

LRNV 1 -----
PTGEV 1 -----
HCoV-229E 1 -----
WS-CoV 1 -----
BtCoV-HKU10 1 -----
HCoV-NL63 1 -----
BVDV 54 -----
CSFV 48 -----
FMDV 6 -----
Coxsackiev 7 -----
MEV 7 -----
HPVM 7 -----
EV-D68 6 -----
HRV-B14 7 -----
CSV-JSY 7 -----
PKVS-HUN 7 -----
RHDV 7 -----

```

```

SARS-CoV-2 181 RVRQALLKTVQFC DAMRNAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFIQITTPGSGVPPVDSYSSL
BtCoV-RpS 104 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVAPGCGVPIVDSYSSL
SARS-CoV-Rs 181 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVAPGCGVPIVDSYSSL
BtCoV-Cp 104 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVAPGCGVPIVDSYSSL
SARS-CoV 181 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVAPGCGVPIVDSYSSL
BtCoV-Rp3 181 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVAPGCGVPIVDSYSSL
BtRf-BCoV 181 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVTPGCGVPIVDSYSSL
BtCoV-YNLF 181 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVAPGCGVPIVDSYSSL
BtCoV-279 181 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVAPGCGVPIVDSYSSL
BtCoV-HKU3 181 RVRQALLKTVQFC DAMRDAGIVGVLTLDNQDLNGNWDYDFGDFVQVAPGCGVPIVDSYSSL
BtHpCoV-ZJ13 176 RIRC�LLKTVKFC DAMKRHGIVGVLTLDNQDLNGNWCDFGDFVRGFFPGNGVPPVDSYSSL
RCoV-SDAV 1 -----
MERS-CoV 44 RVRQAILNTVKFC DHMVKAGLVGVLTLDNQDLNGKWDYDFGDFVITQPGSGVAIVDSYSSY
BtCoV-HKU9 165 TVRKAVLSAVKMADSMVEQGLIGVLTLDNQDLNGQWYDFGDFIEGAPAGVAVMDTYSSL
BtRo-CoV 165 TVRNAVLSANKMADAMVKAGLVGVLTLDNQDLNGKWDYDFGDFIEAPPGTGAVAVMDTYSSL
BetaCoV 144 RIRKAVLNTVKFC DQMVSAAGLVGVLTLDNQDLNGLWYDFGDFVITQPGSGVAVVDSYSSY
EriCoV 144 LVRRAMLSTVKFC DHMVKSGLVGVLTLDNQDLNGKWDYDFGDFVVTQPGAGVAIVDSYSSY
BtCoV-HKU5 144 RIRQAVLNTVKFC DQMVKSGLVGVLTLDNQDLNGKWDYDFGDFVITQPGAGVAIVDSYSSY
HCoV-HKU1 1 -----
PHEV 1 -----
MHV-2 1 -----
BCoV-LUN 1 -----
HCoV-OC43 1 -----
B-CoV-HKU24 1 -----
RbCoV-HKU14 1 -----
TCoV 1 -----
AIBV 1 -----
DCoV 1 -----
BtCoV-512 1 -----
MCoV 1 -----
PEDV 1 -----
FCoV 1 -----
BtRf-CoV-YN 1 -----
CCoV 1 -----
BDCoV-HKU22 69 IFQRALIKVAEFC DLMVEKGYIGVVTLDNQDLNGNFYDFGDFKVKLPGCGVPVTTSYSSY
LRNV 1 -----
PTGEV 1 -----
HCoV-229E 1 -----
WS-CoV 1 -----
BtCoV-HKU10 1 -----
HCoV-NL63 1 -----
BVDV 54 -----
CSFV 48 -----
FMDV 6 -----
Coxsackiev 7 -----
MEV 7 -----
HPVM 7 -----
EV-D68 6 -----
HRV-B14 7 -----
CSV-JSY 7 -----
PKVS-HUN 7 -----
RHDV 7 -----

```

-----GEP-----

SARS-CoV-2	241	LMPILTLTRALTAESHVDTLTKPKYIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
BtCoV-RpS	164	LMPVLTTLRALAAESHMDADRTKPLIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
SARS-CoV-Rs	241	LMPILTLTRALAAESHMDADLAKPLIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
BtCoV-Cp	164	LMPILTLTRALAAESHMDADLAKPLIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
SARS-CoV	241	LMPILTLTRALAAESHMDADLAKPLIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
BtCoV-Rp3	241	LMPILTLTRALAAESHMDADLAKPLIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
BtRf-BCoV	241	LMPILTLTRALAAESHMDTDLTKPLIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
BtCoV-YNLF	241	LMPILTMTRALAAESHMDADLAKPLIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
BtCoV-279	241	LMPILTLTKALAAESHMDADLAKPLIK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
BtCoV-HKU3	241	LMPILTLTKALAAESHMDADLAKPLVK	FDLLKY	DFT	ERIKLEF	DRYFKYWD	---	QTYH
BtHpCoV-ZJ13	236	LMPLMTMTKMLEAETHVDCDLTKDHVK	FDLLQY	DVT	ERINLH	HQYFKYWD	---	MPYH
RCoV-SDAV	1	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MERS-CoV	104	LMPVLSMTDCLAAETHRDCDFNKPLIE	FDLLEY	DFT	YKIQLEF	EKYFKYWD	---	QTYH
BtCoV-HKU9	225	AMPVYTMNTMLAAECHVDGDFSKPKRV	FDLCKY	DVT	QEKYSLEF	SKYFKYWD	---	MQYH
BtRo-CoV	225	AMPVYTMNTMLAAECHVDGDLTKPKRV	FDLCVY	DVT	QEKYSLEF	OKYFKYWD	---	MQYH
BetaCoV	204	LMPVLSMTDCLAAETHRDCDLNKP	FDLLEY	DFT	YKIQLEF	EKYFKYWD	---	QPYH
EriCoV	204	LMPVLSMTDALAAETHKDCDLKPLIE	FDLIDY	DFT	YKIQLEF	EKYFKYWD	---	QPYH
BtCoV-HKU5	204	LMPVLSMTNCLAAETHRDCDLTKPLIE	FDLLEY	DFT	YKIQLEF	EKYFKYWD	---	QQYH
HCoV-HKU1	1	-----	YRQFDLVQY	DFT	YKLELENK	YFKYWG	---	MKYH
PHEV	1	-----	YRLEDLVQY	DFT	YKLELENK	YFKHWS	---	MPYH
MHV-2	1	-----	YREFDLVQY	DFT	DKLELENK	YFKYWS	---	MTYH
BCoV-LUN	1	-----	YRLEDLVQY	DFT	YKLELENK	YFKHWS	---	MPYH
HCoV-OC43	1	-----	YRLEFDLVQY	DFT	YKLELENK	YFKHWS	---	MPYH
B-CoV-HKU24	1	-----	YRQFDLVQY	DFT	YKLELENK	YFKYWT	---	MPYH
RbCoV-HKU14	1	-----	YRQFDLVQY	DFT	YKLELENK	YFKHWS	---	MPYH
TCoV	1	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
AIBV	1	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DCoV	1	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
BtCoV-512	1	-----	FDLLAY	DFT	EHKVNLENK	YFKHWS	---	QTYH
MCoV	1	-----	YKQFDLLSY	DFT	EHKEKLENK	YFKYWD	---	RPYH
PEDV	1	-----	FDLLEY	DFT	EHKTALENK	YFKYWG	---	LQYH
FCoV	1	-----	YKQFDLLAY	DFT	EHKEKLEF	OKYFKYWD	---	RTYH
BtRf-CoV-YN	1	-----	FDLLEY	DFT	EHKVKLEF	OKYFKYWG	---	QDYH
CCoV	1	-----	YKQFDLLAY	DFT	EHKEYLEF	OKYFKYWD	---	RTYH
BDCoV-HKU22	129	MMPCLTACDALASERFFEFKATSGYKQ	FDLTKY	DFT	EKIQLEFNK	YFKYWD	---	RTYH
LRNV	1	-----	KDFKRFDLLMY	DFT	EHKEALEF	KYFKYWD	---	QVYH
PTGEV	1	-----	YKQFDLLAY	DFT	EHKEYLEF	OKYFKYWD	---	RTYH
HCoV-229E	1	-----	FDLLKY	DFT	EHKEVLENK	YFKYWG	---	QDYH
WS-CoV	1	-----	KDFKTYLLEKY	DFT	DKLELESK	YFKYWD	---	RVYH
BtCoV-HKU10	1	-----	FDLLHY	DFT	EHKQALEF	EKYFKYWD	---	QEYH
HCoV-NL63	1	-----	FDLLKY	DFT	EHKENLENK	YFKHWS	---	FDYH
BVDV	65	-----	-----	-----	KTHP	EAYLKLKDLLEEEKK	-----	-----
CSFV	59	-----	-----	-----	KTHP	EAYVKLRELVEEHMKK	-----	-----
FMDV	6	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Coxsackiev	7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MEV	7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
HPVM	7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
EV-D68	6	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
HRV-B14	7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CSV-JSY	7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
PKVS-HUN	7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
RHDV	10	-----	FDYRGITAH	-----	-----	-----	-----	-----

SARS-CoV-2	296	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtCoV-RpS	219	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
SARS-CoV-Rs	296	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtCoV-Cp	219	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
SARS-CoV	296	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtCoV-Rp3	296	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtRf-BCoV	296	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtCoV-YNLF	296	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtCoV-279	296	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtCoV-HKU3	296	PNCINCLDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TVFEP	ETSFGPLVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtHpCoV-ZJ13	291	PNCQSCPDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	TTT	EQTSFGPTV	-----	RIYVDGVF	-FVV
RCoV-SDAV	1	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MERS-CoV	159	ANCVNCTDD	-----	RCVIHCANFN	VLFS	MTM	EKTCFGPIVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
BtCoV-HKU9	280	PNCVACADD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	MVLE	PNTSFGPLVQ	-----	KIYVDGVF	-FVV
BtRo-CoV	280	PNCVACPD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	MVLE	PNTSFGPLVQ	-----	KIYVDGVF	-FVV
BetaCoV	259	ANCVACADD	-----	RCVIHCANFN	VLFS	MTE	EKTCFGPIVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
EriCoV	259	PNCVNCVDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	MTE	EKTCFGPIVR	-----	KIYVDGVF	-FVV
BtCoV-HKU5	259	PNCVNCVDD	-----	RCVIHCANFN	VLFS	MTE	EKTCFGPIVR	-----	KIFVDGVF	-FVV
HCoV-HKU1	32	PNTVDCDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	MVLE	PNTSFGPLVQ	-----	QIFVDGVF	-FVV
PHEV	32	PNTVDCQDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	MVLE	PNTSFGPLVQ	-----	QIFVDGVF	-FVV
MHV-2	32	PNTCECEDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	MVLE	EKTCFGPIVR	-----	QIFVDGVF	-FVV
BCoV-LUN	32	PNTVDCQDD	-----	RCIIHCANFN	VLFS	MVLE	PNTSFGPLVQ	-----	QIFVDGVF	-FVV



HCoV-OC43 32 PNTDCQDD-----RCIIHCANFNILFSMVLNNTCFGPLVR---QIFVDGVF-FVV  
 B-CoV-HKU24 32 PNTCDQEDD-----RCIIHCANFNILFSMVLNNTCFGPLVR---QIFVDGVF-FVV  
 RbCoV-HKU14 32 PNTDCQDD-----RCIIHCANFNILFSMVLNNTCFGPLVR---QIFVDGVF-FVV  
 TCoV 1 -----  
 AIBV 1 -----  
 DCoV 1 -----  
 BtCoV-512 29 PNCEDCHDE-----SCIIHCANFNILFATLTPITAFGPLCR---KWFIDGVF-LVT  
 MCoV 32 PNCSDCVDD-----ACIIHCANFNILFATLTPITAFGPLVR---KWFIDGVF-IVV  
 PEDV 29 PNCWDCSDE-----QCIIHCANFNILFSTTTPITAFGPLCR---KWFIDGVF-LVT  
 FCoV 32 PNCSDQTSDE-----DCIIHCANFNILFSMTTPNTAFGPLVR---KWFIDGVF-VVV  
 BtRf-CoV-YN 29 PNCSDCYDD-----MCLIHCSNFNILFSTTTPNTAFGPLCR---KWFVDGVF-LVA  
 CCoV 32 PNCSDQTSDE-----ECIIHCANFNILFSMTTPMTAFGPLVR---KWFIDGVF-VVV  
 BDCoV-HKU22 184 PNCWECIDD-----RCLIIHCANFNILFATLFPOTAFGLCK---RVYIDGVF-FIS  
 LRNV 34 PNCIDCVDD-----LCLIIHCANFNILFATLTPITAFGPLVR---KWFIDGVA-VAV  
 PTGEV 32 PNCSDQTSDE-----ECIIHCANFNILFSMTTPMTAFGPLVR---KWFIDGVF-VVV  
 HCoV-229E 29 PNCWDCHEDE-----MCLIHCSNFNILFATLTPNTAFGPLCR---KWFIDGVF-VVA  
 WS-CoV 34 PNCWECFDD-----DCIIHCANFNILFSMVLNNTSFGPLCK---KVFYIDGVS-MIT  
 BtCoV-HKU10 28 PNCWDCHEDE-----LCLIIHCANFNILFSTTTPITAFGPLCR---KWFVDGVF-LVA  
 HCoV-NL63 29 PNCSDCYDD-----MCLIIHCANFNILFATLTPGTAFGPLCR---KWFIDGVF-LVT  
 BVDV 86 PKQRDVTVIREHNKWLKVRHQNLNLTKKQL-NPQKLSAQDREGHKNRYNNQIGTIVT  
 CSFV 80 TLQPGSSSLGKHNEWIIGKIKYQNLNLTQKHL-NQGVKVAEQLCREGRHRYNNKTKGSMVT  
 FMDV 6 -----  
 Cocksackiev 7 -----E-----S-----  
 MEV 7 -----  
 HPVM 7 -----R-----P-----  
 EV-D68 6 -----  
 HRV-B14 7 -----H-----K-----  
 CSV-JSY 7 -----E-----  
 PKVS-HUN 7 -----P-----  
 RHDV 20 -----LVGAEPRPVS---GTR---YAKVPGVF-DEY

SARS-CoV-2 343 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 BtCoV-RpS 266 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 SARS-CoV-Rs 343 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 BtCoV-Cp 266 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 SARS-CoV 343 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 BtCoV-Rp3 343 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 BtRf-BCoV 343 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 BtCoV-YNLF 343 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 BtCoV-279 343 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 BtCoV-HKU3 343 STGYHFRELGVV-HNQ-----DVNLHSSRL--SEKELLYAADPAMHAA  
 BtHpCoV-ZJ13 338 SAGYHYKELGVV-MNQ-----DTHVHNAFL--SLRELLYAADPAMHAA  
 RCoV-SDAV 1 -----  
 MERS-CoV 206 SCGYHYKELGLV-MNM-----DVSLHHRHL--SLKELLYAADPAMHAA  
 BtCoV-HKU9 327 STGYHYRELGVV-MNQ-----DTRQHAQRL--SLRELLYAADPAMHAA  
 BtRo-CoV 327 STGYHYRELGVV-INQ-----DTRKHSQRL--SLKDLLYAADPAMHAA  
 BetaCoV 306 SCGYHYKELGLV-MNM-----DVSLHHRHL--SLKELLYAADPAMHAA  
 EriCoV 306 SCGYHYKELGLV-MNM-----DVNMHSHRL--SLKELLYAADPAMHAA  
 BtCoV-HKU5 306 SCGYHYKELGLV-MNM-----DVSLHHRHL--SLKELLYAADPAMHAA  
 HCoV-HKU1 79 SIGYHYKELGLV-MNL-----DVDTHRYRL--SLKDLLYAADPAMHAA  
 PHEV 79 SIGYHYKELGLV-MNM-----DVDTHRYRL--SLKDLLYAADPAMHAA  
 MHV-2 79 SIGYHYKELGVV-MNM-----DVDTHRYRL--SLKDLLYAADPAMHAA  
 BCoV-LUN 79 SIGYHYKELGLV-MNM-----DVDTHRYRL--SLKDLLYAADPAMHAA  
 HCoV-OC43 79 SIGYHYKELGLV-MNM-----DVDTHRYRL--SLKDLLYAADPAMHAA  
 B-CoV-HKU24 79 SIGYHYKELGVV-MNM-----DVDTHRYRL--SLKDLLYAADPAMHAA  
 RbCoV-HKU14 79 SIGYHYKELGVV-MNM-----DVDTHRYRL--SLKDLLYAADPAMHAA  
 TCoV 1 -----  
 AIBV 1 -----  
 DCoV 1 -----  
 BtCoV-512 76 TAGYHFKQLGLV-WNK-----DNLHSSRL--TINELLOQCADPSLLVA  
 MCoV 79 TAGYHFKQLGLV-WNK-----DVNVNNOQL--SMTDLLKQVTDPSLLVA  
 PEDV 76 TAGYHFKQLGLV-WNN-----DNLHSSRL--SINELLOQCSDPALLVA  
 FCoV 79 TAGYHFKQLGLV-WNL-----DVKLDTMQL--SMTDLLRQVTDPTLLVA  
 BtRf-CoV-YN 76 TAGYHFKQLGLV-WNK-----DNLHSSRL--SMTDLLQVTDPTLLVA  
 CCoV 79 TAGYHFKQLGLV-WNL-----DVKLDTMQL--SMTDLLRQVTDPTLLVA  
 BDCoV-HKU22 231 TTGYHFKELGLV-LNK-----DNSVFSKML--SGLLRLYAADPSLLVS  
 LRNV 81 TAGYHFKQLGLV-WNN-----DNLVNNSSL--TFNDLLRQVTDPTLLVA  
 PTGEV 79 TAGYHFKQLGLV-WNL-----DVKLDTMQL--SMTDLLRQVTDPTLLVA  
 HCoV-229E 76 TAGYHFKQLGLV-WNK-----DVNTHSTRLL--TITELLOQVTDPTLLVA  
 WS-CoV 81 TAGYHFKQLGLV-WNK-----DVKLANSHL--EITDLLRQVSDPSLLIG  
 BtCoV-HKU10 75 TAGYHFKQLGLV-WNK-----DNLHSTRLL--TINELLOQVTDPSLLVA  
 HCoV-NL63 76 TAGYHFKQLGLV-WNK-----DVNTHSVRL--TITELLOQVTDPSLLVA  
 BVDV 145 EAGIRLEKLPVV-RAQDTKSFHEAIRDKIDKNENQSPGLHDKLEIFHTIAQPSLRHT  
 CSFV 139 ATGIRLEKLPVV-RAQDTTTFHQAIRDKIDKENIQTPGLHKKMEVFNALKRPELESS  
 FMDV 6 -----DVEER--VHV-----MRKTKLAPT--VAGVFNPEFGPAALSN

Coxsackiev 9 ----SKAGFPVINT-----PSKTKLEPS--VFQVFEQNKPAVLRSS  
MEV 7 ----PDGPR--IHV-----PRKTALRPT--VARQVQFAFAFAPVLSK  
HPVM 9 ----SKELGYPIINA-----PSKTKLEPS--AFHYVFEQVKEPAVLTK  
EV-D68 6 ----NEKSGVC--INA-----PAKTKLOPS--VFQVFEQSKPAVLNS  
HRV-B14 9 ----VRFNINPVNT-----PTKSKLHPS--VFYDVFPGDKPAVLSD  
CSV-JSY 8 ----PGGPP--PHV-----PRRSKLVPS--PAYGAFPVTKPAVLSR  
PKVS-HUN 8 ----NIVG--VNV-----NRKSKLGRS--PAFGAFPVKKCPAVLTQ  
RHDV 45 KTCYRPNLGR--SDP-----SDSKSLMNI--AVKNLQVYQQEPLDKV

SARS-CoV-2 384 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
BtCoV-RpS 307 SGNLLLDKRTSCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
SARS-CoV-Rs 384 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
BtCoV-Cp 307 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
SARS-CoV 384 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
BtCoV-Rp3 384 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
BtRf-BCoV 384 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVSIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
BtCoV-YNLF 384 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
BtCoV-279 384 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
BtCoV-HKU3 384 SGNLLLDKRTTCFSVAALNNVAIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHHFFFA  
BtHpCoV-ZJ13 379 SGTLLLDKRTTCFSVAALNTVSIQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVDLKHFFFA  
RCoV-SDAV 1 -----  
MERS-CoV 247 SSNALDLRTSCFSVAALTTGLTIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSSVTLKHFFFA  
BtCoV-HKU9 368 ASNALADKRTVCMVAAMTTGVTIQTVKPGQFNEDFYDFAVKCGFFKEGSTISLKHFFFA  
BtRo-CoV 368 ASHALADKRTVCMVAAMTTGVTIQTVKPGQFNEDFYDFAVKCGFFKEGSTISLKHFFFA  
BetaCoV 347 SSNALDLRTSCFSVAALTTGLTIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSSVTLKHFFFA  
EriCoV 347 SSNALDLRTSCFSVAALTTGLTIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSSVTLKHFFFA  
BtCoV-HKU5 347 SASALWDLRTPCFSVAALTTGLTIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSSVTLKHFFFA  
HCoV-HKU1 120 SASALDLRTCCFSVAALTSGVKIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSTVDLKHFFFT  
PHEV 120 SASALYDLRTCCFSVAALTSGVKIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSTVDLKHFFFT  
MHV-2 120 SASALDLRTCCFSVAALTSGVKIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSTVDLKHFFFT  
BCoV-LUN 120 SASALYDLRTCCFSVAALTSGVKIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSTVDLKHFFFT  
HCoV-OC43 120 SASALYDLRTCCFSVAALTSGVKIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSTVDLKHFFFT  
B-CoV-HKU24 120 SANALYDLRTCCFSVAALASGVKIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSTVDLKHFFFT  
RbCoV-HKU14 120 SATALYDLRTCCFSVAALASGVKIQTVKPGNFNKDFYDFVSKGFFKEGSTVDLKHFFFT  
TCoV 1 -----  
AIBV 1 -----  
DCoV 1 -----  
BtCoV-512 117 SSPALVDKRTVCFVAALGTMNTQTVKPGHFNKFYDFELRSQGFEEGSELT LKHFFFA  
MCoV 120 SSPALLDORTICFSAALGVTIQTVKPGHFNKFYDFELVERGFAEGSDTL LKHFFFA  
PEDV 117 SSPALVDORTVCFVAALGTMNTQTVKPGHFNKFYDFELLEQGFEEGSELT LKHFFFA  
FCoV 120 SSPALLDORTVCFSAALSTGVTIQTVKPGHFNKFYDFELTERGFFEEGSELT LKHFFFA  
BtRf-CoV-YN 117 SSPALVDORTVCFSAALSTGVTIQTVKPGHFNKFYDFELLSQGFEEGSELT LKHFFFA  
CCoV 120 SSPALLDORTVCFSAALSTGVTIQTVKPGHFNKFYDFELTERGFFEEGSELT LKHFFFA  
BDCoV-HKU22 272 ASDAFVDLRTSCFSLSALSTGLTIQTVKPGHFNEDFYDFVAEKKGFFKEGSSIP LKHFFFI  
LRNV 122 SSPALLDORTCCLSAALSTGVNQLIVKPGYFNKFYDFELLERGFFNEGSDTL LKHFFFA  
PTGEV 120 SSPALLDORTVCFSAALSTGVTIQTVKPGHFNKFYDFELTERGFFEEGSELT LKHFFFA  
HCoV-229E 117 SSPALVDKRTVCFVAALSTGLTSQTVKPGHFNKFYDFELRSQGFEEGSELT LKHFFFT  
WS-CoV 122 SSDALLDLRTDCFSAALSTGLTHQIVKPGHFNKFYDFELVAKGFFLEGSMT LKHFFFV  
BtCoV-HKU10 116 SSPALVDORTVCFVAALGTMKQTMQPGHFNKFYDFELRKQGFEEGSELT LKHFFFA  
HCoV-NL63 117 SSPALVDORTICFSAALSTGLTNQVVKPGHFNKFYDFELRLRGFFEEGSELT LKHFFFA  
BVDV 204 YS-----DVTMEQLKAGVNRKGAAGLE-----  
CSFV 198 YD-----AVEEELERGINRKAAGLEFE-----  
FMDV 40 KDPRL-----NEGVVLDVETIS-K  
Coxsackiev 46 GDPRL-----KA--NFEEA-----  
MEV 41 FDPRT-----D--ADVDEV-----  
HPVM 46 NDPRL-----KT--DFEEA-----  
EV-D68 42 KDPRL-----KT--DFEEA-----  
HRV-B14 46 NDPRL-----EV--KITES-----  
CSV-JSY 42 HD-----RRLEADLDQVA-----  
PKVS-HUN 42 KDDRL-----EDCIRLDDQLEL-----  
RHDV 85 DEF--H-----ERAAADVLYLR-----

SARS-CoV-2 444 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
BtCoV-RpS 367 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
SARS-CoV-Rs 444 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
BtCoV-Cp 367 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
SARS-CoV 444 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
BtCoV-Rp3 444 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
BtRf-BCoV 444 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
BtCoV-YNLF 444 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
BtCoV-279 444 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----  
BtCoV-HKU3 444 QDCNAAISDYDYR--YNIPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFC-----

BtHpCoV-ZJ13 439 QDGNAAI IDYSYYR--YNIPTMCDIKQLLEFMEVVDKYYF C-----  
RCoV-SDAV 1 -----  
MERS-CoV 307 QDGNAAI IDYNYYS--YNIPTMCDIKQMLFCMEVNVKYYF I-----  
BtCoV-HKU9 428 QDGNAAI SDYDYR--YNIPTMCDIKQLLESLEVVVDKYYF C-----  
BtRo-CoV 428 QDGNAAI SDYDYR--YNIPTMCDIKQLLESLEVVVDKYYF C-----  
BetaCoV 407 QDGHAAI IDYNYYS--YNIPTMCDIKQMLFCMEVNVKYYF I-----  
EriCoV 407 QDGHAAI IDYNYYS--YNIPTMCDIKQLLEFCLEVVNVKYYF I-----  
BtCoV-HKU5 407 QDGHAAI IDYSYYA--YNIPTMCDIKQMLFCMEVVDKYYF I-----  
HCoV-HKU1 180 QDGNAAI IDYNYYS--YNIPTMVDIKQLLEFVLEVVVYKYF I-----  
PHEV 180 QDGNAAI IDYNYYS--YNIPTMVDIKQLLEFVLEVVVYKYF I-----  
MHV-2 180 QDGNAAI IDYNYYS--YNIPTMVDIKQLLEFVLEVVNVKYYF I-----  
BCoV-LUN 180 QDGNAAI IDYNYYS--YNIPTMVDIKQLLEFVLEVVVYKYF I-----  
HCoV-OC43 180 QDGNAAI IDYNYYS--YNIPTMVDIKQLLEFVLEVVVYKYF I-----  
B-CoV-HKU24 180 QDGNAAI IDYNYYS--YNIPTMVDIKQLLEFVLEVVVYKYF V-----  
RbCoV-HKU14 180 QDGNAAI IDYNYYS--YNIPTMVDIKQLLEFVLEVVVYKYF I-----  
TCoV 1 -----  
AIBV 1 -----  
DCoV 1 -----  
BtCoV-512 177 QKGDAAV RDEFDYR--YNRITVLDITCOARVYQIVOCYFGM-----  
MCoV 180 QSGHAAI IDFNYYR--YNRITVLDITCOAELVFOIVAKYF C-----  
PEDV 177 QKVDAAV RDEFDYR--YNRITVLDITCOARVYQIVORYF I-----  
FCoV 180 QGCHAAI IDFNYYR--YNRITVLDITCOAQLVYKIVCKYF C-----  
BtRf-CoV-YN 177 QKGDAAV RDEFDYR--YNIPTMLDTCMARFTYKVVORYF C-----  
CCoV 180 QGCHAAI IDFNYYR--YNRITVLDITCOAQLVYKIVGKYF C-----  
BDCoV-HKU22 332 QDGNAAI ADFDYR--FNKPTMVDITCOFLFCFEVTDKYYF Q-----  
LRNV 182 QNGAAAI IDFDYR--YNIHTMLDITCOARVFKVIVGKYF C-----  
PTGEV 180 QGCHAAI IDFNYYR--YNRITVLDITCOAQLVYKIVGKYF C-----  
HCoV-229E 177 QKGDAAI RDEFDYR--YNRITMLDITCOARVAYQVAARYF C-----  
WS-CoV 182 QNGAAAI IDFNYYR--YNIKCIMLDITCOALFVYKIVGKYF C-----  
BtCoV-HKU10 176 QKGDAAI RDEFDYR--YNIKPTMLDITCOARVAYKIVSRYYF I-----  
HCoV-NL63 177 QNGDAAV RDEFDYR--YNIKPTILDITCOARVYKIVSRYYF I-----  
BVDV 227 -----R-KNIGEVLDSE-----  
CSFV 221 -----R-KNIGELDSEK-----  
FMDV 58 HKGDTKMSAEDKAL--FRCAADYASRLHSVLTGANAPLSI-----  
Coxsackiev 58 -----IFSKYI-GNINTHVDEY---MLEAVDHYAGQ--LAT-LDI-----STE  
MEV 53 -----AFSKHT-SNQETLPPVFRY-VAREYANRVFAL--L---G-----  
HPVM 58 -----IFSKYV-GNKITEVDEY---MKEAVDHYAGQ--LMS-LDI-----NTE  
EV-D68 54 -----IFSKYT-GNKITMLMDEY---MEEAVDHYVGC--LEP-LDI-----SID  
HRV-B14 58 -----LFSKYI-GNINTEPTEN---MLVAVDHYAGQ--LLS-LDI-----PTS  
CSV-JSY 55 -----FSAAGGDI-D-EPWPS---LTPAVKLYFSRCNFPL-HT-----LTM  
PKVS-HUN 59 -----KH--NKGDMD-ESWPG---LEAAADLYFSK--FPTMIHT-----LTM  
RHDV 101 -----FLTK--GE-----RQANLNFK-A--AFNTLDLSTSCGPFVPGK

SARS-CoV-2 483 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
BtCoV-RpS 406 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
SARS-CoV-Rs 483 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
BtCoV-Cp 406 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
SARS-CoV 483 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
BtCoV-Rp3 483 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
BtRf-BCoV 483 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
BtCoV-YNLF 483 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
BtCoV-279 483 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
BtCoV-HKU3 483 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYDSM--  
BtHpCoV-ZJ13 478 ---Y-DGGCIN-ANQ-----VIVNSLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYESI--  
RCoV-SDAV 1 -----Y-----FNK-----FGKARLYYEAL--  
MERS-CoV 346 ---Y-DGGCIN-ASE-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYESM--  
BtCoV-HKU9 467 ---Y-DGGCIN-ASQ-----VIVVANYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYESI--  
BtRo-CoV 467 ---Y-DGGCIN-ASQ-----VIVVANYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYESI--  
BetaCoV 446 ---Y-DGGCIN-ASE-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYESM--  
EriCoV 446 ---Y-DGGCIN-ASE-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYESM--  
BtCoV-HKU5 446 ---Y-DGGCIN-ASE-----VIVNNLDKSAGVPFNK-----FGKARLYYESI--  
HCoV-HKU1 219 ---Y-DGGCIP-ASQ-----VIVVNNYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYEAL--  
PHEV 219 ---Y-DGGCIP-ASQ-----VIVVNNYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYEAL--  
MHV-2 219 ---Y-DGGCIP-ATQ-----VIVVNNYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYEAL--  
BCoV-LUN 219 ---Y-DGGCIP-ASQ-----VIVVNNYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYEAL--  
HCoV-OC43 219 ---Y-DGGCIP-ASQ-----VIVVNNYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYEAL--  
B-CoV-HKU24 219 ---Y-DGGCIP-ASQ-----VIVVNNYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYEAL--  
RbCoV-HKU14 219 ---Y-DGGCIP-ASQ-----VIVVNNYDKSAGVPFNK-----FGKARLYYEAL--  
TCoV 1 -----Y-----EM-----  
AIBV 1 -----Y-----EM-----  
DCoV 1 -----Y-----EM-----  
BtCoV-512 216 ---Y-DGGCIT-AKE-----VIVVNNLDKSAGVPFNK-----FGKAGLYYDSI--  
MCoV 219 ---Y-DGGCIT-ARE-----VIVVTNYDKSAGVPLNK-----FGKARLYYESI--  
PEDV 216 ---Y-DGGCIT-AKE-----VIVVTNYDKSAGVPLNK-----FGKAGLYYESI--  
FCoV 219 ---Y-DGGCIN-ARE-----VIVVTNYDKSAGVPLNK-----FGKARLYYESI--



SARS-CoV-2	550	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
BtCoV-RpS	473	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
SARS-CoV-Rs	550	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
BtCoV-Cp	473	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
SARS-CoV	550	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
BtCoV-Rp3	550	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
BtRf-BCoV	550	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
BtCoV-YNLF	550	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
BtCoV-279	550	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
BtCoV-HKU3	550	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTSKF
BtHpCoV-ZJ13	545	---	AKNRARTVA	---	GVSICSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRNVS	---	VI	---	GTTKF
RCoV-SDAV	45	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTGRMFHQK	---	LKLSIAATRGV	---	VI	---	GTTKF
MERS-CoV	413	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTTKF
BtCoV-HKU9	534	---	AKNRARTVA	---	GVSIASTMTNRQFHQK	---	LKLSIAAARGAS	---	VI	---	GTTKF
BtRo-CoV	534	---	AKNRARTVA	---	GVSIASTMTNRQFHQK	---	LKLSIAAARGAS	---	VI	---	GTTKF
BetaCoV	513	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTTKF
EriCoV	513	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTTKF
BtCoV-HKU5	513	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTNRQFHQK	---	LKLSIAATRGAV	---	VI	---	GTTKF
HCoV-HKU1	286	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTGRMFHQK	---	LKLSIAATRGV	---	VI	---	GTTKF
PHEV	286	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTGRMFHQK	---	LKLSIAATRGV	---	VI	---	GTTKF
MHV-2	286	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTGRMFHQK	---	LKLSIAATRGV	---	VI	---	GTTKF
BCoV-LUN	286	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTGRMFHQK	---	LKLSIAATRGV	---	VI	---	GTTKF
HCoV-OC43	286	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTGRMFHQK	---	LKLSIAATRGV	---	VI	---	GTTKF
B-CoV-HKU24	286	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTGRMFHQK	---	LKLSIAATRGV	---	VI	---	GTTKF
RbCoV-HKU14	286	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTGRMFHQK	---	LKLSIAATRGV	---	VI	---	GTTKF
TCoV	35	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTNRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
AIBV	35	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTNRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
DCoV	35	---	AKNRARTVA	---	GVSILSTMTNRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
BtCoV-512	283	---	GKDRARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
MCoV	286	---	GKARARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIAATRNNAV	---	VI	---	GTTKF
PEDV	283	---	GKERARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
FCoV	286	---	GKARARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIAATRNNAV	---	VI	---	GTTKF
BtRf-CoV-YN	283	---	GKARARTVC	---	GVSLLATMTTRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
CCoV	286	---	GKARARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIAATRNNAV	---	VI	---	GTTKF
BDCoV-HKU22	438	---	AKSRARTVA	---	GVSILSTMTNRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
LRNV	288	---	GKARARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIVATRNNAV	---	VI	---	GTTKF
PTGEV	286	---	GKARARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIAATRNNAV	---	VI	---	GTTKF
HCoV-229E	283	---	GKERARTVC	---	GVSLLATMTTRQFHQK	---	LKLSIVATRNNAV	---	VI	---	GTTKF
WS-CoV	288	---	GKDRARTVC	---	GVNLVSTMTTRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
BtCoV-HKU10	282	---	GKERARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
HCoV-NL63	283	---	GKERARTVC	---	GVSLLSTMTTRQFHQK	---	LKLSIVNTRNAV	---	VI	---	GTTKF
BVDV	283	---	PRVVIQ	---	YPEA	---	KTRLAITKVMYNWV	---	KQQPV	---	VIPGYBCKTPL
CSFV	277	---	PRVVIQ	---	YPEA	---	KTRLAITKVMYKVV	---	KQKPV	---	VIPGYBCKTPL
FMDV	168	MEKVRAG	TRIVD	---	VLPVEHII	---	YTRMMIGFCAQ	---	HSNNG	---	P
Coxsackiev	165	IEKVAKG	SRLTE	---	ASSLND	---	SVAMRVAFGN	---	YAFHKNPG	---	VT
MEV	165	IEKVQAA	TRIVD	---	VPPFEHC	---	ILGRQLLGG	---	FASKFQTPG	---	ET
HPVM	165	KTRVEQG	SRLTE	---	ASSLND	---	SVAMRVAFGN	---	YAFHKNPG	---	VT
EV-D68	161	REKVEKG	SRLTE	---	ASSLND	---	SVAMRVAFGN	---	YAFHKNPG	---	VT
HRV-B14	165	VDKVRLG	SRLTE	---	ASSLND	---	SVNMRMKG	---	LYKAFHQNPG	---	VT
CSV-JS5	164	VDKVA	AAATRLTE	---	APITHAI	---	LAGRMLFGG	---	FEAHSQPG	---	MYGSAV
PKVS-HUN	165	TSKVT	LGTRVVE	---	APITHAI	---	LAGRMLLGG	---	TEYMCANPG	---	KHGS
RHDV	179	LDKVKEG	KRLWGC	---	GVAVC	---	AAAVFHN	---	ICYKLMV	---	RF

SARS-CoV-2	595	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
BtCoV-RpS	518	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
SARS-CoV-Rs	595	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
BtCoV-Cp	518	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
SARS-CoV	595	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
BtCoV-Rp3	595	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
BtRf-BCoV	595	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
BtCoV-YNLF	595	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
BtCoV-279	595	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
BtCoV-HKU3	595	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
BtHpCoV-ZJ13	590	YG	-G	---	WHNMLKTV	---	YSDVE	---	TPHLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	ASLVLARKHST
RCoV-SDAV	90	YG	-G	---	WDDMLRRL	---	TKDVE	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	SSLVLARKHST
MERS-CoV	458	YG	-G	---	WDFMLRTL	---	YKDV	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	CRIFASL	---	LARKHST
BtCoV-HKU9	579	YG	-G	---	WNRMLRTL	---	CEGV	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	FASL
BtRo-CoV	579	YG	-G	---	WNRMLRTL	---	CEGV	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	FASL
BetaCoV	558	YG	-G	---	WDFMLRTL	---	YKDV	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	CRIFASL	---	LARKHST
EriCoV	558	YG	-G	---	WDFMLRTL	---	YKDV	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	CRIFASL	---	LARKHST
BtCoV-HKU5	558	YG	-G	---	WDFMLRTL	---	YKDV	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	CRIFASL	---	LARKHST
HCoV-HKU1	331	YG	-G	---	WDDMLRHL	---	TKDV	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	SSLVLARKHEF
PHEV	331	YG	-G	---	WDDMLRRL	---	TKDV	---	NPVLMGW	---	PKCDRAMP	---	NM	---	LRI	---	SSLVLARKHEA

MHV-2	331	YG-G---WDDMLRRL---TKDVENPVL	MGWDYPKCDRAMP-NI-LRI	SSLVLARKHDS
BCoV-LUN	331	YG-G---WDDMLRRL---TKDVENPVL	MGWDYPKCDRAMP-NI-LRI	SSLVLARKHEA
HCoV-OC43	331	YG-G---WDDMLRRL---TKDVENPVL	MGWDYPKCDRAMP-NI-LRI	SSLVLARKHEA
B-CoV-HKU24	331	YG-G---WDDMLRRL---TKDVENPVL	MGWDYPKCDRAMP-NI-LRI	SSLVLARKHDA
RbCoV-HKU14	331	YG-G---WDDMLRRL---TKDVENPVL	MGWDYPKCDRAMP-NI-LRI	SSLVLARKHDA
TCoV	80	YG-G---WDNMLRNL---IQGVDPIL	MGWDYPKCDRAMP-NI-LRI	TASLVLARKHTN
AIBV	80	YG-G---WDNMLRNL---IQGVDPIL	MGWDYPKCDRAMP-NI-LRI	TASLVLARKHTN
DCoV	80	YG-G---WDNMLRNL---VKGVDPI	LMGWDYPKCDRAMP-NI-LRI	TASLVLARKHTN
BtCoV-512	328	YG-G---WDNMLRNL---TKDVENP	HLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHVN
MCoV	331	YG-G---WDDMLRNL---MRDVN	QCLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHVG
PEDV	328	YG-G---WDNMLRNL---IQGVN	PCLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHTI
FCoV	331	YG-G---WDNMLRNL---MRDVN	QCLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHIG
BtRf-CoV-YN	328	YG-G---WDNMLRNL---MNDVN	QALMGWDYPKCDRAMP-SM-TR	MAMVLCSKHV
CCoV	331	YG-G---WDNMLRNL---MRDVN	QCLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHVG
BDCoV-HKU22	483	YG-G---WDNMLRNL---MRGVDP	VLMGWDYPKCDRAMP-SI-LRI	TASLVLARKHKG
LRNV	333	YG-G---WDNMLRNL---IDDVEN	PCLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHVS
PTGEV	331	YG-G---WDNMLRNL---MRDVN	QCLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHVG
HCoV-229E	328	YG-G---WDNMLRNL---MADVDP	PKLMGWDYPKCDRAMP-SM-TR	MASMTLCSKHVT
WS-CoV	333	YG-G---WDDMLRRL---IQGVN	PCLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHTI
BtCoV-HKU10	327	YG-G---WDNMLRNL---TNGVEN	PCLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MASMTLCSKHTI
HCoV-NL63	328	YG-G---WNNMLRNL---IQGVN	PMLMGWDYPKCDRAMP-NM-TR	MAMVLCSKHVN
BVDV	323	FN-I---FNKV-FKE---WDLFNE	PVAISFDTKNWDTOVT-SRDL	RLRIGETI-----Q
CSFV	317	FQ-I---FDKV-FKE---WDFQNP	VASISFDTKAWDTOVT-TKDL	ELAKDI-----Q
FMDV	213	VA-ANPDVDWRFGRHFAQYRN	WVDVYSAFDANHCSDAMN-IM	-FEEFRTEF-----
Coxsackiev	210	VG-C---DPDFWFSK---TPVLDGH	LMAFDYSGYDASLS-PV-WF	ACLKMLTFLGLY-
MEV	210	IG-CDPDVHWTAFG--VAMQGFER	---WYDVDYSNFDSTHSVAM-FR	LAEFFSEENG-
HPVM	210	VG-C---DPDFWFSK---TPVMEEK	LMAFDYTGYPDASLS-PA-WF	EALKMLTFLIGF-
EV-D68	206	VG-C---DPDFWFSK---TPILN	GELEMAFDYTGYPDASLS-PV	-WFACLKMLTFLGLY-
HRV-B14	210	VG-C---DPDFWFSV---TPCML	DGHLMAFDYSNFDASLS-PV	-WVFCLEKMLTFLGLFA
CSV-JSY	212	PDYH---WTPF---Y---HSFL	LYSEWALDYSNFDSTLPSV-VF	KIGEELAKMLIIQL
PKVS-HUN	213	PDLH---WTKF---F---FKFCHY	PQVFDLDYKCFDAP-SC-AFR	IVKHLER-
RHDV	229	SR-D---VDVI--NNL---TSKAS	---DFCLDYSKWDSTMS-PC-VVR	LAIDLADC---

SARS-CoV-2	645	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-RpS	568	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
SARS-CoV-Rs	645	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-Cp	568	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
SARS-CoV	645	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-Rp3	645	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtRf-BCoV	645	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-YNLF	645	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-279	645	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-HKU3	645	CCNL-SHRE--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGS	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtHpCoV-ZJ13	640	CCNV-SERN--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGALY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
RCoV-SDAV	140	CCSH-TDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGCY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
MERS-CoV	508	CCNT-RDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGGY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-HKU9	629	CCNA-SERF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGGY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtRo-CoV	629	CCNT-SERF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGGY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BetaCoV	608	CCNT-RDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGGY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
EriCoV	608	CCNT-SDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGGY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-HKU5	608	CCNT-TDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGGY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
HCoV-HKU1	381	CCSH-GDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGCY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
PHEV	381	CCSQ-SDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGCY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
MHV-2	381	CCSH-TDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGCY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BCoV-LUN	381	CCSQ-SDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGCY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
HCoV-OC43	381	CCSQ-SDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGCY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
B-CoV-HKU24	381	CCSQ-TDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGCY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
RbCoV-HKU14	381	CCSQ-SDRF--YRLA-NECAQVLS	--EIVMCGGCY	VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
TCoV	130	CCW-SERT--YRLY-NECAQVLS	--ETVLTATG	GIYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
AIBV	130	CCW-SERT--YRLY-NECAQVLS	--ETVLTATG	GIYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
DCoV	130	CCW-SDRV--YRLY-NECAQVLS	--ESVLTATG	GIYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-512	378	CCSS-SDRV--YRLC-NECAQVLS	--EIVYSNNGG	YVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
MCoV	381	CCSH-SDRF--YRLS-NECAQVLS	--EIVHCTGGY	YVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
PEDV	378	CCSS-TDRF--YRLC-NECAQVLS	--EIVYSNNGG	YVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
FCoV	381	CCSH-SDRF--YRLS-NECAQVLS	--EIVHCTGGY	YVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtRf-CoV-YN	378	CCSD-SDRF--YRLS-NECAQVLS	--EIVHSNNGG	YVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
CCoV	381	CCSH-SDRF--YRLS-NECAQVLS	--EIVHCTGGY	YVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BDCoV-HKU22	533	CCDW-NERT--YRLA-NECAQVLS	--EIVASNNGG	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
LRNV	383	CCSN-MDRF--YRLS-NECAQVLS	--EIVHSNNGG	YFKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
PTGEV	381	CCSH-NDRF--YRLS-NECAQVLS	--EIVHCTGGY	YFKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
HCoV-229E	378	CCSH-SDRF--YRLS-NECAQVLS	--EIVYSNNGG	YFKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
WS-CoV	383	CCSH-NERT--YRLS-NECAQVLS	--EIVAFVQGG	LYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
BtCoV-HKU10	377	CCNT-DRF--YRLC-NECAQVLS	--EIVYSNNGG	YFKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
HCoV-NL63	378	CCSH-TDRF--YRLC-NECAQVLS	--EIVYSNNGG	YFKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ

BVDV	366	KYYY-RKEW--HFI-DTITDHVEVPVITADGEVYIRKQORGSGQPDTSAGNSMLNVL
CSFV	360	KYYF-KKRW--HFI-DLTMHSEVPVITADGEVYIRKQORGSGQPDTSAGNSMLNVL
FMDV	265	-----FHPNAEWLTK-TLV--NI--E-HAYENKRITVGGMPSCCSATSIINTLNNIY
Coxsackiev	259	-----THKETNYD--YLC--NS--H-HYRDKHYFVRGGMPSCCSGTSIFNSMLNNII
MEV	262	-----FDPLVKDYLE-SLA--IS--K-HAYEEKRYITGGLPSCCAATSMNLNVMNNII
HPVM	260	DR---VDYI--D-----YLN--HS--H-HYKKNKYCVKGGMPSCCSGTSIFNSMLNNII
EV-D68	255	-----THQ--TSFID-YLC--HS--V-HYKDRKYIVNGGMPSCSSGTSIFNSMLNNII
HRV-B14	260	GS---SLIQ--S-----IC--NI--H-HFRDEIYVVEGGMPSCCSGTSIFNSMLNNII
CSV-JSY	260	PP--IIPP--AV--QYVQSIY--LS--K-HVFGDQYITMKGGNPSCGCVGTSILNSVMNNIS
PKVS-HUN	257	-LIG-DFRV--TRVI-ETIR--HS--R-HVFGNETYEMICGNPSCGCVGTSIINIIINNII
RHDV	274	-CEQ-TELT--KSVL-TLK--SH--PMTLDAIMIVQTKRGLPSCMPFTSVINSICHWLL

SARS-CoV-2	699	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDTEFVNEFYAYL----RKH
BtCoV-RpS	622	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
SARS-CoV-Rs	699	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
BtCoV-Cp	622	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
SARS-CoV	699	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
BtCoV-Rp3	699	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
BtRf-BCoV	699	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
BtCoV-YNLF	699	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
BtCoV-279	699	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
BtCoV-HKU3	699	AVTANVNALLSTDCGNKIADKYVNLQHRLY--ECYRNRDVDHEFVDFEYAYL----RKH
BtHpCoV-ZJ13	694	AVTANISALLAANGNKIIVDVIIDLQKRLY--ANYSRVHVDYKDFVDFEYAYL----RKH
RCoV-SDAV	194	AVSANVCSLMACNGHKIEDLSIRALQKRLY--SNYRADHVDPAFVDFEYAYL----NKH
MERS-CoV	562	ATANVSALMGANGNKIIVDKEVDMQDFLY--VNYRSTSEDPKDFVDFEYAYL----NKH
BtCoV-HKU9	683	AVSANINTEFLSIDGNKIYTYVQELQRRLY--LGYRSNTVDNETVLDYVNYL----RKH
BtRo-CoV	683	AVSANINTEFLSRDGNKIYNSYVQGLQRRLY--LGYRTHTVDMELVTEVNYL----RKH
BetaCoV	662	ATANVSALMGANGNKIIVDKEVDMQDFLY--VNYRNMPPDQKDFVDFEYAYL----NKH
EriCoV	662	AVSNVSALMGANGNKIIVDKEVDMQDFLY--VNYRNSKPDFKDFVDFEYAYL----NKH
BtCoV-HKU5	662	ATANVSALMGANGNKIIVDKEVDMQDFLY--VNYRKSQPDFKDFVDFEYAYL----NKH
HCoV-HKU1	435	AVSANVCSLMACNGHKIEDLSIRALQKRLY--SNYRTDYVDYTFVNEFYEFL----CKH
PHEV	435	AVSANVCSLMSCNGNKIEDLSIRALQKRLY--SHYRSDMVDSTFVTEFYEFL----NKH
MHV-2	435	AVSANVCSLMACNGHKIEDLSIRALQKRLY--SNYRADHVDPAFVDFEYAYL----NKH
BCoV-LUN	435	AVSANVCSLMSCNGNKIEDLSIRALQKRLY--SHYRSDMVDSTFVTEFYEFL----NKH
HCoV-OC43	435	AVSANVCSLMSCNGNKIEDLSIRALQKRLY--SHYRSDMVDSTFVTEFYEFL----NKH
B-CoV-HKU24	435	AVSANVCSLMSCNGNKIEDLSIRALQKRLY--SHYRSDMVDSTFVTEFYEFL----NKH
RbCoV-HKU14	435	AVSANVCSLMACNGNKIEDLSIRALQKRLY--SHYRSDMVDSTFVTEFYEFL----NKH
TCoV	184	ATSANVARLLSVITRDIIVYDDIRSLQYELY--QQYRRVNFDPDFVDFEYAYL----CKN
AIBV	184	ATSANVARLLSVITRDIIVYDNIIRSLQYELY--QQYRRVNFDPDFVDFEYAYL----CKN
DCoV	184	ATSANVARLLSVITRDIIVYDDIRSLQYELY--QQYRRVNFDPDFVDFEYAYL----CKN
BtCoV-512	432	AVSANVNRLLSVDSNTCNIEVQLQRRLY--DCCYRSSVDDQSFVEEYFYAYL----RKH
MCoV	435	AVSANVNRLLSVDSNTCNINVAALQRRLY--DNCYRSSVDDPLVDFEYAYL----RKH
PEDV	432	AVSANVNRLLSVDSNVCHNLEVQLQRRLY--ECCYRSTIVDDQFVVEYFYAYL----RKH
FCoV	435	AVSANVNRLLSVDSNTCNINVAALQRRLY--DNCYRSSVDDDFVVEYFYAYL----RKH
BtRf-CoV-YN	432	AVSANVNRLLSVDSNVCNLYVRLQRRLY--DNCYRSSAVDDNVVTEFYAYL----RKH
CCoV	435	AVSANVNRLLSVDSNACNNVTVSLQRRLY--DNCYRSSSDEEFVVEYFYAYL----RKH
BDCoV-HKU22	587	ATAANVAQLLATPTSRTIYVEEVALQHELY--TOYRRDKPDMDFVYTFYAYL----NKH
LRNV	437	AVSANVNRLLAVDSNVCRNIAVQLQRRLY--DNCYRSTSSIEECVDFYFYAYL----RKH
PTGEV	435	AVSANVNRLLGVDSNACNNVTVSLQRRLY--DNCYRSSSDEEFVVEYFYAYL----RKH
HCoV-229E	432	AVSNINRLLSVNSNACNNFNVAALQRRLY--DNCYRNSNVDESEFVDFEYAYL----QKH
WS-CoV	437	SVSNVQRLLSVNTADINVVSVRQYNYLY--HNYRSCVADVNFVQDYDYLY----QKH
BtCoV-HKU10	431	AVSNINRLLSVNSNACNNVTVSLQRRLY--DNCYRSSVDEQFIDKLYCYLY----RKH
HCoV-NL63	432	AVSNINRLLSVNSNACNNVTVSLQRRLY--DNCYRLLSVDESEFVDFEYAYL----RKH
BVDV	422	MVYAFCEST-GV-----P-KSFEN-----NRV
CSFV	416	MVYAFCEAT-GV-----P-KSF-----DRV
FMDV	313	VLYALR-----EHY--EG-----VE----LDT
Coxsackiev	306	IRLLM-----KRY--KG-----ID----LDQ
MEV	310	IRALY-----LTY--KN-----FE----FDD
HPVM	305	IRLL-----RKY--KG-----ID----LDH
EV-D68	301	IRLLI-----RVY--KG-----ID----LDQ
HRV-B14	304	IRLLI-----DAY--KG-----ID----LDK
CSV-JSY	312	LSAM-----TH--PD-----FD-----
PKVS-HUN	307	VLSALI-----QH--PD-----FS----PES
RHDV	325	WSAAVY-----KSCAEIG-----LHCSNLYED

SARS-CoV-2	753	FSMMILSDDAVVCY-----NSTYASQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK
BtCoV-RpS	676	FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK
SARS-CoV-Rs	753	FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK
BtCoV-Cp	676	FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK
SARS-CoV	753	FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK
BtCoV-Rp3	753	FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK
BtRf-BCoV	753	FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK
BtCoV-YNLF	753	FSMMILSDDAVVCY-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK

BtCoV-279	753	FSMMILSDDAVVVCY	-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVHYQNNVFMSEAK
BtCoV-HKU3	753	FSMMILSDDAVVVCY	-----NSNYAAQGLVASIKNFKAVLYYQNNVFMSEAK
BtHpCoV-ZJ13	748	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYVARGYLACIKDFQQVLYYQNNVFMSEAK
RCoV-SDAV	248	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSEYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
MERS-CoV	616	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYAAKGYLACIQNFKETLYYQNNVFMSEAK
BtCoV-HKU9	737	FSMMILSDDGVVVCY	-----NADYAAQKGYVADIQGFKEELLYQNNVFMSEAK
BtRo-CoV	737	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYASKGYVADIQGFKEELLYYQNNVFMSEAK
BetaCoV	716	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYAAKGYVASTIQNFKETLYYQNNVFMSEAK
EriCoV	716	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKDYAARGYLACIQNFKETLYYQNNVFMSEAK
BtCoV-HKU5	716	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYATKGYLACIQNFKETLYYQNNVFMSEAK
HCoV-HKU1	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYASKGYLANISVDFQQVLYYQNNVFMSEAK
PHEV	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
MHV-2	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSEYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
BCoV-LUN	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
HCoV-OC43	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
B-CoV-HKU24	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSEYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
RbCoV-HKU14	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSDYASKGYLANISAFQQVLYYQNNVFMSEAK
TCoV	238	FSMIFADDDGVVVCY	-----NNTLAKQGLVADISGFEELLYYQNNVFMADSK
AIBV	238	FSMILSDDGVVVCY	-----NNTLAKQGLVADISGFEVLYYQNNVFMADSK
DCoV	238	FSMILSDDGVVVCY	-----NNTYAKQGLVADISAFEEVLYYQNNVFMADSK
BtCoV-512	486	FSMMILSDDGVVVCY	-----NSEYAAALGYVADINAFKAVLYYQNNVFMASAK
MCoV	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKEYADLGYVADISAFKSVLYYQNNVFMSSAK
PEDV	486	FSMMILSDDGVVVCY	-----NNDYASLGYVADINAFKAVLYYQNNVFMASAK
FCoV	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKDYADLGYVADIGAFKATLYYQNNVFMSTAK
BtRf-CoV-YN	486	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKEYAALGYVADISAFKATLYYQNNVFMSTAK
CCoV	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKDYADLGYVADINAFKATLYYQNNVFMSTAK
BDCoV-HKU22	641	FSMILSDDGVVVCY	-----NKSIAEAGMVASIASFEEVLYYQNNVFMADSK
LRNV	491	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKEYADLGYVADINAFKATLYYQNNVFMSTAK
PTGEV	489	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKDYADLGYVADINAFKATLYYQNNVFMSTAK
HCoV-229E	486	FSMMILSDDSVVVCY	-----NKTYAGLGYLADISAFKATLYYQNGVFMSTAK
WS-CoV	491	FSMILSDDGVVVCY	-----NKDYASMGVSDMGAFKALLYYQNGVFMNSAK
BtCoV-HKU10	485	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKDYADLGYVADISAFKATLYYQNNVFMSTAK
HCoV-NL63	486	FSMMILSDDGVVVCY	-----NKDYAELGYLADISAFKATLYYQNNVFMSTAK
BVDV	442	ARHHCVDGDDGFLIT	-----EKGLGL-----KFAANNMQILHE
CSFV	435	AKLHVCGDDGFLIT	-----ERALGE-----KFAASKGVQILYE
FMDV	329	YIMLSYGDIVVVAS	-----DYDLDFEALKPHFKSLGQ
Coxsackiev	322	FRMLAYGDDVIVASV	-----PWPIDASLLAEAGKGYGL
MEV	326	VKVLISYGDLLVAT	-----NYQLNDFDRVRTSLAKTGY
HPVM	321	LKMLAYGDDVIVASV	-----PHEVDASLLAQSGKDYGL
EV-D68	317	EKMLAYGDDVIVASV	-----PHKIDPGLLAEAGKDYGL
HRV-B14	320	LKMLAYGDDVIVASV	-----PYELDPQVLAITLGNVGL
CSV-JSY	324	-----TSAWRITCY	-----GDDVLYATVPSIHPSIADF
PKVS-HUN	322	FRMLAYGDDVIVGC	-----D-----PPIHPSIKEF
RHDV	347	APFYTYGDDGVYAMTPMMVSLPAIENLRDY	-----LSPTA-----DKTEIDVCPLNKI

SARS-CoV-2	799	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
BtCoV-RpS	722	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
SARS-CoV-Rs	799	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
BtCoV-Cp	722	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
SARS-CoV	799	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
BtCoV-Rp3	799	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
BtRf-BCoV	799	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
BtCoV-YNLF	799	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
BtCoV-279	799	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
BtCoV-HKU3	799	CWTEIDLETK	-----GPHEFCSQHTMLVKQGD-DYVYLPYPDPSRILGAG
BtHpCoV-ZJ13	794	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVEHNG-EQVYLPYPDPSRILGAC
RCoV-SDAV	294	CWVETDLEK	-----GPHEF
MERS-CoV	662	CWVETDLEK	-----GPHEFCSQHTLYIKDGD-DGYELPYDPSRILSAG
BtCoV-HKU9	783	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVDMKG-EQVYLPYPDPSRILGAG
BtRo-CoV	783	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVDMHG-EQVYLPYPDPSRILGAG
BetaCoV	762	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTLFIKDGD-DGYELPYDPSRILSAG
EriCoV	762	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTLFIKEGE-DHYELPYDPSRILSAG
BtCoV-HKU5	762	CWVETDLEK	-----GPHEFCSQHTLFIKDGD-DGYELPYDPSRILSAG
HCoV-HKU1	535	CWVENDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVKIDG-DYVYLPYPDPSRILGAG
PHEV	535	CWVENDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVKMDG-DDVYLPYPDPSRILGAG
MHV-2	535	CWVETDLEK	-----GPHEFCSQHTMLVKMDG-DEVYLPYPDPSRILGAG
BCoV-LUN	535	CWVENDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVKMDG-DDVYLPYPDPSRILGAG
HCoV-OC43	535	CWVEHDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVKMDG-DDVYLPYENPSRILGAG
B-CoV-HKU24	535	CWVENDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVKMDG-DDVYLPYPDPSRILGAG
RbCoV-HKU14	535	CWVENDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVKMDG-DDVYLPYPDPSRILGAG
TCoV	284	CWVEPDLTK	-----GPHEF
AIBV	284	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVEVDG-EPKYLPYPDPSRILGAC
DCoV	284	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVEVDG-EPKYLPYPDPSRILGAC
BtCoV-512	532	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVTDKD-GTYVLYPYDPSRILSAG
MCoV	535	CWVEPDLTK	-----GPHEFCSQHTMLVITPE-GDYVLYPYDPSRILSAG



PEDV	532	CWVEPDLNK-----	GPHEFCSQHTMQLVVDKE-GTYYL	LPYPDPSRILSAG-----	
FCoV	535	CWVEPDLNV-----	GPHEFCSQHTMQLVVGPD-GDY	YL	LPYPDPSRILSAG-----
BtRf-CoV-YN	532	CWVEEDLSV-----	GPHEFCSQHTMQLVDSG-GEY	YL	LPYPDPSRILSAG-----
CCoV	535	CWVEPDLNV-----	GPHEFCSQHTMQLVVGPD-GDY	YL	LPYPDPSRILSAG-----
BDCoV-HKU22	687	CWVEEDLKI-----	GPHEFCSQHTMQLVEIDG-MR	YL	LPYPDPSRILGAC-----
LRNV	537	CWVEPDLNV-----	GPHEFCSQHTMQLIDGD-GKY	YL	LPYPDPSRILSAG-----
PTGEV	535	CWVEPDLNV-----	GPHEFCSQHTMQLVVGPD-GDY	YL	LPYPDPSRILSAG-----
HCoV-229E	532	CWVEEDLSI-----	GPHEFCSQHTMQLVDEN-GKY	YL	LPYPDPSRILSAG-----
WS-CoV	537	CWVEEDLTK-----	GPHEFCSQHTMQLTK-----		
BtCoV-HKU10	531	CWVEPDLTK-----	GPHEFCSQHTMQLVDEN-GKY	YL	LPYPDPSRILSAG-----
HCoV-NL63	532	CWVEEDLTK-----	GPHEFCSQHTMQLVDKD-GTY	YL	LPYPDPSRILSAG-----
BVDV	474	AGKPQKTEGERMKVAYRFEDI	EFCSHTPVQVVRWSNNTSSY	MAGRDTAVILSKM-----	
CSFV	467	AGKPQKTEGDKMKVAYQFDDI	EFCSHTPVQVVRWSNNTSSY	MAGRNTTILAKM-----	
FMDV	361	-----	TI--TPA--DKS-DKGFV		
Coxsackiev	354	-----	IM--TPA--DKG		
MEV	358	-----	KI--TPA--NKT-S-TFP		
HPVM	353	-----	TM--TPA--DKS		
EV-D68	349	-----	IM--TPAD--KGT		
HRV-B14	352	-----	TI--TPP--DKS		
CSV-JSY	354	-----	HSQINNY--KV--TPA--DKA		
PKVS-HUN	349	-----	DRYITL--VV--TPA--NKT		
RHDV	400	-----	SFLKRT-FELTDI-GWVSKLDKSSILRQLEWSKTT		

SARS-CoV-2	842	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtCoV-RpS	765	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
SARS-CoV-Rs	842	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtCoV-Cp	765	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
SARS-CoV	842	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtCoV-Rp3	842	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtRf-BCoV	842	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtCoV-YNLF	842	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtCoV-279	842	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtCoV-HKU3	842	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtHpCoV-ZJ13	837	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
RCoV-SDAV		-----	-----	
MERS-CoV	705	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtCoV-HKU9	826	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtRo-CoV	826	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BetaCoV	805	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
EriCoV	805	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
BtCoV-HKU5	805	-----CF--VDDIVKTD-----	-----GTLMIERF--VSLAID	
HCoV-HKU1	578	-----CF--VDDIVKTD-----	-----SVLLIERF--VSLAID	
PHEV	578	-----CF--VDDIVKTD-----	-----SVLLIERF--VSLAID	
MHV-2	578	-----CF--VDDIVKTD-----	-----SVLLIERF--VSLAID	
BCoV-LUN	578	-----CF--VDDIVKTD-----	-----SVLLIERF--VSLAID	
HCoV-OC43	578	-----CF--VDDIVKTD-----	-----SVLLIERF--VSLAID	
B-CoV-HKU24	578	-----CF--VDDIVKTD-----	-----SVLLIERF--VSLAID	
RbCoV-HKU14	578	-----CF--VDDIVKTD-----	-----SVLLIERF--VSLAID	
TCoV		-----	-----	
AIBV	327	-----VF--VDDIVKTE-----	-----PVAVMERY--VSLAID	
DCoV	327	-----VF--VDDIVKTE-----	-----PVAVMERY--VSLAID	
BtCoV-512	575	-----VF--VDDIVKTD-----	-----PVILLERY--VSLAID	
MCoV	578	-----VF--VDDIVKTD-----	-----NVIMLERY--VSLAID	
PEDV	575	-----VF--VDDIVKTD-----	-----AVVLLERY--VSLAID	
FCoV	578	-----VF--VDDIVKTD-----	-----NVIMLERY--VSLAID	
BtRf-CoV-YN	575	-----VF--VDDIVKTD-----	-----PVILLERY--VSLAID	
CCoV	578	-----VF--VDDIVKTD-----	-----NVIMLERY--VSLAID	
BDCoV-HKU22	730	-----VF--VDDIVKTE-----	-----PVVVMERY--VSLAID	
LRNV	580	-----VF--VDDIVKTD-----	-----GVVLLERY--VSLAID	
PTGEV	578	-----VF--VDDIVKTD-----	-----NVIMLERY--VSLAID	
HCoV-229E	575	-----VF--VDDIVKTD-----	-----AVVLLERY--VSLAID	
WS-CoV		-----	-----	
BtCoV-HKU10	574	-----VF--VDDIVKTD-----	-----AVVLLERY--VSLAID	
HCoV-NL63	575	-----VF--VDDIVKTD-----	-----AVVLLERY--VSLAID	
BVDV	528	-----AT--RLDSSGER-----	-----GTIAYEKV--VAFSFL	
CSFV	521	-----AT--RLDSSGER-----	-----GTIAYEKV--VAFSFL	
FMDV	374	LGHSITDVTET--IKRHFMDYGTG	FYKPVMSKTLAILELFSFARGT	QENL--S--VA--
Coxsackiev	362	-----EC--INEYTW--T-----	-----NVTFIKRY--FR--AD	
MEV	370	LESTLEDVVE--IKRKFKK--G-	PLYRPMNREALEAMLSYYRPGT	SEEL--TS--IT--
HPVM	361	-----AT--FETV--E-----	-----NVTFIKRY--FR--AD	
EV-D68	358	-----SE--VDTNW--E-----	-----NVTFIKRY--FR--AD	
HRV-B14	360	-----ET--FTK--TWE-----	-----NLTFIKRY--FK--PDQ	
CSV-JSY	368	-----STF--PETSSIH--D-----	-----VTFIKRHF--VP--DD	
PKVS-HUN	363	-----DTF--PENSTLYD-----	-----VTFIKRHF--VP--DD	
RHDV	433	SRH---MVIEETYD--AKEE-----	-----RGVQ--EELQVA--A--	

SARS-CoV-2	866	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
BtCoV-RpS	789	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
SARS-CoV-Rs	866	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
BtCoV-Cp	789	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
SARS-CoV	866	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
BtCoV-Rp3	866	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
BtRf-BCoV	866	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
BtCoV-YNLF	866	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
BtCoV-279	866	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
BtCoV-HKU3	866	-----AYPLKHP-NOEYADVFLHLYLQYIR-----
BtHpCoV-ZJ13	861	-----AYPLKHE-NPEYKQVFEYLLQYIK-----
RCoV-SDAV		-----
MERS-CoV	729	-----AYPLKHE-DIEYQNVEFWVYLQYIE-----
BtCoV-HKU9	850	-----AYPLKHP-DPEYQNVEFWCYLQYIK-----
BtRo-CoV	850	-----AYPLKHH-DAEYQNVEFWCYLQYIK-----
BetaCoV	829	-----AYPLKHE-DIEYQNVEFWVYLQYIE-----
EriCoV	829	-----AYPLKHD-NIEYQNVEFWVYLQYIE-----
BtCoV-HKU5	829	-----AYPLKHD-DPEYQNVEFWVYLQYIE-----
HCoV-HKU1	602	-----AYPLVHHE-NPEYQKVERVYLEYIK-----
PHEV	602	-----AYPLVYHE-NPEYQKVERVYLEYIK-----
MHV-2	602	-----AYPLVYHE-NPEYQKVERVYLEYIK-----
BCoV-LUN	602	-----AYPLVYHE-NPEYQKVERVYLEYIK-----
HCoV-OC43	602	-----AYPLVYHE-NPEYQKVERVYLEYIK-----
B-CoV-HKU24	602	-----AYPLVYHE-NPEYQKVERVYLEYIK-----
RbCoV-HKU14	602	-----AYPLVYHE-NPEYQKVERVYLEYIK-----
TCoV		-----
AIBV	351	-----AYPLVHHE-NPEYKKVFEFVLLAYIR-----
DCoV	351	-----AYPLVYHE-NPEYKKVFEFVLLSYIR-----
BtCoV-512	599	-----AYPLSKHD-NPEYRRVFTVLLDMVK-----
MCoV	602	-----AYPLKHP-KPSYQKVEFYTLLEWVK-----
PEDV	599	-----AYPLSKHE-NPEYKKVFEFVLLDMVK-----
FCoV	602	-----AYPLKHP-KPAYQRVFEYALLDMVK-----
BtRf-CoV-YN	599	-----AYPLSKHP-NPEYRKVFEFVLLDMVK-----
CCoV	602	-----AYPLKHP-KPAYQRVFEYTLLEWVK-----
BDCoV-HKU22	754	-----AYPLVYHE-NPEYGKVEFYLLSYIQ-----
LRNV	604	-----AYPLSKHG-NPEYRKVFEYTLLEWVK-----
PTGEV	602	-----AYPLKHP-KPAYQRVFEYTLLEWVK-----
HCoV-229E	599	-----AYPLKHP-KPEYRKVFEYALLDMVK-----
WS-CoV		-----
BtCoV-HKU10	598	-----AYPLKHP-NPEYRKVFEFVLLDMVK-----
HCoV-NL63	599	-----AYPLKHP-NSEYRKVFEFVLLDMVK-----
BVDV	553	MYSWNPLVRRICLLVLSQQPETTPST-QTTYYYKGF-IGAYKDVIGKNLCEIKR-----
CSFV	546	MYSWNPLIRRICLLVLSLST-ELQVKPGKSTYYYEGDE-ISAYKEVIGHNLFDLKR-----
FMDV	427	-----GLAVHSGPDEYRRVFE-----
Coxsackiev	384	-----QYFPLVHP-VMPMKDHE-SLRRTKDPKNTQ-----
MEV	421	-----MLAVHSGKQYDRVFA-----
HPVM	383	-----KYFPLIHP-VMPMKEHE-SLRRTKDPKNTQ-----
EV-D68	379	-----QYFPLIHP-VMPMKEHE-SLRRTKDPKNTQ-----
HRV-B14	382	-----QYFPLVHP-VMPMKDHE-SLRRTKDPKNTQ-----
CSV-JSY	391	-----REPTYIHP-VISPETYQQ-SVMWTRG-GPFQ-----
PKVS-HUN	386	-----IRPFYIHP-VMDPTYEQ-SVMWLRD-GDFQ-----
RHDV	461	-----AAHG-EFENFVCR-ELER-Q-----

SARS-CoV-2	890	-----KLHDEITGHML--DMY-----
BtCoV-RpS	813	-----KLHDEITGHML--DMY-----
SARS-CoV-Rs	890	-----KLHDEITGHML--DMY-----
BtCoV-Cp	813	-----KLHDEITGHML--DMY-----
SARS-CoV	890	-----KLHDEITGHML--DMY-----
BtCoV-Rp3	890	-----KLHDEITGHML--DMY-----
BtRf-BCoV	890	-----KLHDEITGHML--DMY-----
BtCoV-YNLF	890	-----KLHDEITGHML--DMY-----
BtCoV-279	890	-----KLHDEITGHML--DMY-----
BtCoV-HKU3	890	-----KLHDEITGHML--DMY-----
BtHpCoV-ZJ13	885	-----KLHEITGHML--DMY-----
RCoV-SDAV		-----
MERS-CoV	753	-----KLYKDIITGHML--DSY-----
BtCoV-HKU9	874	-----KLHEITGHML--DTY-----
BtRo-CoV	874	-----KLHEITGHML--DTY-----
BetaCoV	853	-----KLYKDIITGHML--DSY-----
EriCoV	853	-----KLYKDIITGHML--DTY-----
BtCoV-HKU5	853	-----KLYKDIITGHML--DSY-----
HCoV-HKU1	626	-----KLYNDLGNQIL--DSY-----
PHEV	626	-----KLYNDLGNQIL--DSY-----
MHV-2	626	-----KLYNDLGNQIL--DSY-----
BCoV-LUN	626	-----KLYNDLGNQIL--DSY-----

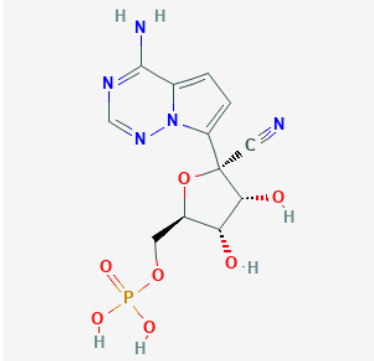
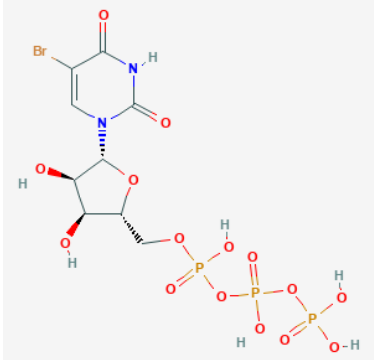
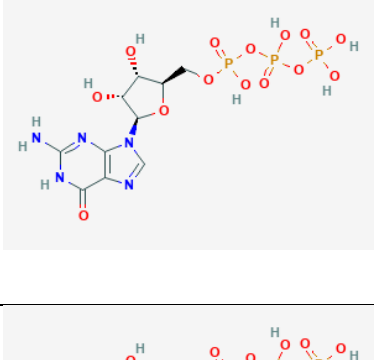
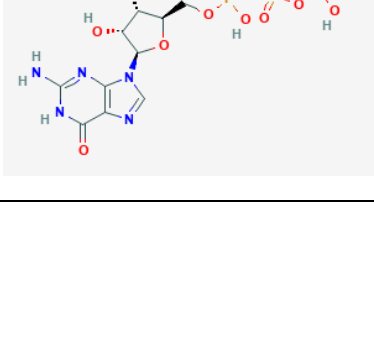
HCoV-OC43	626	-----KLYNDLGNQTL--DSY-----
B-CoV-HKU24	626	-----KLYNDLGNQTL--DSY-----
RbCoV-HKU14	626	-----KLYNDLGNQTL--DSY-----
TCoV		-----
AIBV	375	-----KLYQRLSQNML--MDY-----
DCoV	375	-----KLYQRLSKNML--TDY-----
BtCoV-512	623	-----HLYKTLNQGML--DSY-----
MCoV	626	-----HLQKTLNAGML--DSY-----
PEDV	623	-----HLYKTLNAGML--DSY-----
FCoV	626	-----HLQKTLNAGML--DSY-----
BtRf-CoV-YN	623	-----HLHNTLNQGML--DTY-----
CCoV	626	-----HLQKTLNAGML--DSY-----
BDCoV-HKU22	778	-----TLYQRLSNDML--MDY-----
LRNV	628	-----KLSNLDNKGML--DAY-----
PTGEV	626	-----HLQKTLNAGML--DSY-----
HCoV-229E	623	-----HLNKTLENGML--ESY-----
WS-CoV		-----
BtCoV-HKU10	622	-----HLHNTLNQGML--ESY-----
HCoV-NL63	623	-----HLNKTLENGML--ESY-----
BVDV	606	-----TGFELANLNL--SLSTLGIWSKHTSKRIIQDCVTIG
CSFV	599	-----TSFEKLAKLNL--SMSVLGAWTRHTSKRLLQDCVNVG
FMDV	443	-----PFQG-----
Coxsackiev	413	DHVRSLCLLAWHNGEHEYEYFIRKRSVVPVGRCLTLPAY
MEV	437	-----PFRE-----VGV-----IVPT-----
HPVM	412	DHVRSLCLLAWHNGEYENKFLAKRSVPIGRALDLPEY
EV-D68	408	DHVRSLCYLAWHNGEAYNEFCRKRISVPIGRALDLPEY
HRV-B14	411	DHVRSLCMLAWHSGEKEYNEFIQKRTTIDIGKCLLPEY
CSV-JSY	419	DVITSLCYLAHHAGPNNYQKWCDTVAQAQ
PKVS-HUN	414	DLVTSLCYLAFHSGPKTYDRWCTRVDRDQ
RHDV	479	-----QAYTQFSVYSYDAAR-K--ILADR-----

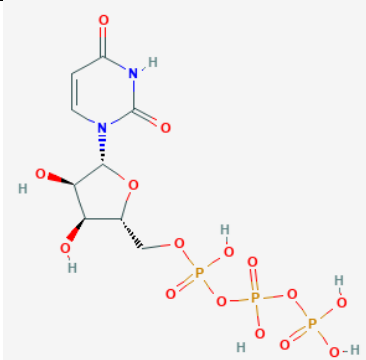
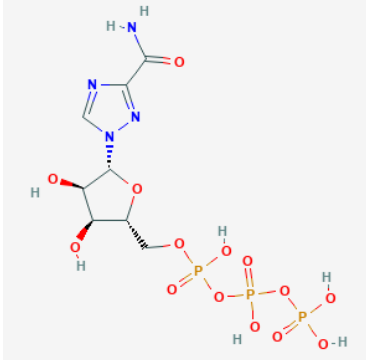
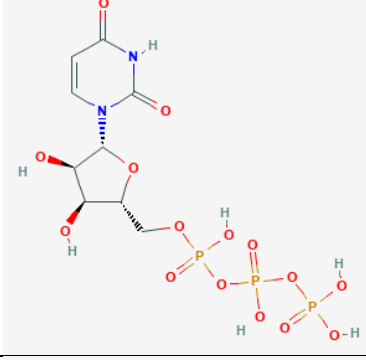
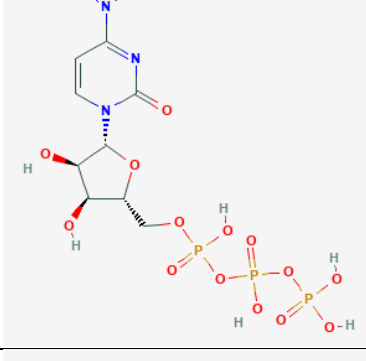
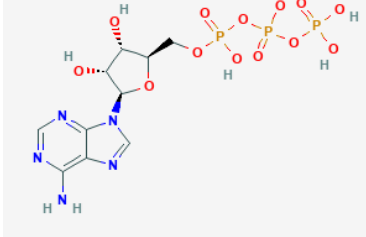
SARS-CoV-2	904	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
BtCoV-RpS	827	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
SARS-CoV-Rs	904	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
BtCoV-Cp	827	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
SARS-CoV	904	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
BtCoV-Rp3	904	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
BtRf-BCoV	904	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
BtCoV-YNLF	904	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
BtCoV-279	904	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
BtCoV-HKU3	904	SVLLTNDNTSRYWPEFYL--EAMYPH--T
BtHpCoV-ZJ13	899	SVLISGDNAQRWEEEDFY--EAMYQS--V
RCoV-SDAV		-----
MERS-CoV	767	SVLLCGDNSAKFWEEAFYL--RDIYSSP--T
BtCoV-HKU9	888	SVLLASDNASKYWEVEFY--ENMYMES--A
BtRo-CoV	888	SVLLASENAAKYWEVEFY--ENMYTES--A
BetaCoV	867	SVLLCGDNSAKFWEEAFYL--RELYEAP--T
EriCoV	867	SVLLCGDNSSKFWEEQFY--KDIYSAP--T
BtCoV-HKU5	867	SVLLCGDNSAKFWEEAFYL--RDIYTAP--T
HCoV-HKU1	640	SVLLSTCDGQKFTDESFYL--KNMYLKS--A
PHEV	640	SVLLSTCDGQKFTDESFYL--KNMYLRS--A
MHV-2	640	SVLLSTCDGQKFTDETFYL--KNMYLRS--A
BCoV-LUN	640	SVLLSTCDGQKFTDESFYL--KNMYLRS--A
HCoV-OC43	640	SVLLSTCDGQKFTDESFYL--KNMYLRS--A
B-CoV-HKU24	640	SVLLSTCDGQKFTDESFYL--KNMYLRS--A
RbCoV-HKU14	640	SVLLSTCDGQKFTDESFYL--KNMYLRS--A
TCoV		-----
AIBV	389	SFVLLDIDKGSKEFWEEFYL--ENMYRAP--T
DCoV	389	SFVLLDIDKGSKEFWEEFYL--SNMYRAP--T
BtCoV-512	637	SVTLLEDATAKFWDESFYL--ASMYEQS--S
MCoV	640	SVTLLEDGQDKFWSSEFYL--ANMYEKS--T
PEDV	637	SVTLLEDSTAKFWDESFYL--ANMYEKS--A
FCoV	640	SVTLLEDGQDKFWSSEFYL--ASMYEKS--T
BtRf-CoV-YN	637	SVTLLEDVQSKFWDEAFYL--AGMYEKS--T
CCoV	640	SVTLLEDGQDKFWSSEFYL--ASMYEKS--T
BDCoV-HKU22	792	SFVLLNIDTSSKFWEEEDFY--RQMYESS--P
LRNV	642	AVTLLEDTQAKFWSEFYL--ASMYEKS--S
PTGEV	640	SVTLLEDGQDKFWSSEFYL--ASMYEKS--T
HCoV-229E	637	SVTLLEDHESKFWDESFYL--ASMYEKS--T
WS-CoV		-----
BtCoV-HKU10	636	SVTLLEDTSSKFWDESFYL--ANMYEKS--A
HCoV-NL63	637	SVTLLEDNQEDKFWCEDFYL--ASMYENS--T
BVDV	641	KEEGNWLVNADRLVSSKTGHLVYIPKGYTLQKHYEQQLQARTSPVIVGVGTERYKLGPI
CSFV	634	VKEGNWLVNADRLVSSKTGNRYIPGEGHTLQGRHYEELVLAR--K
FMDV	447	-----LFEIPSY--RSYLRW--

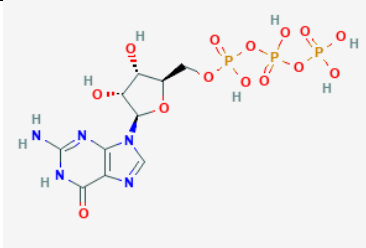
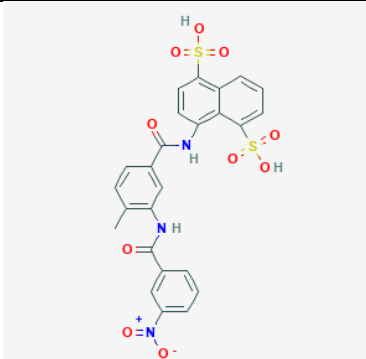
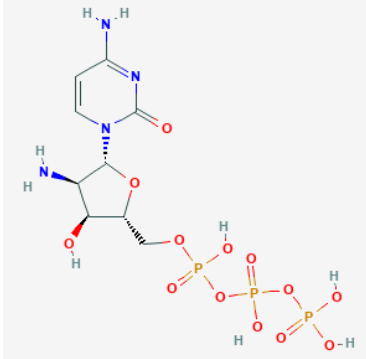
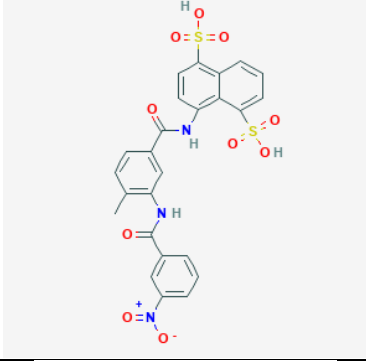
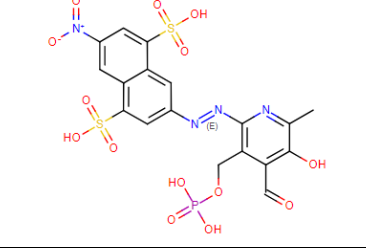
Coxsackiev	452	-----S-----TLR <b>RR</b> KL <b>LL</b> SF-----
MEV	449	-----E-----SVEYR <b>RR</b> SLF-----
HPVM	451	-----S-----TLYDR <b>LL</b> SF-----
EV-D68	447	-----S-----SLR <b>RR</b> KL <b>LL</b> SF-----
HRV-B14	450	-----S-----VLR <b>RR</b> KL <b>LL</b> LF-----
CSV-JSY	447	-----CLKSG <b>RR</b> -----EP <b>LL</b> IPY-----
PKVS-HUN	442	-----V-----MKT <b>RR</b> -----PPT <b>LL</b> LPY-----
RHDV	500	-----KR-----VVS <b>V</b> VP <b>RR</b> EE <b>V</b> -----NV <b>RR</b> -----

SARS-CoV-2	930	-----VL-----Q-----
BtCoV-RpS	853	-----VL-----Q-----
SARS-CoV-Rs	930	-----VL-----Q-----
BtCoV-Cp	853	-----VL-----Q-----
SARS-CoV	930	-----VL-----Q-----
BtCoV-Rp3	930	-----VL-----Q-----
BtRf-BCoV	930	----- <b>LL</b> -----Q-----
BtCoV-YNLF	930	-----VL-----Q-----
BtCoV-279	930	-----VL-----Q-----
BtCoV-HKU3	930	-----VL-----Q-----
BtHpCoV-ZJ13	925	-----TL-----Q-----
RCoV-SDAV		-----
MERS-CoV	793	-----TL-----Q-----
BtCoV-HKU9	914	-----TL-----Q-----
BtRo-CoV	914	-----TL-----Q-----
BetaCoV	893	-----TL-----Q-----
EriCoV	893	-----TL-----Q-----
BtCoV-HKU5	893	-----TL-----Q-----
HCoV-HKU1	666	-----VM-----Q-----
PHEV	666	-----VM-----Q-----
MHV-2	666	-----VM-----Q-----
BCoV-LUN	666	-----VM-----Q-----
HCoV-OC43	666	-----VM-----Q-----
B-CoV-HKU24	666	-----VM-----Q-----
RbCoV-HKU14	666	-----VM-----Q-----
TCoV		-----
AIBV	415	-----TL-----Q-----
DCoV	415	-----TL-----Q-----
BtCoV-512	663	-----VL-----Q-----
MCoV	666	-----VL-----Q-----
PEDV	663	-----VL-----Q-----
FCoV	666	-----VL-----Q-----
BtRf-CoV-YN	663	-----VL-----Q-----
CCoV	666	-----VL-----Q-----
BDCoV-HKU22	818	-----TL-----Q-----
LRNV	668	-----VL-----Q-----
PTGEV	666	-----VL-----Q-----
HCoV-229E	663	-----VL-----Q-----
WS-CoV		-----
BtCoV-HKU10	662	----- <b>LL</b> -----Q-----
HCoV-NL63	663	----- <b>LL</b> -----Q-----
BVDV	701	VNLLLRRLR <b>V</b> LLMAAVGASS-----
CSFV	677	-----Q <b>LN</b> -----
FMDV	461	-----VNAVCGDAAAAL-----E
Coxsackiev		-----
MEV	460	-----W-----
HPVM		-----
EV-D68		-----
HRV-B14		-----
CSV-JSY	460	-----E <b>V</b> LQ-----YRWLATVMT
PKVS-HUN	456	-----S <b>V</b> LQ-----TRWLNLLAA
RHDV	516	-----E-----

**Anexo 2.** Estructuras 2D y ligandos con actividad inhibitoria de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 y otras enzimas ARN polimerasas virales, obtenidas de la base de datos PDB.

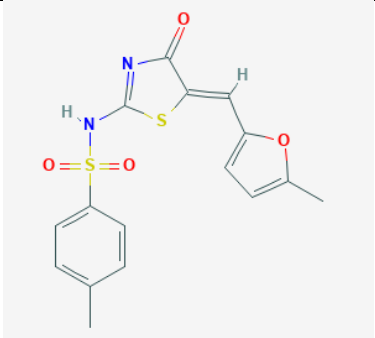
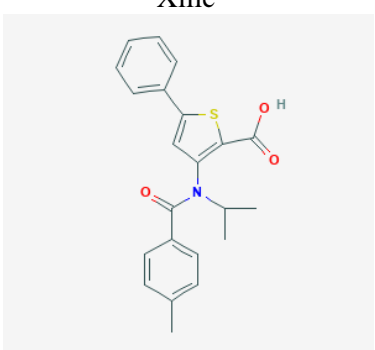
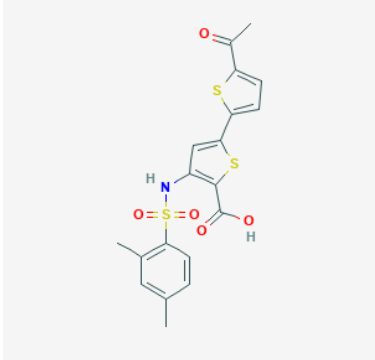
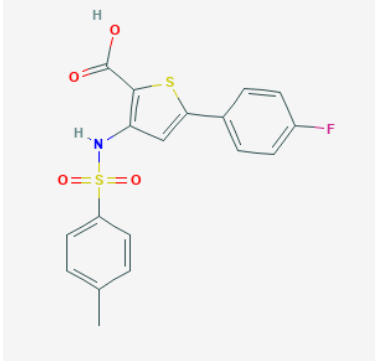
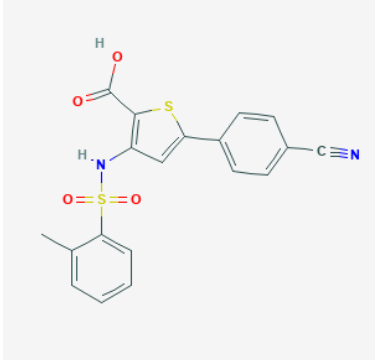
N°	Organismo	Código PDB	Ligando	Código PDB del ligando	Nomenclatura SMILES	Estructura química
1.	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	7BV2	Remdesivir triphosphate (RTP)	F86	<chem>Nc1ncnn2c1cc2[C@@]3(O)[C@H](CO[P](O)(O)=O)[C@@H](O)[C@H]3O)C#N</chem>	
2.	Enterovirus A71	3N6N	5-bromouridine 5'-triphosphate	BUP	<chem>O[C@H]1[C@@H](O)[C@@H](O[C@@H]1CO[P](O)(=O)O[P](O)(=O)O[P](O)(O)=O)N2C=C(Br)C(=O)NC2=O</chem>	
3.	Enterovirus A71	3n6m	Guanosine-5'-triphosphate	GTP	<chem>NC1=Nc2n(cnc2C(=O)N1)[C@@H]3O[C@H](CO[P](O)(=O)O[P](O)(=O)O[P](O)(O)=O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	
4.	Bovine viral diarrhea virus 1	1s49	Guanosine-5'-triphosphate	GTP	<chem>NC1=Nc2n(cnc2C(=O)N1)[C@@H]3O[C@H](CO[P](O)(=O)O[P](O)(=O)O[P](O)(O)=O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	

5.	Foot-and-mouth disease virus C-S8c1	2e9z	Uridine 5'-triphosphate	UTP	<chem>O[C@H]1[C@@H](O)[C@@H](O[C@@H]1CO[P@](O)(=O)O[P@](O)(=O)O[P](O)(O)=O)N2C=CC(=O)NC2=O</chem>	
6.	Foot-and-mouth disease virus C-S8c1	2e9r	Ribavirin triphosphate	RTP	<chem>NC(=O)c1ncn(n1)[C@@H]2O[C@H](CO[P@](O)(=O)O[P@@](O)(=O)O[P](O)(O)=O)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	
7.	Human poliovirus 1 Mahoney	2im2	Uridine 5'-triphosphate	UTP	<chem>O[C@H]1[C@@H](O)[C@@H](O[C@@H]1CO[P@](O)(=O)O[P@](O)(=O)O[P](O)(O)=O)N2C=CC(=O)NC2=O</chem>	
8.	Human poliovirus 1 Mahoney	2im0	Cytidine-5'-triphosphate	CTP	<chem>NC1=NC(=O)N(C=C1)[C@@H]2O[C@H](CO[P@@](O)(=O)O[P@@](O)(=O)O[P](O)(O)=O)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	
9.	Human poliovirus 1 Mahoney	2ily	Adenosine-5'-triphosphate	ATP	<chem>Nc1ncnc2n(cnc12)[C@@H]3O[C@H](CO[P@](O)(=O)O[P@@](O)(=O)O[P](O)(O)=O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	

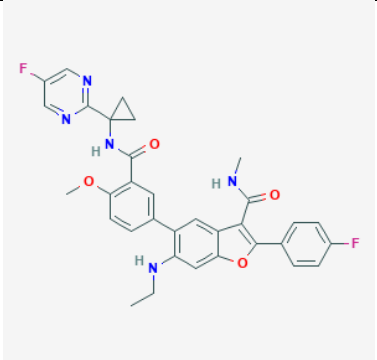
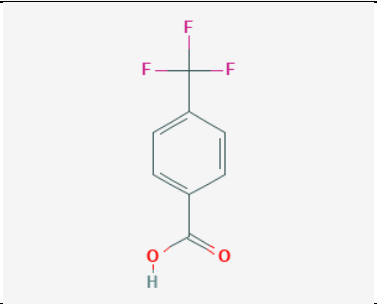
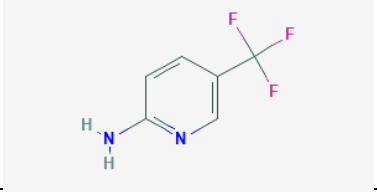
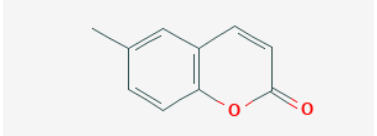
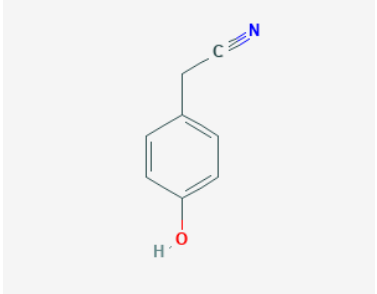
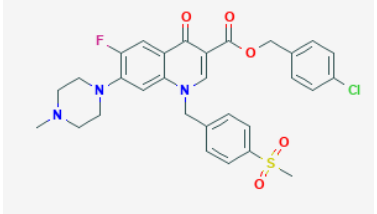
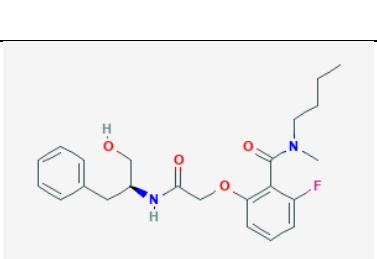
10.	Human poliovirus 1 Mahoney	1ra7	Guanosine-5'-triphosphate	GTP	<chem>NC1=Nc2n(cnc2C(=O)N1)[C@@H]3O[C@H](CO[P](O)(=O)O[P](O)(=O)O)[P](O)(O)=O)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	
11.	Norwalk-like virus	4nrt	4-({4-methyl-3-[(3-nitrobenzoyl)amino]benzoyl}amino)naphthalene-1,5-disulfonic acid	2NG	<chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cccc(c2)[N+](=[O-])=O)C(=O)Nc3ccc(c4cccc(c34)[S](O)(=O)=O)[S](O)(=O)=O</chem>	
12.	Norwalk virus	3h5x	2'-amino-2'-deoxycytidine-5'-triphosphate	CSG	<chem>N[C@@H]1[C@H](O)[C@@H](CO[P@@](O)(=O)O[P@](O)(=O)O[P](O)(=O)O)[C@H]1N2C=CC(=NC2=O)N</chem>	
13.	Murine norovirus 1	4nru	4-({4-methyl-3-[(3-nitrobenzoyl)amino]benzoyl}amino)naphthalene-1,5-disulfonic acid	2NG	<chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cccc(c2)[N+](=[O-])=O)C(=O)Nc3ccc(c4cccc(c34)[S](O)(=O)=O)[S](O)(=O)=O</chem>	
14.	Murine norovirus 1	4o4r	3-[(E)-{4-formyl-5-hydroxy-6-methyl-3-[(phosphonoxy)methyl]pyridin-2-yl}diazanyl]-7-nitronaphthalene-1,5-disulfonic acid	20V	<chem>Cc1nc(N=Nc2c3c(cc(cc3[S](O)(=O)=O)[N+](=[O-])=O)c(2)[S](O)(=O)=O)c(CO[P](O)(O)=O)c(C=O)c1O</chem>	

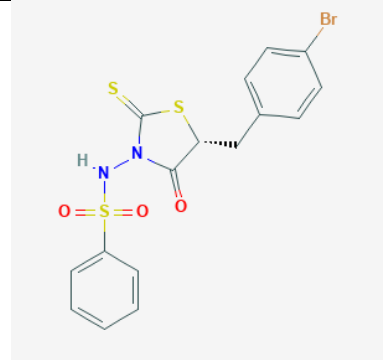
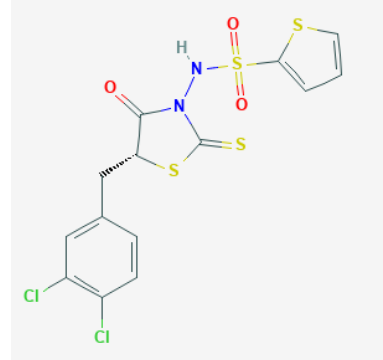
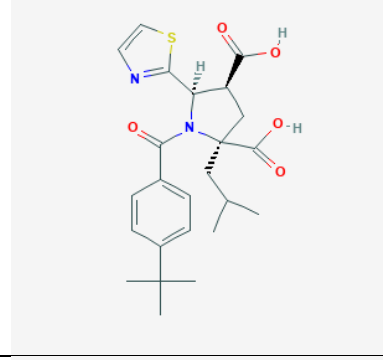
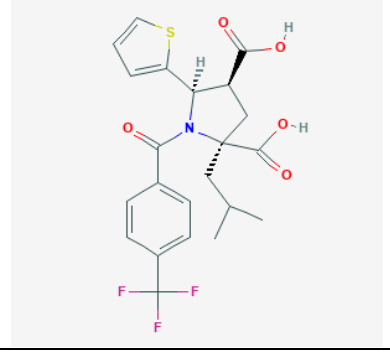
15.	Norovirus	4lq9	Naphthalene-1,5-disulfonic acid	21D	<chem>O[S](=O)(=O)c1cccc2c1cccc2[S](O)(=O)=O</chem>	
16.	Hepacivirus C	1yvz	3-[(2,4-dichlorobenzoyl)(isopropyl)amino]-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	JPC	<chem>CC(C)N(C(=O)c1ccc(Cl)cc1Cl)c2cc(sc2C(=O)O)c3ccccc3</chem>	
17.	Hepacivirus C	2o5d	(2s)-2-((5z)-5-[(5-ethyl-2-furyl)methylene]-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino)-2-(4-fluorophenyl)-n-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]acetamide	VR1	<chem>CCc1oc(cc1)\C=C\2SC(=NC(=O)N[C@H](C(=O)N[S](=O)(=O)c3ccc(cc3)[N+](=O)[O-])=O)c4ccc(F)cc4</chem>	
18.	Hepacivirus C	2gc8	1-[(2-amino-4-chloro-5-methylphenyl)sulfonyl]-l-proline	885	<chem>Cc1cc(c(N)cc1Cl)[S](=O)(=O)N2CCC[C@H]2C(=O)O</chem>	
19.	Hepacivirus C	2hwi	(2s)-((5z)-5-[(5-ethyl-2-furyl)methylene]-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino)(4-fluorophenyl)acetic acid	VRX	<chem>CCc1oc(cc1)\C=C\2SC(=NC(=O)N[C@H](C(=O)O)c3ccc(F)cc3</chem>	



20.	Hepacivirus C	2hwh	4-methyl-n-[(5e)-5- [(5-methyl-2- furyl)methylene]-4- oxo-4,5-dihydro-1,3- thiazol-2- yl]benzenesulfonamid e	RNA	<chem>Cc1oc(cc1)C=C2/SC(=NC2=O)N[S](=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem>	
21.	Hepacivirus C	1yvx	3-[isopropyl(4- methylbenzoyl)amino] -5-phenylthiophene-2- carboxylic acid	IPC	<chem>CC(C)N(C(=O)c1ccc(C)cc1)c2cc(sc2C(=O)O)c3ccccc3</chem>	Xilic 
22.	Hepacivirus C	2d41	5'-acetyl-4-[[2,4- dimethylphenyl)sulfon yl]amino}-2,2'- bithiophene-5- carboxylic acid	SNH	<chem>CC(=O)c1sc(cc1)c2sc(C(=O)O)c(N[S](=O)(=O)c3ccc(C)cc3C)c2</chem>	
23.	Hepacivirus C	2d3z	5-(4-fluorophenyl)-3- [[4- methylphenyl)sulfonyl amino]thiophene-2- carboxylic acid	FIH	<chem>Cc1ccc(cc1)[S](=O)(=O)Nc2cc(sc2C(=O)O)c3cc(F)cc3</chem>	
24.	Hepacivirus C	2d3u	5-(4-cyanophenyl)-3- [[2- methylphenyl)sulfonyl amino]thiophene-2- carboxylic acid	CCT	<chem>Cc1ccccc1[S](=O)(=O)Nc2cc(sc2C(=O)O)ccc(cc3)C#N</chem>	

25.	Hepacivirus C	2hai	(6s)-6-cyclopentyl-6-[2-(3-fluoro-4-isopropoxyphenyl)ethyl]-4-hydroxy-5,6-dihydro-2h-pyran-2-one	PFI	<chem>CC(C)Oc1ccc(CC[C@]2(CC(=CC(=O)O2)O)C3CCCC3)cc1F</chem>	
26.	Hepacivirus C	5tri	3-[4-chlorophenyl)methoxy]-2-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)benzoic acid	7HM	<chem>OC(=O)c1cccc(OCc2ccc(Cl)cc2)c1N3C=Cc4ccccc4C3=O</chem>	
27.	Hepacivirus C	5trh	2-[(benzenecarbonyl)amino]-3-[4-chlorophenyl)methoxy]benzoic acid	7HL	<chem>OC(=O)c1cccc(OCc2ccc(Cl)cc2)c1NC(=O)c3ccccc3</chem>	
28.	Hepacivirus C	5uj2	[(2R,3R,4R,5S)-5-(4-Aminoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methylxolan-2-yl]methyl phosphono hydrogen phosphate	8B4	<chem>C[C@@]1(F)[C@H](O)[C@@H](CO[P](O)(=O)O[P](O)(O)=O)[C@H]1c2nc3n2ncn3N</chem>	
29.	Hepacivirus C	5qj0	6-[ethyl(methylsulfonyl)amino]-2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-5-(3-{[1-(pyrimidin-2-yl)cyclopropyl]carbamoyl}phenyl)-1-benzofuran-3-carboxamide	J6D	<chem>CCN(c1cc2oc(c3ccc(F)cc3)c(C(=O)NC)c2cc1c4cccc(c4)C(=O)NC5(CC5)c6nccn6)[S](C)(=O)=O</chem>	

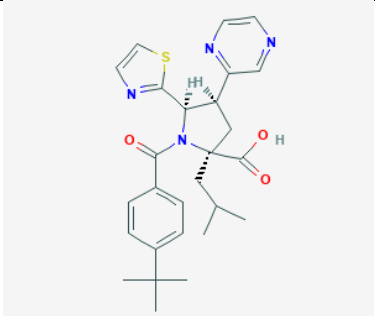
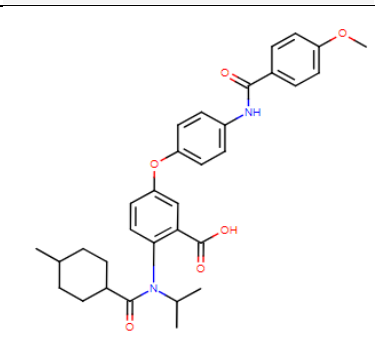
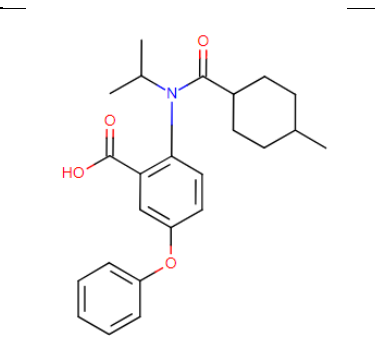
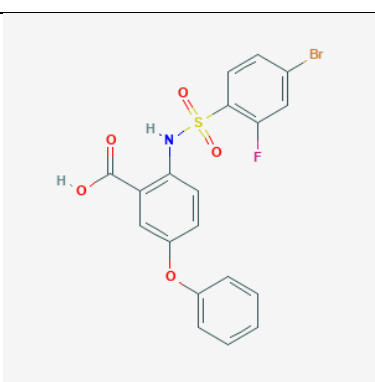
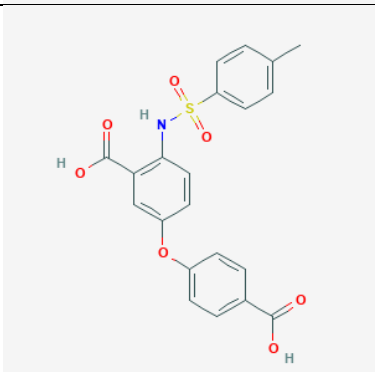
30.	Hepacivirus C	5qj1	6-(ethylamino)-2-(4-fluorophenyl)-5-(3-{[1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)cyclopropyl]carbamoyl}-4-methoxyphenyl)-N-methyl-1-benzofuran-3-carboxamide	J6J	CCNc1cc2oc(c3ccc(F)cc3)c(C(=O)NC)c2cc1c4ccc(OC)c(c4)C(=O)NC5(C(C)C)c6ncc(F)cn6	
31.	Hepacivirus C	4tya	4-(trifluoromethyl)benzoic acid	3AE	OC(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F	
32.	Hepacivirus C	4ty9	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine	3B0	Nc1ccc(en1)C(F)(F)F	
33.	Hepacivirus C	4ty8	6-methyl-2H-chromen-2-one	3AV	Cc1ccc2OC(=O)C=Cc2c1	
34.	Hepacivirus C	4txs	(4-hydroxyphenyl)acetone nitrile	3AQ	Oc1ccc(CC#N)cc1	
35.	Hepacivirus C	3phe	4-chlorobenzyl 6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate	C9A	CN1CCN(CC1)c2cc3N(Cc4ccc(cc4)[S](C)(=O)=O)C=C(C(=O)OCc5ccc(C)cc5)C(=O)c3cc2F	
36.	Hepacivirus C	3lkh	2-(2-{[(1S)-1-benzyl-2-hydroxyethyl]amino}-2-oxoethoxy)-N-butyl-6-fluoro-N-methylbenzamide	LT6	CCCCN(C)C(=O)c1c(F)cccc1OCC(=O)N[C@H](CO)Cc2ccccc2	

37.	Hepacivirus C	2awz	5r-(4-bromophenylmethyl)-3-(benzenesulfonylamino)-4-oxo-2-thionothiazolidine	5H	<chem>Brc1ccc(C[C@H]2SC(=S)N(N[S](=O)(=O)c3ccccc3)C2=O)cc1</chem>	
38.	Hepacivirus C	2ax1	5r-(3,4-dichlorophenylmethyl)-3-(2-thiophenesulfonylamino)-4-oxo-2-thionothiazolidine	5EE	<chem>Clc1ccc(C[C@H]2SC(=S)N(N[S](=O)(=O)c3ccccc3)C2=O)c1Cl</chem>	
39.	Hepacivirus C	2jc1	(2s,4s,5r)-1-(4-tert-butylbenzoyl)-2-isobutyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid	698	<chem>CC(C)C[C@]1(C[C@@H]([C@@H](N1C(=O)c2ccc(cc2)C(C)(C)C)c3sccn3)C(O)=O)C(O)=O</chem>	
40.	Hepacivirus C	2jc0	(2s,4s,5r)-2-isobutyl-5-(2-thienyl)-1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid	699	<chem>CC(C)C[C@]1(C[C@@H]([C@@H](N1C(=O)c2ccc(cc2)C(F)(F)F)c3sccc3)C(O)=O)C(O)=O</chem>	

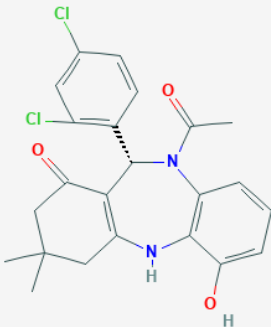
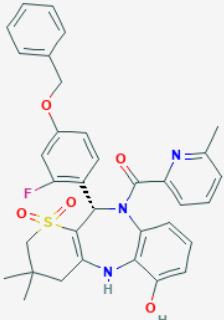
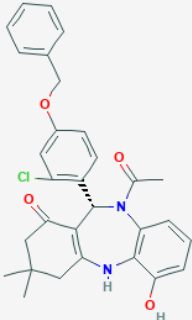
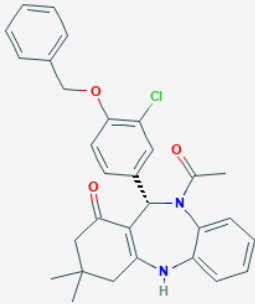
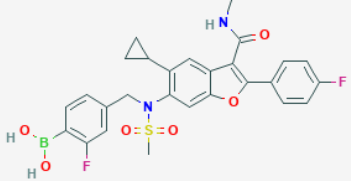
41.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3u4o	1-[(2-aminopyridin-4-yl)methyl]-5-chloro-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid	08E	<chem>Nc1cc(Cn2c3ccc(Cl)cc3c(C4=CC=CNC4=O)c2C(O)=O)ccn1</chem>	
42.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3ske	1-[(2-aminopyridin-4-yl)methyl]-3-(2,4-dioxo-1,2-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin-3(4H)-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid	054	<chem>Nc1cc(Cn2c3cc(cc3c(N4C(=O)Nc5cscc5C4=O)c2C(O)=O)C(F)(F)F)ccn1</chem>	
43.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4j0A	2-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-4-phenoxybenzoic acid	1JL	<chem>Cc1ccc(cc1)[S](=O)(=O)Nc2cc(Oc3ccccc3)ccc2C(O)=O</chem>	
44.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4j08	2-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-5-phenoxybenzoic acid	1JH	<chem>Cc1ccc(cc1)[S](=O)(=O)Nc2cc(Oc3ccccc3)cc2C(O)=O</chem>	

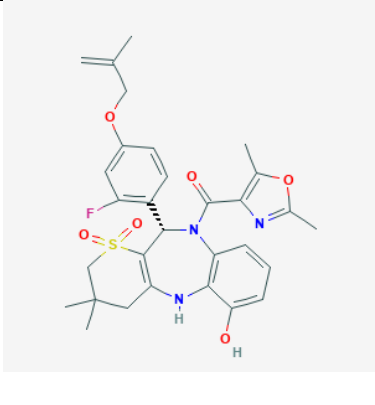
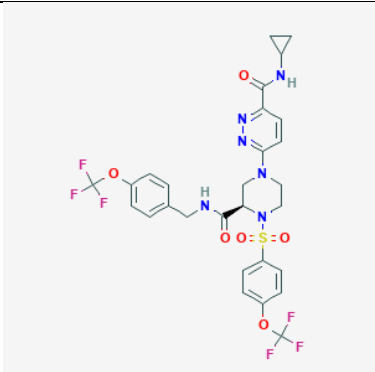
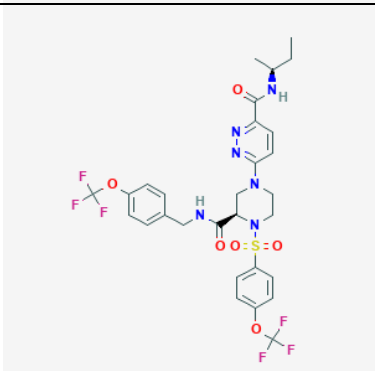
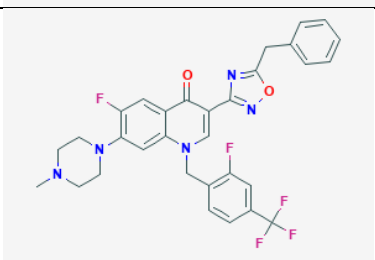
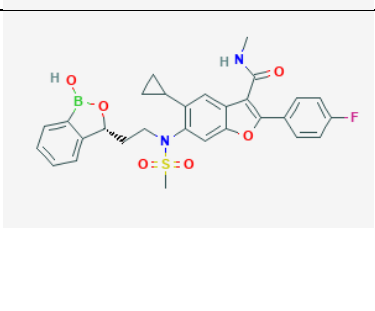
45.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4j04	4-chloro-2-[(2,4,5-trichlorophenyl)sulfonylamino]benzoic acid	1JF	<chem>OC(=O)c1ccc(Cl)cc1N[S](=O)(=O)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Cl</chem>	
46.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4j02	[(1R)-5,8-dichloro-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-yl]acetic acid	1JE	<chem>CCC[C@]1(C)C(C(O)=O)OCCc2c1[nH]c3c(Cl)ccc(Cl)c23</chem>	
47.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4iz0	2,4,5-trichloro-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzenesulfonamide	2BI	<chem>Cc1onc(N[S](=O)(=O)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Cl)c1</chem>	
48.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4gmc	3-cyclohexyl-2-(furan-3-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-N-(phenylsulfonyl)-1H-indole-6-carboxamide	1BI	<chem>O=C(Cn1c2cc(ccc2c(C3CCCCC3)c1c4cocc4)C(=O)N[S](=O)(=O)c5ccccc5)N6CCOCC6</chem>	
49.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3upi	(3S)-6-(2,5-difluorobenzyl)-3-methyl-N-(methylsulfonyl)-8-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-furo[2,3-e]indole-7-carboxamide	0C2	<chem>C[C@@H]1COc2c1ccc3n(Cc4cc(F)ccc4F)c(C(=O)N[S](C)(=O)=O)c(C5=CC=CNC5=O)c23</chem>	

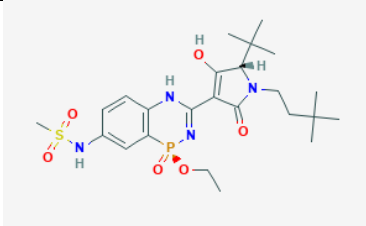
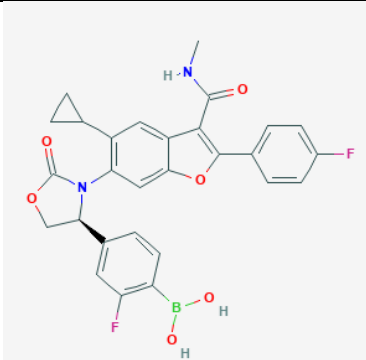
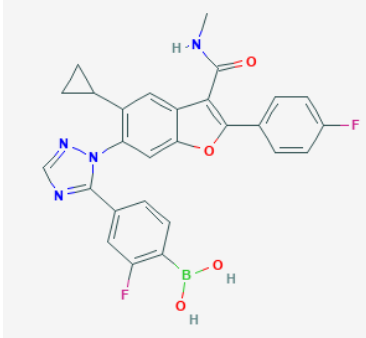
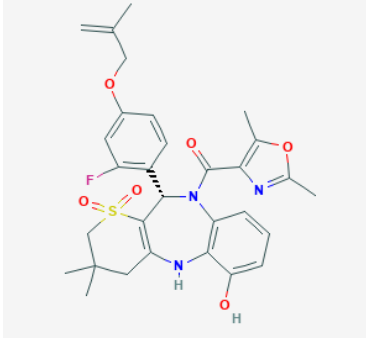
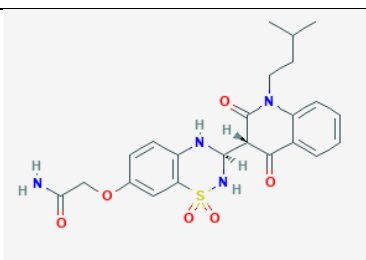
50.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4ju2	6-[3-(pyridin-2-yl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-(2,4,6-trifluorobenzyl)quinazolin-4(1H)-one	1O0	<chem>Fc1cc(F)c(CN2C=NC(=O)c3cc(Oc4cccc(c5cccn5)c4C(F)(F)F)ccc23)c(F)c1</chem>	
51.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4jty	3-{{4-oxo-1-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,4-dihydroquinazolin-6-yl}oxy}-2-(trifluoromethyl)benzamide	1NV	<chem>NC(=O)c1cccc(Oc2ccc3N(Cc4c(F)cc(F)cc4F)C=NC(=O)c3c2)c1C(F)(F)F</chem>	
52.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4jju	1-(2,4-difluorobenzyl)-6-{{3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl}oxy}quinazolin-4(1H)-one	1MB	<chem>Fc1ccc(CN2C=NC(=O)c3cc(Oc4ncccc4C(F)(F)F)ccc23)c(F)c1</chem>	
53.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4jjs	2-{{(trans-4-methylcyclohexyl)carbonyl}(propan-2-yl)amino}-5-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoic acid	1M9	<chem>CC(C)N(C(=O)[C@H]1CC[C@H](C)CC1)c2ccc(Oc3ccccc3C(F)(F)F)cc2C(O)=O</chem>	
54.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4jy1	3-{{isopropyl}[(trans-4-methylcyclohexyl)carbonyl]amino}-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	NN3	<chem>CC(C)N(C(=O)[C@H]1CC[C@H](C)CC1)c2cc(sc2C(=O)O)c3ccccc3</chem>	

55.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4jy0	(4S,5R)-1-(4-tert-butylbenzoyl)-2-(2-methylpropyl)-4-pyrazin-2-yl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-L-proline	109	<chem>CC(C)C[C@]1(C[C@@H]([C@@H](N1C(=O)c2ccc(cc2)C(C)(C)c3ccn3)c4cnccn4)C(O)=O</chem>	
56.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4jqv	5-{4-[(4-methoxybenzoyl)amino]phenoxy}-2-[[trans-4-methylcyclohexyl]carbonyl](propan-2-yl)amino}benzoic acid	1ML	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(Oc3ccc(N(C(C)C)C(=O)[C@H]4CC[C@H](C)CC4)c(c3)C(O)=O)cc2</chem>	
57.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4ju7	2-[[trans-4-methylcyclohexyl]carbonyl](propan-2-yl)amino}-5-phenoxybenzoic acid	106	<chem>CC(C)N(C(=O)[C@H]1CC[C@H](C)CC1)c2ccc(Oc3ccccc3)cc2C(O)=O</chem>	
58.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4ju4	2-[[4-bromo-2-fluorophenyl]sulfonyl]amino}-5-phenoxybenzoic acid	103	<chem>OC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)ccc1N[S](=O)(=O)c3ccc(Br)cc3F</chem>	
59.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4ju3	5-(4-carboxyphenoxy)-2-[[4-methylphenyl]sulfonyl]amino}benzoic acid	101	<chem>Cc1ccc(cc1)[S](=O)(=O)Nc2ccc(Oc3ccc(cc3)C(O)=O)cc2C(O)=O</chem>	



60.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3gol	(11R)-10-acetyl-11-(2,4-dichlorophenyl)-6-hydroxy-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-one	XND	<chem>CC(=O)N1[C@@H](c2ccc(Cl)cc2Cl)C3=C(C(C)(C)C)C(=O)Nc4c(O)cccc14</chem>	
61.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3gnw	(11S)-11-[4-(benzyloxy)-2-fluorophenyl]-3,3-dimethyl-10-[(6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]-2,3,4,5,10,11-hexahydrothiopyrano[3,2-b][1,5]benzodiazepin-6-ol 1,1-dioxide	XNC	<chem>Cc1cccc(n1)C(=O)N2[C@@H](c3ccc(OCc4ccccc4)cc3F)C5=C(C(C)(C)C)[S](=O)(=O)Nc6c(O)cccc26</chem>	
62.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3gnv	(11R)-10-acetyl-11-[4-(benzyloxy)-2-chlorophenyl]-6-hydroxy-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-one	XNZ	<chem>CC(=O)N1[C@@H](c2ccc(OCc3ccccc3)cc2Cl)C4=C(C(C)(C)CC4=O)Nc5c(O)cccc15</chem>	
63.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3cso	(11S)-10-acetyl-11-[4-(benzyloxy)-3-chlorophenyl]-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-one	XNI	<chem>CC(=O)N1[C@@H](c2ccc(OCc3ccccc3)c(Cl)c2)C4=C(C(C)(C)CC4=O)Nc5ccccc15</chem>	
64.	Hepatitis C virus subtype 1a	4khm	GSK-2485852	1PV	<chem>CNC(=O)c1c(oc2cc(N(Cc3ccc(B(O)O)c(F)c3)))[S](C)(=O)=O)c(cc12)C4CC4)c5ccc(F)cc5</chem>	

65.	Hepatitis C virus subtype 1a	3hkw	(1S)-10-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]-11-[2-fluoro-4-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl]-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydrothiopyrano[3,2-b][1,5]benzodiazepin-6-ol 1,1-dioxide	IX6	<chem>CC(=C)COc1ccc([C@@H]2N(C(=O)c3nc(C)oc3C)c4cccc(O)c4NC5=C2[S](=O)(=O)CC(C)(C)C5)c(F)c1</chem>	
66.	Hepatitis C virus subtype 1a	3qgh	N-cyclopropyl-6-[(3R)-3-{[4-(trifluoromethoxy)benzyl]carbamoyl}-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}]piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxamide	63F	<chem>FC(F)(F)Oc1ccc(CNC(=O)[C@H]2CN(CCN2[S](=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3)c4ccc(NC4)C(=O)NC5CC5)cc1</chem>	
67.	Hepatitis C virus subtype 1a	3qgi	N-[(2S)-butan-2-yl]-6-[(3R)-3-{[4-(trifluoromethoxy)benzyl]carbamoyl}-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}]piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxamide	33F	<chem>CC[C@H](C)NC(=O)c1ccc(NN2CCN([C@H](C2)C(=O)NCc3ccc(OC(F)(F)F)cc3)[S](=O)(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4)nn1</chem>	
68.	Hepatitis C virus subtype 1b	3udl	3-(5-Benzyl-1,2,4-Oxadiazol-3-Yl)-6-Fluoro-1-[2-Fluoro-4-(Trifluoromethyl)benzyl]-7-(4-Methylpiperazin-1-Yl)quinolin-4(1h)-One	KLI	<chem>CN1CCN(CC1)c2cc3N(Cc4ccc(cc4F)C(F)(F)F)C=C(C(=O)c3cc2F)c5noc(Cc6cccc6)n5</chem>	
69.	Hepatitis C virus subtype 1b	4kb7	5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-6-[(3R)-1-hydroxy-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-3-yl]ethyl(methylsulfonyl)amino]-N-methyl-1-benzofuran-3-carboxamide	690	<chem>CNC(=O)c1c(oc2cc(N(CC[C@H]3OB(O)c4cccc34)[S](C)(=O)=O)c(cc12)C5CC5)c6ccc(F)cc6</chem>	

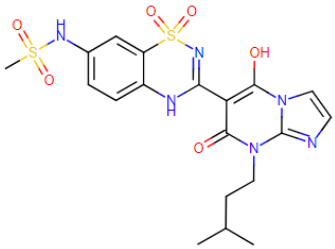
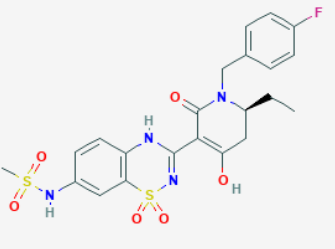
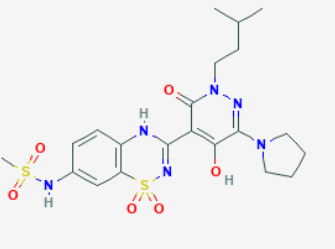
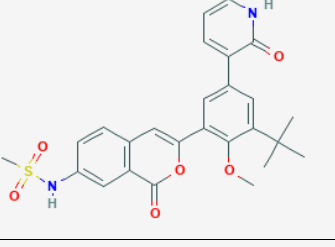
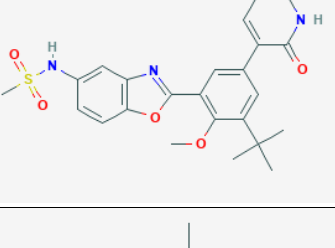
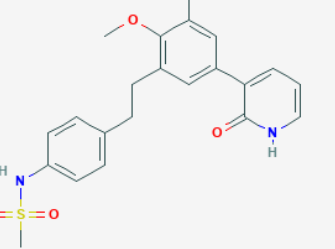
70.	Hepatitis C virus subtype 1b	4eaw	IDX375	0NQ	<chem>CCO[P@]1(=O)N=C(Nc2ccc(N[S](C)(=O)=O)cc12)C3=C(O)[C@@H](N(CCC(C)(C)C)C3=O)C(C)(C)C</chem>	
71.	Hepatitis C virus subtype 1b	6mvk	(4-((4S)-3-[5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(methylcarbamoyl)-1-benzofuran-6-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl)-2-fluorophenyl)boronic acid	K4J	<chem>CNC(=O)c1c(oc2cc(N3[C@H](COC3=O)c4ccc(B(O)O)c(F)c4)c(cc12)C5C(C5)c6ccc(F)cc6</chem>	
72.	Hepatitis C virus subtype 1b	6mvq	(4-((1-[5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(methylcarbamoyl)-1-benzofuran-6-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-fluorophenyl)boronic acid	K4M	<chem>CNC(=O)c1c(oc2cc(n3ncnc3c4ccc(B(O)O)c(F)c4)c(cc12)C5CC5)c6ccc(F)cc6</chem>	
73.	Hepatitis C virus subtype 1b	3hky	(11S)-10-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]-11-[(2-fluoro-4-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydrothiopyrano[3,2-b][1,5]benzodiazepin-6-ol 1,1-dioxide	IX6	<chem>CC(=C)COc1ccc([C@@H]2N(C(=O)c3nc(C)oc3C)c4cccc(O)c4NC5=C2[S](=O)(=O)CC(C)(C)C5)c(F)c1</chem>	
74.	Hepatitis C virus subtype 1b	3hhk	2-(((3R)-3-[(3S)-1-(3-methylbutyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazin-7-yl)oxy)acetamide	77Z	<chem>CC(C)CCN1C(=O)[C@@H]([C@@H]2Nc3ccc(OCC(N)=O)cc3[S](=O)(=O)N2)C(=O)c4cccc14</chem>	

75.	Hepatitis C virus subtype 1b	3cj5	N-(4-bromo-2-[[[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperidin-1-yl]carbonyl]phenyl]-4-morpholin-4-yl)-4-oxobutanamide	SX6	<chem>C[C@H]1C[C@@H](C)CN(C1)C(=O)C2CC(Br)CC2NC(=O)CCC(=O)N3CCOCC3</chem>	
76.	Hepatitis C virus subtype 1b	3cj4	4-[(4-bromo-2-[[[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperidin-1-yl]carbonyl]phenyl]amino]-4-oxobutanoic acid	SX5	<chem>C[C@@H]1C[C@H](C)CN(C1)C(=O)C2CC(Br)CC2NC(=O)CCC(O)=O</chem>	
77.	Hepatitis C virus subtype 1b	3cj3	4-bromo-2-[[[(2R)-2-(2-chlorobenzyl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl]aniline	SX4	<chem>Nc1ccc(Br)cc1C(=O)N2CCC[C@H]2C3C(Cl)CCCC3</chem>	
78.	Hepatitis C virus subtype 1b	3cj2	4-bromo-2-[[[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperidin-1-yl]carbonyl]aniline	SX3	<chem>C[C@@H]1C[C@H](C)CN(C1)C(=O)C2CC(Br)CC2N</chem>	
79.	Hepatitis C virus subtype 1b	3ciz	2-amino-5-bromobenzoic acid	SX1	<chem>Nc1ccc(Br)cc1C(O)=O</chem>	
80.	Hepatitis C virus subtype 1b	2qe5	2-[[[(4-chlorophenoxy)acetyl]amino]benzoic acid	617	<chem>OC(=O)c1cccc1NC(=O)COC2=CC=C(Cl)C=C2</chem>	

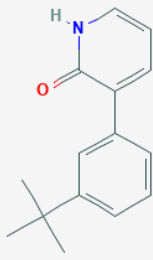
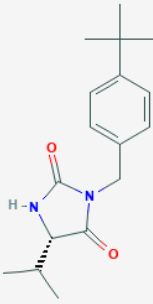
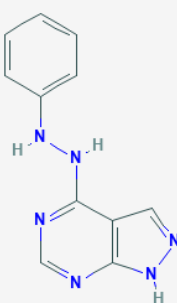
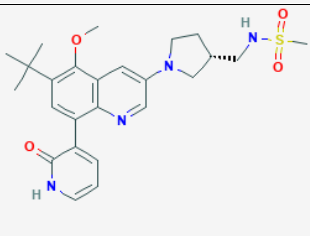
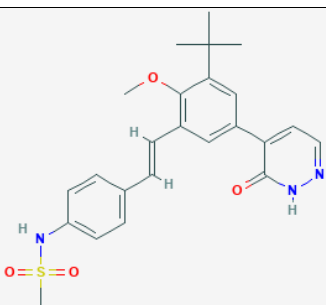
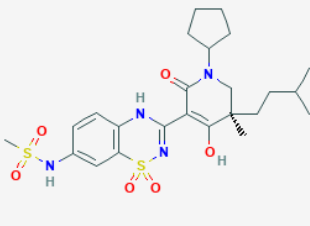
81.	Hepatitis C virus subtype 1b	2fvc	3-(1,1-Dioxo-2H-(1,2,4)-benzothiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2(1H)-quinolinone	888	<chem>CC(C)CCN1C(=O)C(=C(O)c2ccccc12)C3=N[S](=O)(=O)c4ccccc4N3</chem>	
82.	Hepatitis C virus subtype 1b	3q0z	(2E)-3-(4-{{(1-{{(13-cyclohexyl-6-oxo-6,7-dihydro-5h-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-10-yl)carbonyl]amino}cyclopentyl)carbonyl]amino}phenyl)prop-2-enoic acid	23E	<chem>OC(=O)/C=C/c1ccc(NC(=O)C2(CCCC2)NC(=O)c3ccc4c(c3)n5CC(=O)Nc6ccccc6c5c4C7CCCC7)cc1</chem>	
83.	Hepatitis C virus subtype 1b	1nhv	(2s)-2-[(5-benzofuran-2-yl-thiophen-2-ylmethyl)-(2,4-dichloro-benzoyl)-amino]-3-phenyl-propionic acid	154	<chem>OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)N(Cc2sc(cc2)c3oc4ccccc4c3)C(=O)c5ccc(Cl)c5Cl</chem>	
84.	Hepatitis C virus subtype 1b	1nhu	(2s)-2-[(2,4-dichloro-benzoyl)-(3-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-3-phenyl-propionic acid	153	<chem>OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)N(Cc2ccccc2)C(F)(F)F)C(=O)c3ccc(Cl)cc3Cl</chem>	
85.	Hepatitis C virus subtype 1b	2ijn	(2r,3r)-3-{{[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-cyano-3-thioxopropanamide	221	<chem>NC(=O)[C@@H](C#N)[C@@H](S)Nc1cc(cc(c1)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	

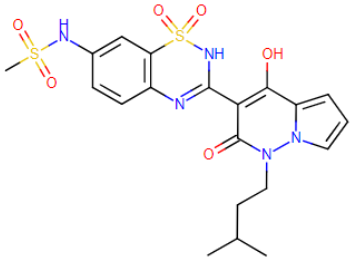
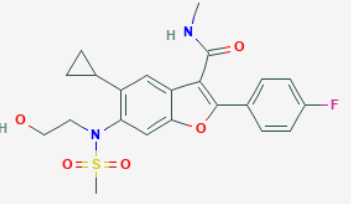
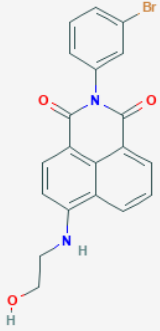
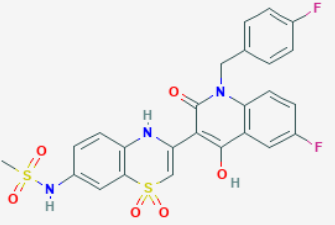
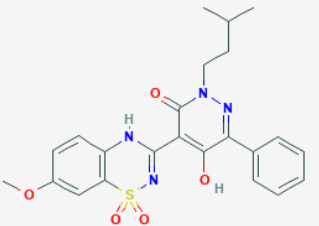
86.	Hepatitis C virus subtype 1b	3qge	(2R)-4-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-1-{{4-(trifluoromethoxy)phenyl}sulfonyl}piperazine-2-carboxamide	26F	<chem>COc1ccc(CNC(=O)[C@H]2CN(CCN2[S](=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3)c4cc(OC)nc(OC)n4)cc1</chem>	
87.	Hepatitis C virus subtype 1b	3qgf	((2R)-4-(6-chloropyridazin-3-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-1-{{4-(trifluoromethoxy)phenyl}sulfonyl}piperazine-2-carboxamide	46F	<chem>COc1ccc(CNC(=O)[C@H]2CN(CCN2[S](=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3)c4cc(Cl)nn4)cc1</chem>	
88.	Hepatitis C virus subtype 1b	3qgg	N-cyclopropyl-6-[(3R)-3-{{4-(trifluoromethoxy)benzyl}carbonyl}-4-{{4-(trifluoromethoxy)phenyl}sulfonyl}piperazine-1-yl]pyridazine-3-carboxamide	63F	<chem>FC(F)(F)Oc1ccc(CNC(=O)[C@H]2CN(CCN2[S](=O)(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3)c4ccc(nc4)C(=O)NC5CC5)cc1</chem>	
89.	Hepatitis C virus subtype 1b	3cj0	4-[(5-bromopyridin-2-yl)amino]-4-oxobutanoic acid	SX2	<chem>OC(=O)CCC(=O)Nc1ccc(Br)cn1</chem>	
90.	Hepatitis C virus subtype 1b	3qgd	(2R)-4-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)-1-[(4-ethylphenyl)sulfonyl]-N-(4-methoxybenzyl)piperazine-2-carboxamide	26S	<chem>CCc1ccc(cc1)[S](=O)(=O)N2CCN(C[C@@H]2C(=O)NCc3ccc(OC)cc3)c4cc(OC)nc(OC)n4</chem>	

91.	Hepatitis C virus isolate HC-J8	3hvo	2-(3-bromophenyl)-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-1h-benzo[de]isoquinoline-1,3(2h)-dione	VGI	OCCNc1ccc2C(=O)N(C(=O)c3cccc1c23)c4ccc(Br)c4	
92.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3mf5	3-[2-(trans-4-methylcyclohexyl)phenyl]-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	HJZ	C[C@H]1CC[C@@H](CC1)c2ccccc2c3cc(s c3C(O)=O)c4cccc4	
93.	Hepatitis C virus (isolate BK)	2gir	3-{isopropyl[(trans-4-methylcyclohexyl)carbonyl]amino}-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	NN3	CC(C)N(C(=O)[C@H]1CC[C@@H](C)CC1)c2cc(sc2C(O)=O)c3ccccc3	
94.	Hepatitis C virus (isolate BK)	2giq	1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxido-2h-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxyquinolin-2(1h)-one	NN2	OC1=C(C(=O)N(CCC2CC2)c3ccc(F)cc13)C4=Nc5cccc5[S](=O)(=O)N4	
95.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3d5m	N-({3-[(5S)-5-tert-butyl-1-(3-chloro-4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1,1-dioxido-1,2-benzisothiazol-7-yl}methyl)methanesulfonamide	4MS	CC(C)(C)[C@@H]1N(Cc2ccc(F)c(Cl)c2)C(=O)C(=C1O)C3=N[S](=O)(=O)c4c(CN[S](C)(=O)=O)ccc4	

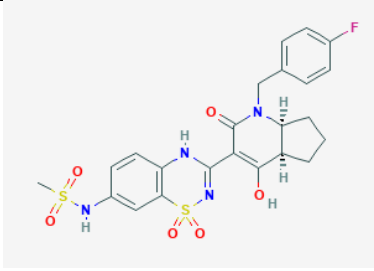
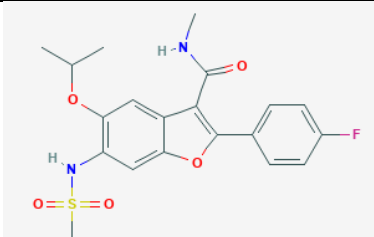
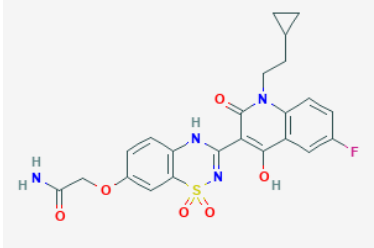
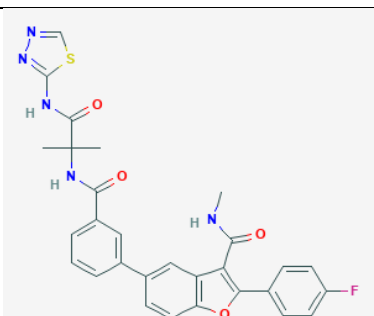
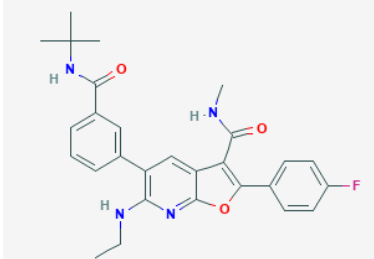
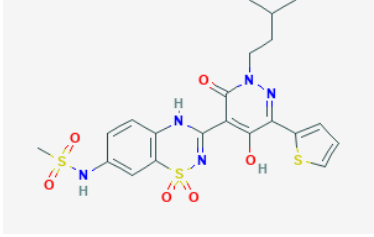
96.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3h98	(1,1-dioxo-2H-[1,2,4]benzothiadiazin-3-yl) azolo[1,5-a]pyrimidine	B5P	<chem>CC(C)CCN1C(=O)C(=C(O)n2ccnc12)C3=N[S](=O)(=O)c4cc(N[S](C)(=O)=O)ccc4N3</chem>	
97.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3igv	N-{3-[(6S)-6-ethyl-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	B80	<chem>CC[C@H]1CC(=C(C(=O)N1Cc2ccc(F)cc2)C3=Nc4ccc(N[S](C)(=O)=O)c4[S](=O)(=O)N3)O</chem>	
98.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3e51	N-{3-[5-hydroxy-2-(3-methylbutyl)-3-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-2,3-dihydropyridazin-4-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	N35	<chem>CC(C)CCN1N=C(N2CCCC2)C(=C(C1=O)C3=Nc4ccc(N[S](C)(=O)=O)cc4[S](=O)(=O)N3)O</chem>	
99.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4mka	N-{2-[3-tert-butyl-2-methoxy-5-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl]-1,3-benzoxazol-5-yl}methanesulfonamide	2AY	<chem>COc1c(cc(cc1C(C)(C)C)C2=CC=CNC2=O)C3=Cc4ccc(N[S](C)(=O)=O)cc4C(=O)O3</chem>	
100.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4mk9	N-{2-[3-tert-butyl-2-methoxy-5-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl]-1,3-benzoxazol-5-yl}methanesulfonamide	28R	<chem>COc1c(cc(cc1C(C)(C)C)C2=CC=CNC2=O)c3oc4ccc(N[S](C)(=O)=O)cc4n3</chem>	
101.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4mk8	N-(4-{2-[3-tert-butyl-2-methoxy-5-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl]ethyl}phenyl)methanesulfonamide	28Q	<chem>COc1c(CCc2ccc(N[S](C)(=O)=O)cc2)cc(cc1C(C)(C)C)C3=CC=CNC3=O</chem>	



102.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4ih7	3-(3-tert-butylphenyl)pyridin-2(1H)-one	1ER	<chem>CC(C)(C)c1ccc(c(c1)C2=CC=CNC2=O</chem>	
103.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4ih6	(5S)-3-(4-tert-butylbenzyl)-5-(propan-2-yl)imidazolidine-2,4-dione	1EP	<chem>CC(C)[C@@H]1NC(=O)N(Cc2ccc(cc2)C(C)(C)C)C1=O</chem>	
104.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4ih5	4-(2-phenylhydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine	12R	<chem>N(Nc1ncnc2[nH]ncc12)c3ccccc3</chem>	
105.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4mib	N-({(3S)-1-[6-tert-butyl-5-methoxy-8-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)quinolin-3-yl]pyrrolidin-3-yl}methyl)methanesulfonamide	28M	<chem>COc1c2cc(cnc2c(cc1C(C)(C)C)C3=CC=CN(C3=O)N4CC[C@H](CN[S](C)(=O)=O)C4</chem>	
106.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4mkb	N-(4-{(E)-2-[3-tert-butyl-2-methoxy-5-(3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)phenyl]ethenyl}phenyl)methanesulfonamide	28V	<chem>COc1c(/C=C/c2ccc(N[S](C)(=O)=O)cc2)cc(cc1C(C)(C)C)C3=CC=NNC3=O</chem>	
107.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3gyn	N-{3-[(5R)-1-cyclopentyl-4-hydroxy-5-methyl-5-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	B42	<chem>CC(C)CC[C@]1(C)CN(C2CC(C)C(=O)C(=C1O)C3=N[S](=O)(=O)c4cc(N[S](C)(=O)=O)ccc4N3</chem>	

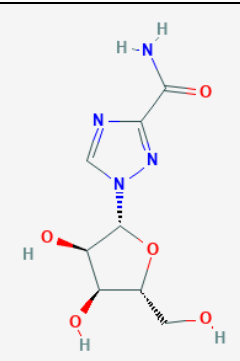
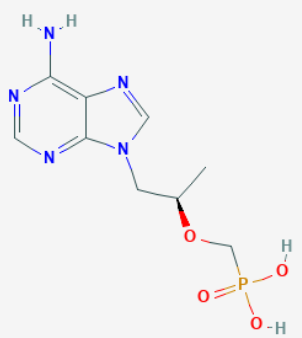
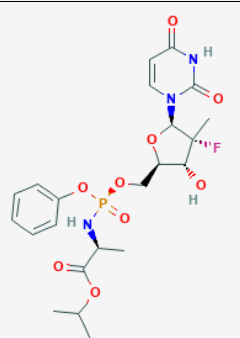
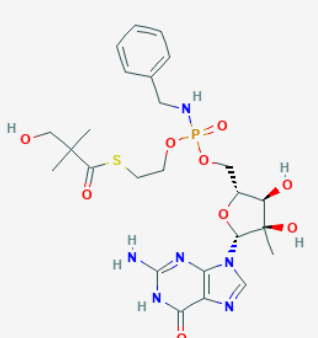
			e			
108.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3co9	N-{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrrolo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	3MS	<chem>CC(C)CCN1n2cccc2C(=C(C1=O)C3=Nc4cc(N[S](C)(=O)=O)cc4[S](=O)(=O)N3)O</chem>	
109.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3fqk	5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-6-[(2-hydroxyethyl)(methylsulfonyl)amino]-N-methyl-1-benzofuran-3-carboxamide	79Z	<chem>CNC(=O)c1c(oc2cc(N(CCO)[S](C)(=O)=O)c(cc12)C3CC3)c4ccc(F)cc4</chem>	
110.	Hepatitis C virus (isolate BK)	2who	2-(3-bromophenyl)-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-1h-benzo[de]isoquinoline-1,3(2h)-dione	VGI	<chem>OCCNc1ccc2C(=O)N(C(=O)c3cccc1c23)c4ccc(Br)c4</chem>	
111.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3g86	N-{3-[6-fluoro-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxido-4H-1,4-benzothiazin-7-yl}methanesulfonamide	T18	<chem>C[S](=O)(=O)Nc1ccc2NC(=C1[S](=O)(=O)c2c1)C3=C(O)c4cc(F)ccc4N(Cc5ccc(F)cc5)C3=O</chem>	
112.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3bsc	5-hydroxy-4-(7-methoxy-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)-2-(3-methylbutyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one	2PD	<chem>COc1ccc2N=C(N[S](=O)(=O)c2c1)C3=C(O)C(=NN(CCC(C)C)C3=O)c4cccc4</chem>	

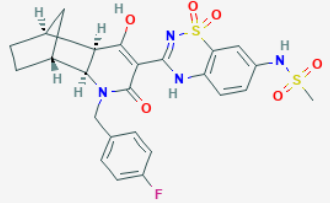
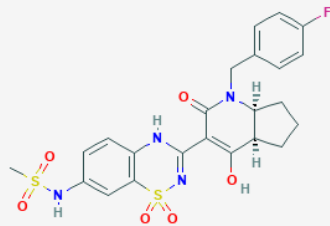
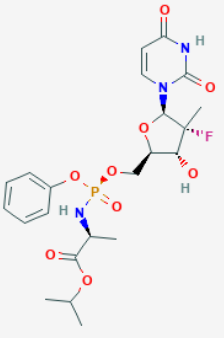
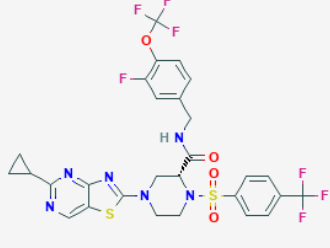
113.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3frz	(6S)-6-Cyclopentyl-6-[2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl]-3-[(5,7-dimethyl-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ium-2-yl)methyl]-4-hydroxy-3H-pyran-2-one	AG0	CCc1cc(CC[C@@@]2(CC(=C(Cc3nn4c(C)cc(C)nc4n3)C(=O)O2)O)C5CCC(C5)cc(CC)n1	
114.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3d28	(5S)-1-benzyl-3-(1,1-dioxido-1,2-benzisothiazol-3-yl)-4-hydroxy-5-(1-methylethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	B34	CC(C)[C@@H]1N(Cc2ccccc2)C(=O)C(=C1O)C3=N[S](=O)(=O)c4ccccc34	
115.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3h5u	N-({3-[(5S)-5-tert-butyl-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1,1-dioxido-1,2-benzisothiazol-7-yl}methyl)methanesulfonamide	H5U	CC(C)(C)[C@@H]1N(Cc2cc(F)cc2)C(=O)C(=C1O)C3=N[S](=O)(=O)c4c(CN[S](C)(=O)=O)cccc34	
116.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3h5s	(5S)-5-tert-butyl-1-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-4-hydroxy-3-[8-(methylsulfonyl)-1,1-dioxido-6,7,8,9-tetrahydroisothiazolo[4,5-h]isoquinolin-3-yl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	H5S	Cc1cc(CN2[C@@H](C(=C(C2=O)C3=N[S](=O)(=O)c4c5CN(CCc5ccc34)[S](C)(=O)=O)O)C(C)(C)C)ccc1F	
117.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3h59	N-{3-[(5S)-5-(1,1-dimethylpropyl)-1-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1,1-dioxido-4H-1,4-benzothiazin-7-yl}methanesulfonamide	H59	CCC(C)(C)[C@@H]1N(Cc2ccc(F)c(C)c2)C(=O)C(=C1O)C3=C[S](=O)(=O)c4cc(N[S](C)(=O)=O)ccc4N3	

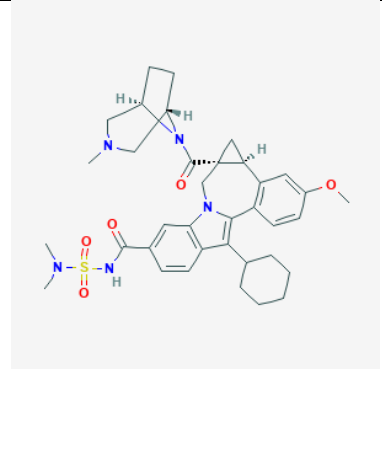
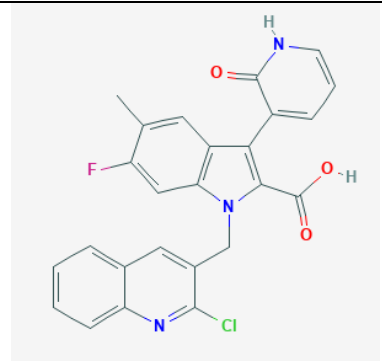
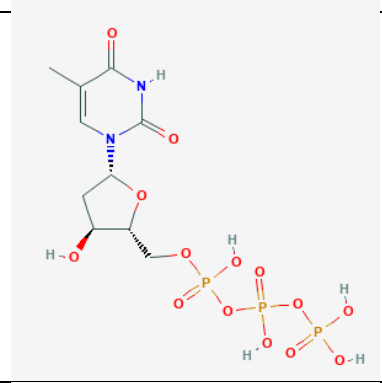
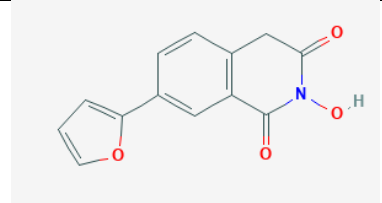
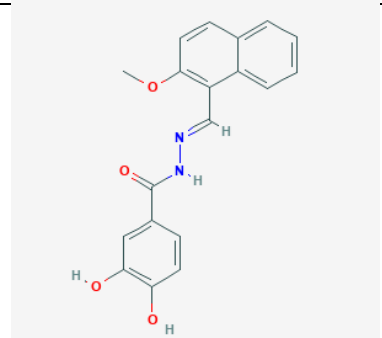
118.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3h2l	N-{3-[(4ar,7as)-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,4a,5,6,7,7a-hexahydro-1H-cyclopenta[b]pyridin-3-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	YAK	<chem>C[S](=O)(=O)Nc1ccc2N=C(N[S](=O)(=O)c2c1)C3=C(O)[C@@H]4CCCC[C@@H]4N(Cc5ccc(F)cc5)C3=O</chem>	
119.	Hepatitis C virus (isolate Con1)	5pzk	2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-6-[(methylsulfonyl)amino]-5-(propan-2-yloxy)-1-benzofuran-3-carboxamide	2N5	<chem>CNC(=O)c1c(oc2cc(N[S](C)(=O)=O)c(OC(C)C)cc12)c3ccc(F)cc3</chem>	
120.	Hepatitis C virus (isolate Con1)	5pzl	2-({3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1lambda~6~,2,4-benzothiadiazin-7-yl}oxy)acetamide	8XV	<chem>NC(=O)COc1ccc2NC(=N[S](=O)(=O)c2c1)C3=C(O)c4cc(F)ccc4N(CCC5CC5)C3=O</chem>	
121.	Hepatitis C virus (isolate Con1)	5pzo	2-(4-fluorophenyl)-N-methyl-5-[3-({2-methyl-1-oxo-1-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]propan-2-yl}carbonyl)phenyl]-1-benzofuran-3-carboxamide	8XM	<chem>CNC(=O)c1c(oc2ccc(cc12)c3ccc(c3)C(=O)NC(C)(C)C(=O)Nc4scnn4)c5ccc(F)cc5</chem>	
122.	Hepatitis C virus JFH-1	5twm	5-[3-(tert-butylcarbonyl)phenyl]-6-(ethylamino)-2-(4-fluorophenyl)-N-methylfuro[2,3-b]pyridine-3-carboxamide	7NG	<chem>CCNc1nc2oc(c3ccc(F)cc3)c(C(=O)NC)c2cc1c4cccc(c4)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	
123.	Hepatitis C virus	3cde	N-{3-[5-hydroxy-2-(3-methylbutyl)-3-oxo-6-thiophen-2-yl-2,3-dihydropyridazin-4-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	N3H	<chem>CC(C)CCN1N=C(C(=C(C1=O)C2=Nc3ccc(N[S](C)(=O)=O)cc3[S](=O)(=O)N2)O)c4sc4</chem>	

124.	Coxsackievirus B3	4y34	2,2'-[(4-fluorobenzene-1,2-diyloxy)]bis(5-nitrobenzotrile)	45Z	<chem>[O-][N+](=O)c1ccc(Oc2ccc(F)cc2)cc1</chem> <chem>2Oc3ccc(cc3C#N)[N+](O-)=O)c(c1)C#N</chem>	
125.	Coxsackievirus B3	4y2a	2,2'-[(4-chlorobenzene-1,2-diyloxy)]bis(5-nitrobenzotrile)	1FS	<chem>[O-][N+](=O)c1ccc(Oc2ccc(Cl)cc2)cc1</chem> <chem>2Oc3ccc(cc3C#N)[N+](O-)=O)c(c1)C#N</chem>	

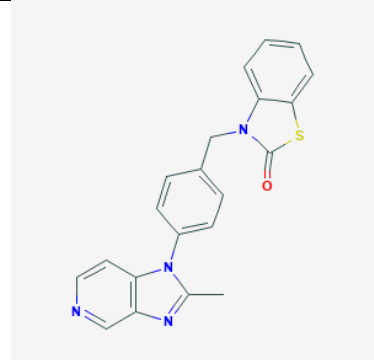
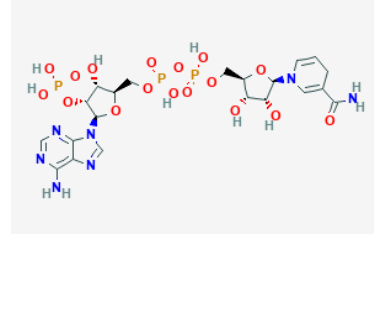
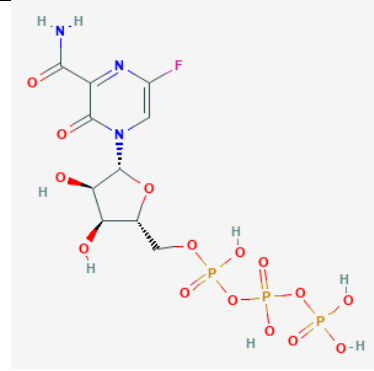
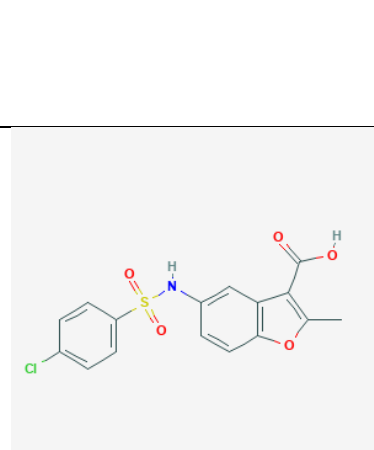
**Anexo 3.** Estructuras 2D y ligandos con actividad inhibitoria de la enzima RdRp del virus SARS-CoV-2 y otras enzimas ARN polimerasas virales, obtenidas de la base de la literatura.

N°	Proteína	Fuente bibliográfica	Ligando	Código PDB del ligando	Código SMILES	Estructura 2D
1.	RNA polymerase SARS CoV-2	DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592	Ribavirin	RBV	<chem>C1=NC(=NN1C2C(C(C(O2)CO)O)C(=O)N</chem>	
2.	RNA polymerase SARS CoV-2	DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592	Tenofovir	TFO	<chem>CC(CN1C=N2C=C(N=CN=C21)N)OCP(=O)(O)O</chem>	
3.	RNA polymerase SARS CoV-2	DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592	Sofosbuvir	PSI	<chem>CC(C)OC(=O)C(C)NP(=O)(OCC1C(C(C(O1)N2C=CC(=O)NC2=O)(C)F)O)OC3=C(C=CC=C3</chem>	
4.	RNA polymerase SARS CoV-2	DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592	Guanosine, 2'-C-methyl-, 5'-(2-((3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-oxopropyl)thio)ethyl N-(phenylmethyl)phosphoramidate)	IDX-184	<chem>CC1(C(C(OC1N2C=NC3=C2N=C(NC3=O)N)COP(=O)(NCC4=CC=CC=C4)OCCSC(=O)C(C)(C)CO)O)O</chem>	

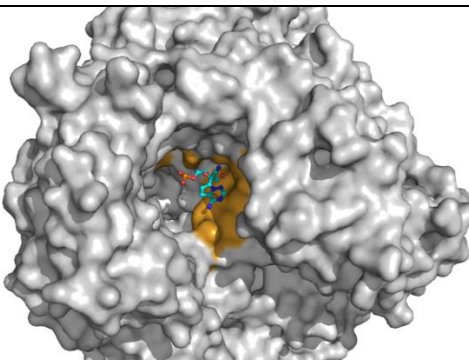
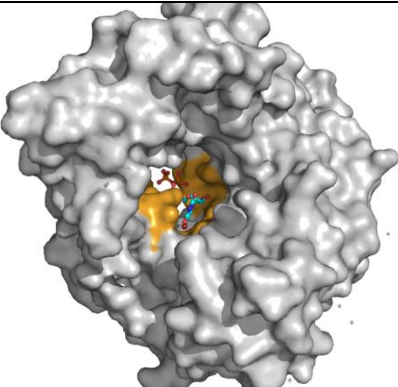
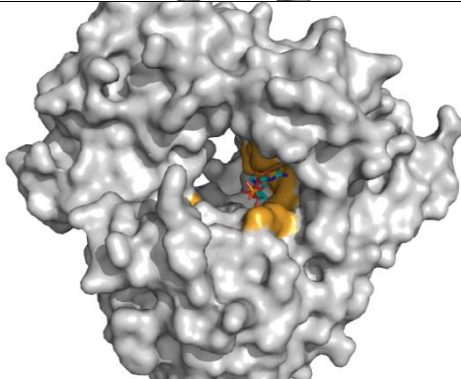
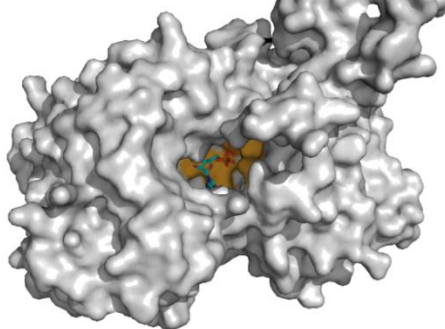
5.	RNA polymerase SARS CoV-2	DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592	Setrobuvir	*STB	<chem>CS(=O)(=O)NC1=CC2=C(C=C1)NC(=NS2(=O)=O)C3=C(C4C5CCC(C5)C4N(C3=O)CC6=CC=C(C=C6)F)O</chem>	
6.	RNA polymerase SARS CoV-2	DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592	N-{3-[4-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,4a,5,6,7,7a-hexahydro-1H-cyclopenta[b]pyridin-3-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	YAK	<chem>C[S](=O)(=O)Nc1ccc2N=C(N[S](=O)(=O)c2c1)C3=C(O)[C@@H]4CC[C@H]4N(Cc5ccc(F)cc5)C3=O</chem>	
7.	RNA polymerase Hepatitis C virus	DOI: 10.1126/science.1259210	Sofosbuvir	*PSI	<chem>CC(C)OC(=O)C(C)NP(=O)(OCC1C(C(C(O1)N2=CC(=O)NC2=O)(C)F)O)OC3=C(C=CC=C3</chem>	
8.	RNA polymerase Hepatitis C virus	DOI: 10.1128/AAC.00312-12	(2R)-4-(5-cyclopropyl[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)benzyl]-1-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]piperazine-2-carboxamide	JT1	<chem>C1CC1C2=N(C=C3C(=N2)N=C(S3)N4CN(C(C4)C(=O)NCC5=CC(=C(C=C5)OC(F)(F)F)S(=O)(=O)C6=CC=C(C(C=C6)C(F)F)F)F</chem>	

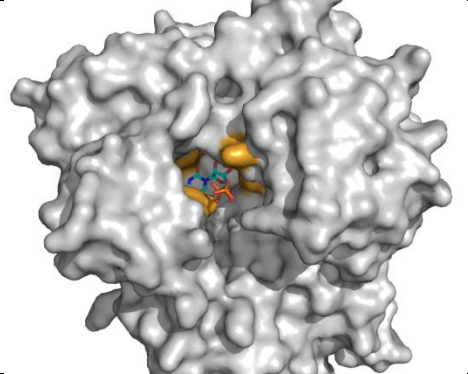
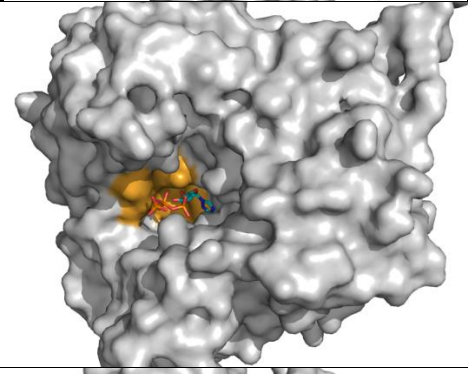
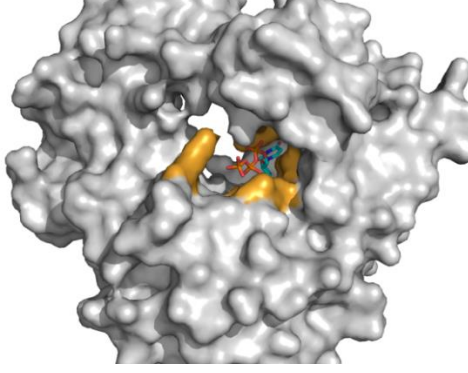
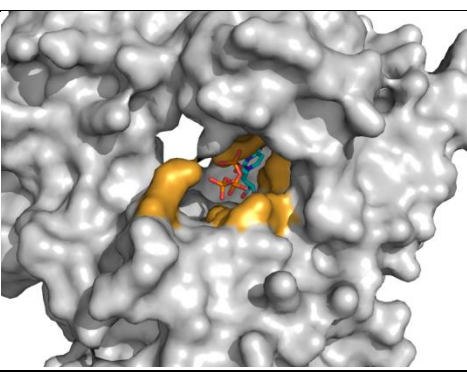
9.	RNA polymerase Hepatitis C virus	DOI: 10.1021/jm4016894	(1aR,12bS)-8-cyclohexyl-N-(dimethylsulfonyl)-11-methoxy-1a-[[[(1R,5S)-3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydrocyclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepine-5-carboxamide	2N7	CN1CC2CCC(C1)N2C(=O)C34CC3C5=C(C=CC(=C5)OC)C6=C(C7=C(N6C4)C=C(C=C7)C(=O)NS(=O)(=O)N(C)C)C8CCCCC8	
10.	RNA polymerase Hepatitis C virus	DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.10.060	1-[(2-chloroquinolin-3-yl)methyl]-6-fluoro-5-methyl-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid	2F3	CC1=CC2=C(C=C1F)N(C=C2C3=CC=CCN3=O)C(=O)O)CC4=CC5=CC=CC5N=C4Cl	
11.	HIV-Reverse transcriptase	DOI: 10.1038/nsmb760	Tenofivir (Thymidine-5'-triphosphate)	TTP	CC1=CN(C(=O)NC1=O)C2CC(C(O2)COP(=O)(O)OP(=O)(O)OP(=O)(O)O)	
12.	HIV-1 reverse transcriptase (RT)	DOI: 10.1128/AAC.01351-17	7-(furan-2-yl)-2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-dione	Y55	C1C2=C(C=C(C=C2)C3=C(C=CO3)C(=O)N(C1=O)O	
13.		DOI: 10.1021/cb600303y	(E)-3,4-Dihydroxy-N'-[(2-Methoxynaphthalen-1-yl)methylene]benzohydrazide	K05	COC1=C(C2=CC=CC=C2)C=CC(=C1)C=NNC(=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O	

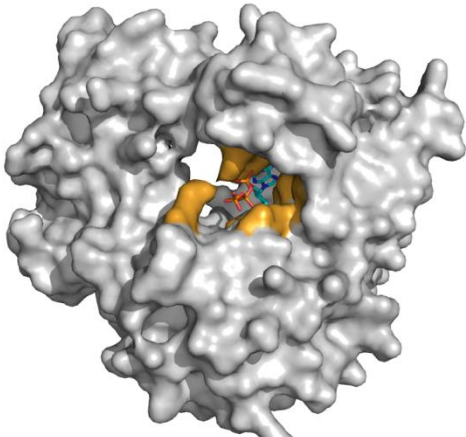
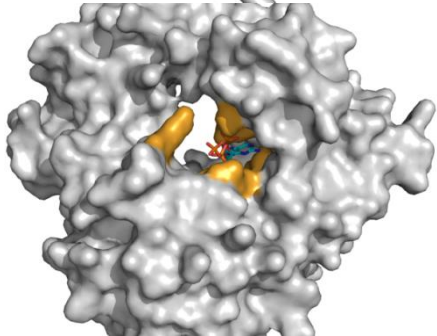
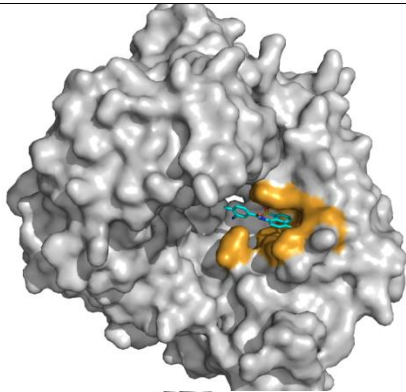
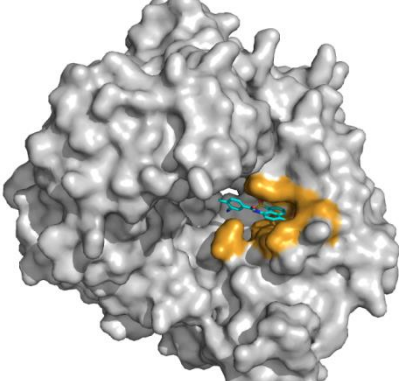


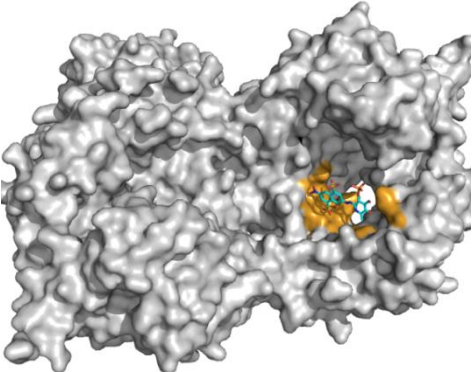
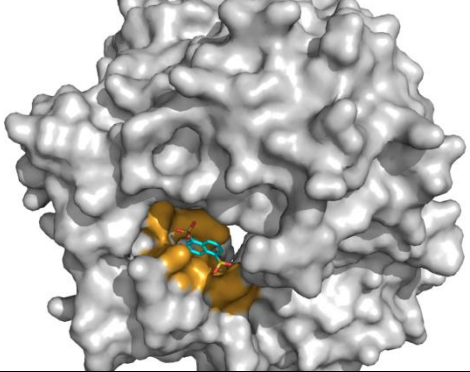
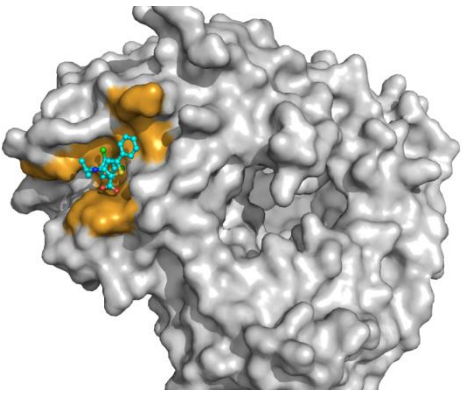
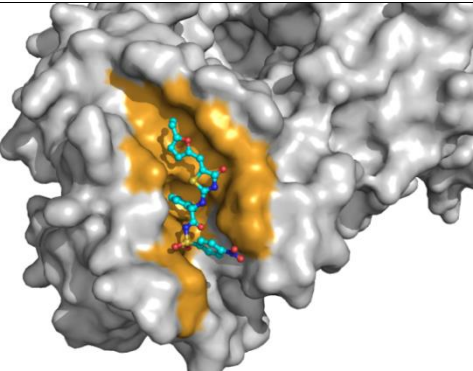
14.	HIV type 1 reverse transcriptase (HIV-1 RT)	DOI: 10.1073/pnas.0404151101	{3-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-benzyl]-3H-benzothiazol-2-one	CP9	CC1=NC2=C(N1C3=CC=C(C=C3)CN4C5=CC=CC=C5S4C=O)C=CN=C2	
15.	Enterovirus D68 RNA-dependent RNA polymerase	DOI: 10.1016/j.jsb.2020.107510	NADPH Dihydronicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate	NDP	C1C=CN(C=C1C(=O)N)C2C(C(C(O2)COP(=O)(O)OP(=O)(O)OCC3C(C(C(O3)N4C=NC5=C(N=CNC54)N)OP(=O)(O)O)O)O)O	
16.	Coxsackievirus B3 (strain Nancy)	DOI: 10.1128/JVI.00487-17	Favipiravir ([[(2~{R},3~{S},4~{R},5~{R})-5-(3-aminocarbonyl-5-fluoranyl-2-oxidanylidene-pyrazin-1-yl)-3,4-bis(oxidanyl)oxolan-2-yl]methoxy-oxidanyl-phosphoryl]phosphono-hydrogen-phosphate)	GE6	C1=C(N=C(C(=O)N1C2C(C(C(O2)COP(=O)(O)OP(=O)(O)OP(=O)(O)O)O)C(=O)N)F	
17.	Dengue Virus Serotype 3 RNA-Dependent RNA Polymerase	DOI: 10.1128/JVI.00045-13	5-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl]amino}-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylic acid	VWS	CC1=C(C2=C(O1)C=CC(=C2)NS(=O)(=O)C3=CC=C(C=C3)Cl)C(=O)O	

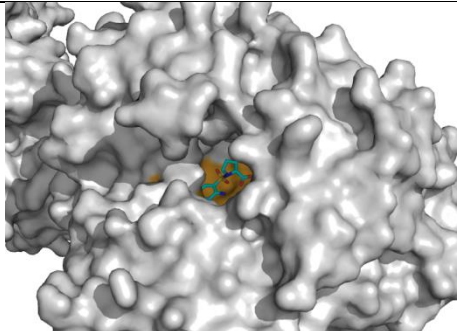
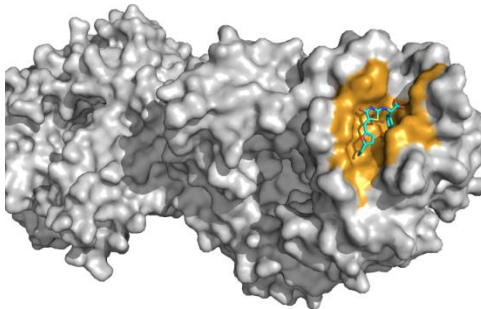
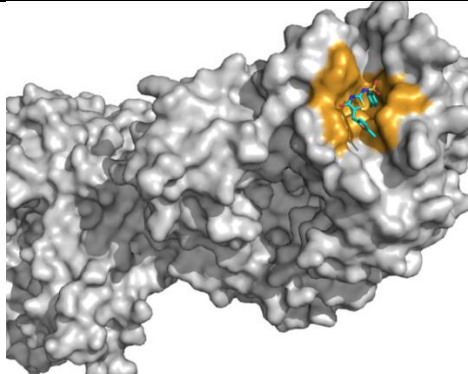
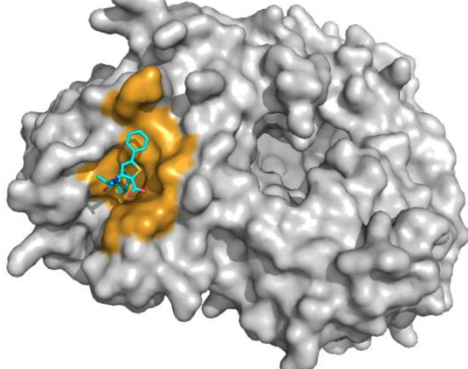
**Anexo 4.** Modo de unión de ligandos a proteínas ARN polimerasas.

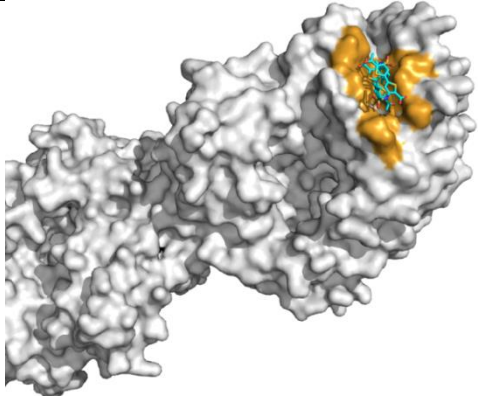
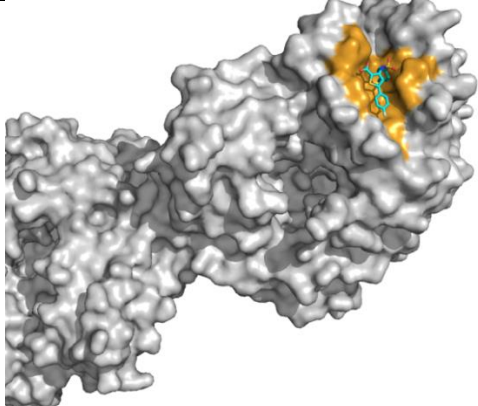
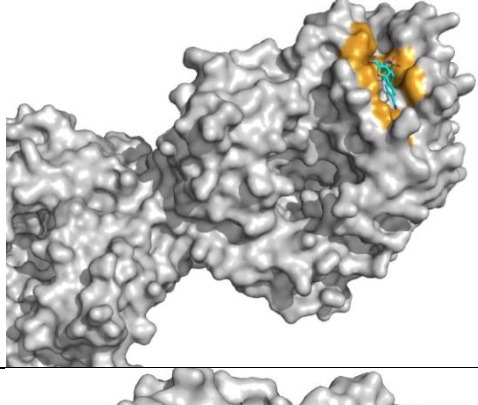
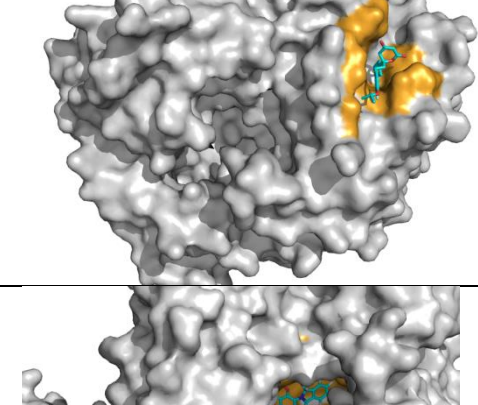
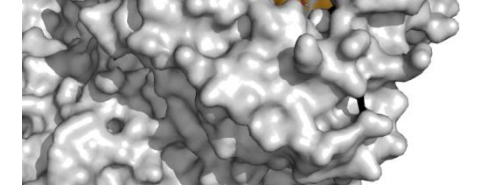
N°	Organismo	Ligando	PDB del ligando	Interacc. Amino ácidos	Tipo de Inhibidor	Inhibidor
1.	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Remdesivir triphosphate (RTP)	F86	Lys545 Arg555 Val557 Asp618 Asp623 Thr680 Ser682 Thr687 Ala688 Asn691 Ser759 Asp760 Asp761	Competitivo	
2.	Enterovirus A71	5-bromouridine 5'- triphosphate	BUP	Lys159 Glu161 Arg163 Lys167 Arg174 Leu175 Tyr234 Ser235 Gly236 Tyr237 Asp238 Gly290 Ser289 Asp329	Competitivo	
3.	Enterovirus A71	Guanosine-5'- triphosphate	GTP	Lys159 Arg163 Lys167 Arg174 Leu175 Ser235 Gly236 Tyr237 Asp238 Ser289 Gly290 Asn298 Asp329	Competitivo	
4.	Bovine viral diarrhea virus 1	Guanosine-5'- triphosphate	GTP	Glu265 Thr320 Pro321 Leu322 Cys497 His499 Arg517 Lys525 Arg529 Tyr581 Leu677	Competitivo	

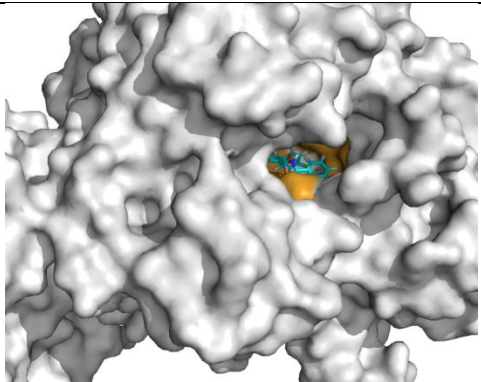
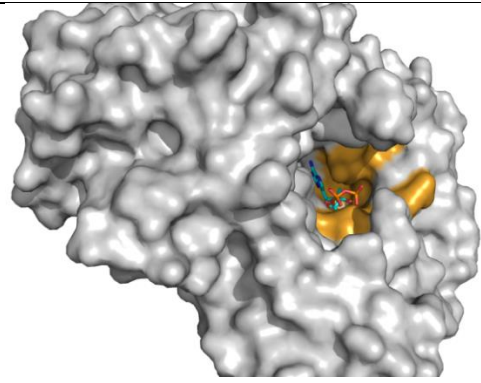
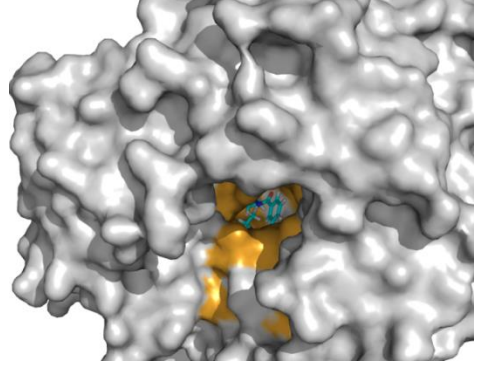
5.	Foot-and-mouth disease virus C-S8c1	Uridine 5'-triphosphate	UTP	Lys164 Arg168 Arg179 Ile180 Ser242 Asp245 Ser298 Asp338	Competitivo	
6.	Foot-and-mouth disease virus C-S8c1	Ribavirin triphosphate	RTP	Tyr241 Ser242 Ala243 Phe244 Asp245 Ser298 Gly299 Thr303 Asn307 Asp338	Competitivo	
7.	Human poliovirus 1 Mahoney	Uridine 5'-triphosphate	UTP	Lys159 Arg163 Arg174 Leu175 Ile176 Tyr234 Thr235 Gly236 Tyr237 Asp238 Ser288 Lys359	Competitivo	
8.	Human poliovirus 1 Mahoney	Cytidine-5'-triphosphate	CTP	Lys159 Arg163 Arg174 Leu175 Tyr234 Thr235 Gly236 Tyr237 Asp238 Ser288 Asp328 Lys359	Competitivo	

9.	Human poliovirus 1 Mahoney	Adenosine-5'-triphosphate	ATP	Lys61 Lys159 Arg163 Lys167 Arg174 Leu175 Ile176 Thr235 Gly236 Tyr237 Asp238 Ser288 Asp328 Lys359	Competitivo	
10.	Human poliovirus 1 Mahoney	Guanosine-5'-triphosphate	GTP	Lys159 Arg163 Lys167 Arg174 Leu175 Ile176 Tyr234 Thr235 Gly236 Tyr237 Asp238 Ser288 Ser291 Ser294 Lys359	Competitivo	
11.	Norwalk-like virus	4-({4-methyl-3-[(3-nitrobenzoyl)amino]benzoyl}amino)naphthalene-1,5-disulfonic acid	2NG	Phe28 Leu169 Gln414 Trp417 Thr418 Arg419 His433 Gln435 Arg436 Gln439 Asn505	Competitivo	
12.	Murine norovirus 1	4-({4-methyl-3-[(3-nitrobenzoyl)amino]benzoyl}amino)naphthalene-1,5-disulfonic acid	2NG	Phe29 Leu169 Met219 Met221 Leu391 Arg392 Arg393 Gln414 Trp417 Thr418 Lys419 Arg436 Gln439	Competitivo	

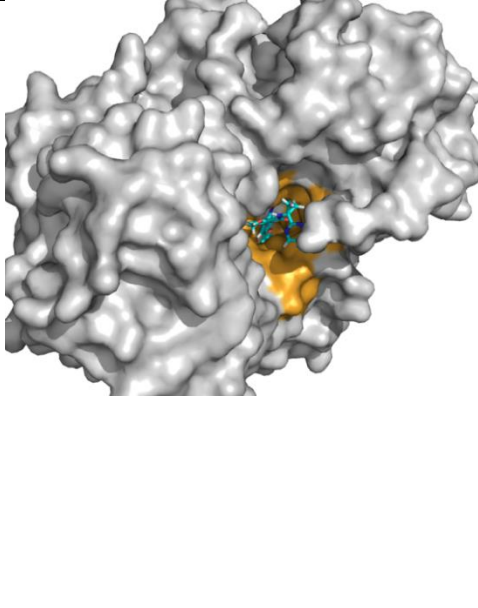
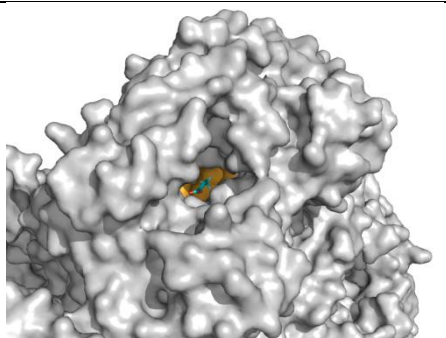
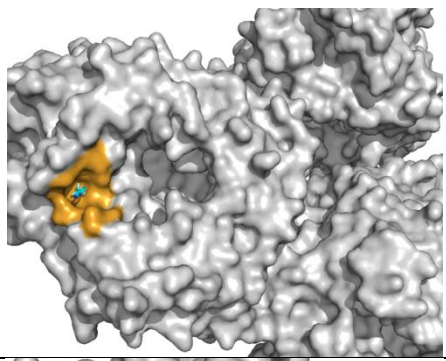
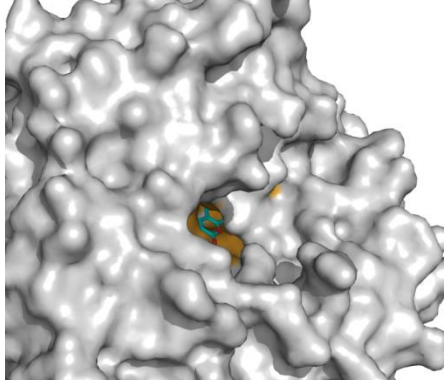
13.	Murine norovirus 1	3-[(E)-{4-formyl-5-hydroxy-6-methyl-3-[(phosphonoxy)methyl]pyridin-2-yl}diazanyl]-7-nitronaphthalene-1,5-disulfonic acid	20V	Met219 Met221 Tyr341 Leu391 Arg392 Arg393 Leu406 Gln414 Lys419 Gln439	Competitivo	
14.	Norovirus	Naphthalene-1,5-disulfonic acid	21D	Tyr41 Gln66 Leu169 Val170 Lys171 Lys174 Lys180 Arg182	Competitivo	
15.	Hepacivirus C	3-[(2,4-dichlorobenzoyl)(isopropyl)amino]-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	JPC	Arg422 Met423 Leu474 His475 Thr476 Tyr477 Leu497 Arg498 Trp528 Lys533	Alostérico	
16.	Hepacivirus C	(2s)-2-({(5z)-5-[(5-ethyl-2-furyl)methylene]-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)-n-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]acetamide	VR1	Leu419 Arg422 Met423 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Ala486 Leu489 Leu497 Asn527 Trp528 Val530 Lys533	Alostérico	

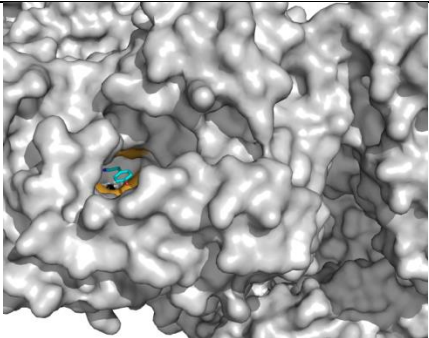
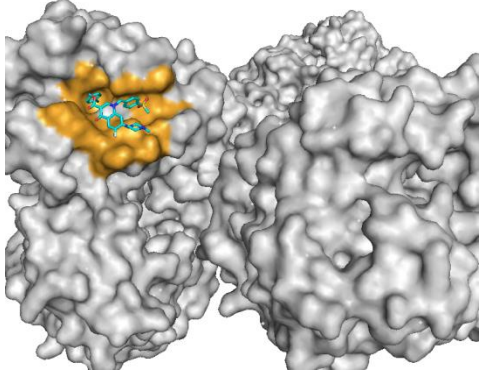
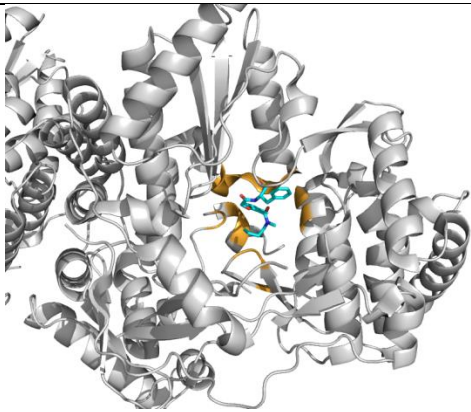
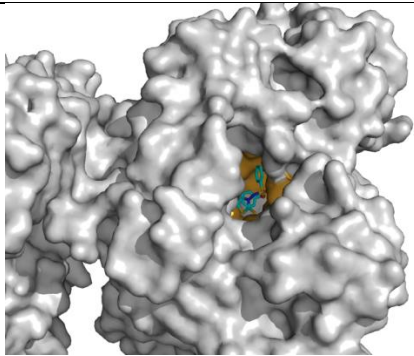
17.	Hepacivirus C	1-[(2-amino-4-chloro-5-methylphenyl)sulfonyl]-L-proline	885	Arg200 Cys366 Ser368 Leu384 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449	Competitivo	
18.	Hepacivirus C	(2S)-((5Z)-5-[(5-ethyl-2-furyl)methylene]-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino(4-fluorophenyl)acetic acid	VRX	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Ala486 Leu489 Leu497 Arg501 Trp528 Lys533	Alostérico	
19.	Hepacivirus C	4-methyl-N-((5E)-5-[(5-methyl-2-furyl)methylene]-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)benzenesulfonamide	RNA	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Leu497 Arg501 Trp528	Alostérico	
20.	Hepacivirus C	3-[isopropyl(4-methylbenzoyl)amino]-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	IPC	Ile419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Thr476 Tyr477 Leu482 Leu497 Arg498 Trp528	Alostérico	

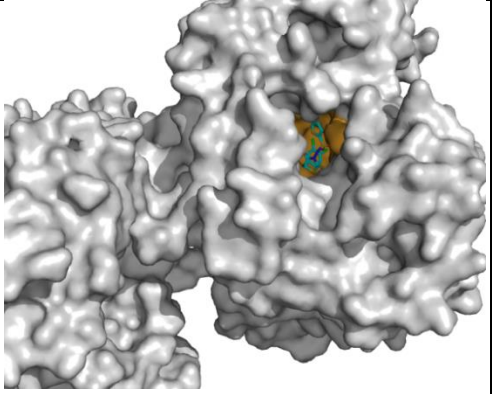
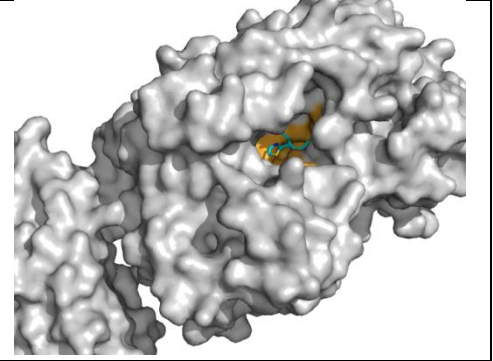
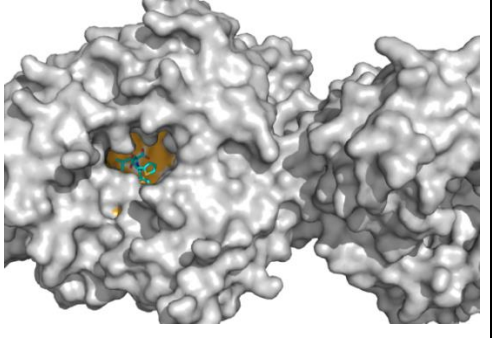
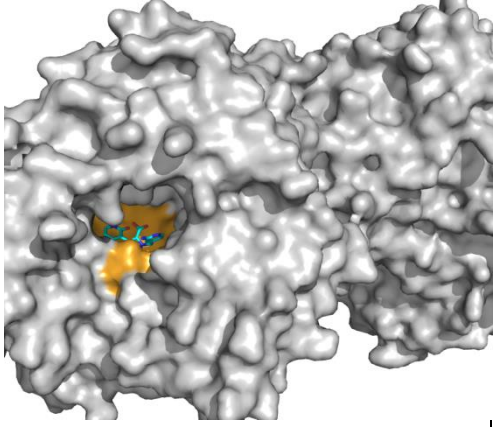
21.	Hepacivirus C	5'-acetyl-4-[[[(2,4-dimethylphenyl)sulfonyl]amino]-2,2'-bithiophene-5-carboxylic acid	SNH	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Ala486 Leu489 Arg490 Pro496 Leu497 Arg501 Trp528	Alostérico	
22.	Hepacivirus C	5-(4-fluorophenyl)-3-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]thiophene-2-carboxylic acid	FIH	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Leu489 Leu497 Arg501 Trp528	Alostérico	
23.	Hepacivirus C	5-(4-cyanophenyl)-3-[[[(2-methylphenyl)sulfonyl]amino]thiophene-2-carboxylic acid	CCT	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Ala486 Leu489 Leu497 Trp528	Alostérico	
24.	Hepacivirus C	(6s)-6-cyclopentyl-6-[2-(3-fluoro-4-isopropoxyphenyl)ethyl]-4-hydroxy-5,6-dihydro-2h-pyran-2-one	PFI	Leu419 Met423 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Ala486 Leu497 Arg501 Trp528	Alostérico	
25.	Hepacivirus C	3-[(4-chlorophenyl)methoxy]-2-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl)benzoic acid	7HM	Phe193 Pro197 Arg200 Cys316 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446	Competitivo	

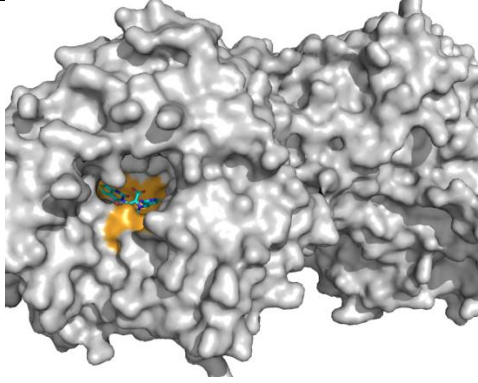
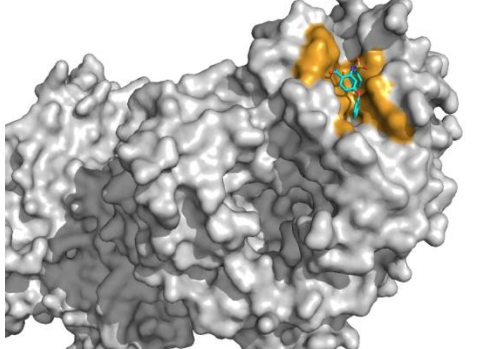
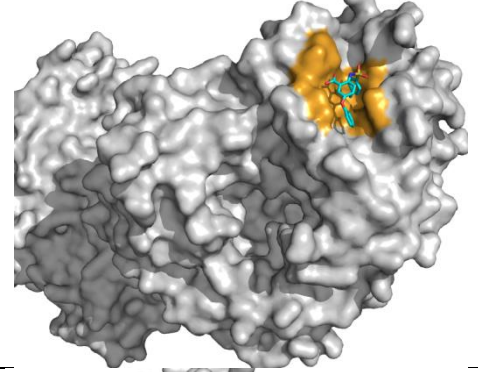
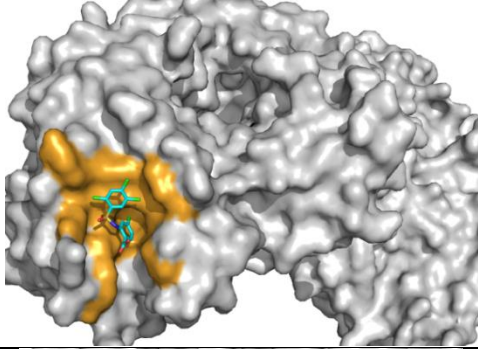
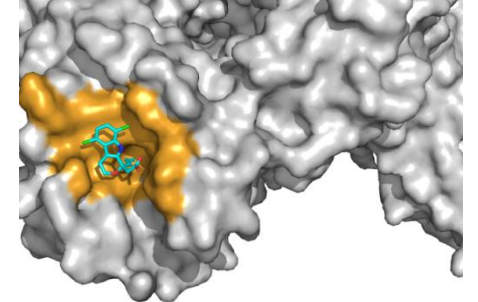
				Ile447 Tyr448 Ser556		
26.	Hepacivirus C	2- [(benzenecarbonyl amino)-3-[(4- chlorophenyl)met hoxy]benzoic acid	7HL	Phe193 Pro197 Arg200 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
27.	Hepacivirus C	[(2R,3R,4R,5S)- 5-(4- Aminoimidazo[2, 1-f][1,2,4]triazin- 7-yl)-4-fluoro-3- hydroxy-4- methyloxolan-2- yl]methyl phosphono hydrogen phosphate	8B4	Arg48 Lys141 Arg158 Ile160 Asp220 Thr221 His223 Phe224 Asp225 Ser282 Thr287 Asn291 Asp318 Asp319	Competitivo	
28.	Hepacivirus C	6- [ethyl(methylsulfo nyl)amino]-2-(4- fluorophenyl)-N- methyl-5-(3-{{1- (pyrimidin-2- yl)cyclopropyl}car bamoyl}phenyl)- 1-benzofuran-3- carboxamide	J6D	Phe193 Pro197 Arg200 Leu204 Leu314 Val315 Cys316 Asp319 Leu320 Val321 Leu360 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Asn369 Leu384 Ile413 Gln414 Tyr415 Phe445 Met447 Tyr448 Tyr452 Leu466 Trp550 Ala555	Competitivo	

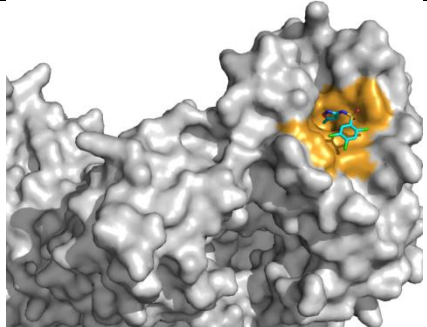
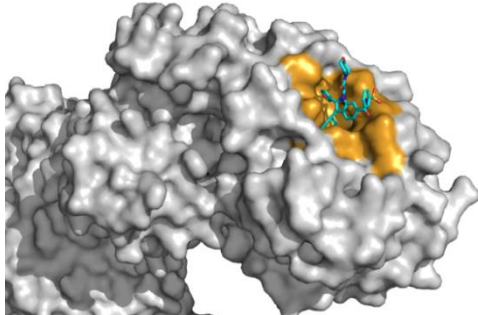
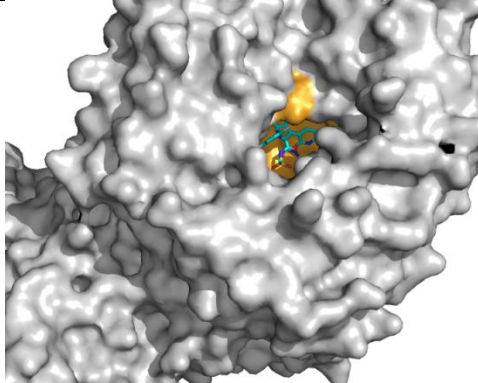
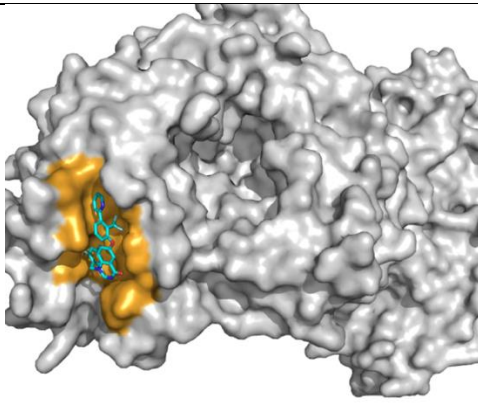


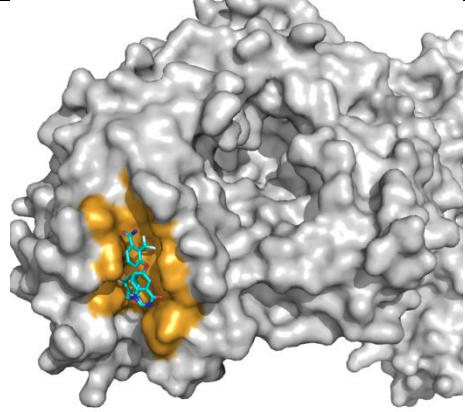
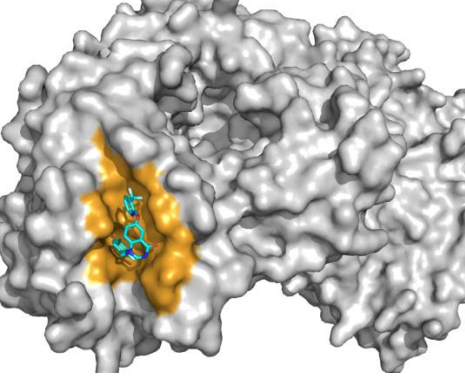
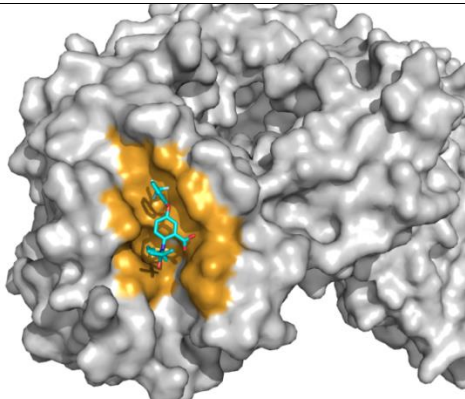
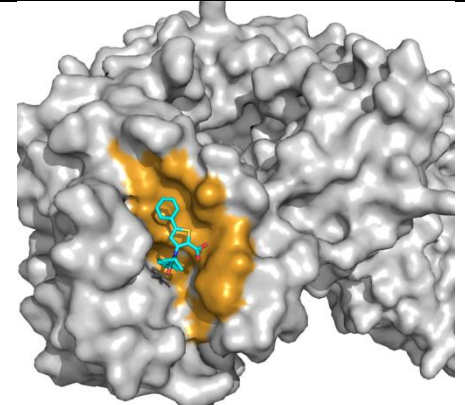
29.	Hepacivirus C	6-(ethylamino)-2-(4-fluorophenyl)-5-(3-{{[1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)cyclopropyl]carbamoyl}-4-methoxyphenyl)-N-methyl-1-benzofuran-3-carboxamide	J6J	Phe193 Gln194 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Leu204 Leu314 Cys316 Asp319 Val321 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Asn369 Leu384 Gln414 Tyr415 Met447 Tyr448 Leu466	Competitivo	
30.	Hepacivirus C	4-(trifluoromethyl)benzoic acid	3AE	Phe193 Pro197 Arg200 Asn316 Cys366 Ser368 Leu384 Met414	Competitivo	
31.	Hepacivirus C	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine	3B0	Glu361 Leu362 Asn369 Val370 Ser371 Thr385 Ser478 Gly480 Glu481 Arg484	Alostérico	
32.	Hepacivirus C	6-methyl-2H-chromen-2-one	3AV	Pro197 Cys366 Ser368 Leu384 Met414 Tyr415 Tyr448	Competitivo	

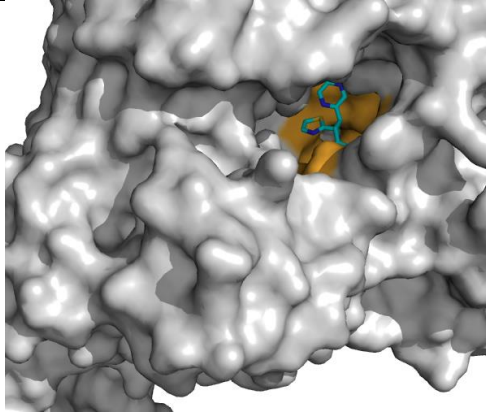
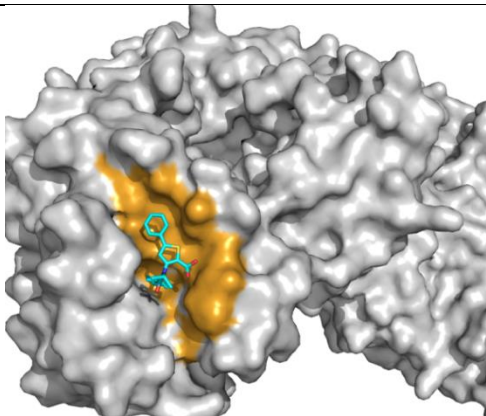
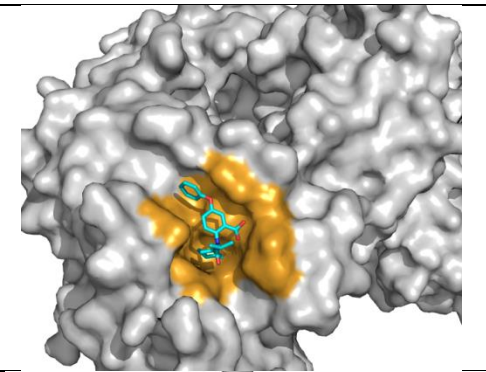
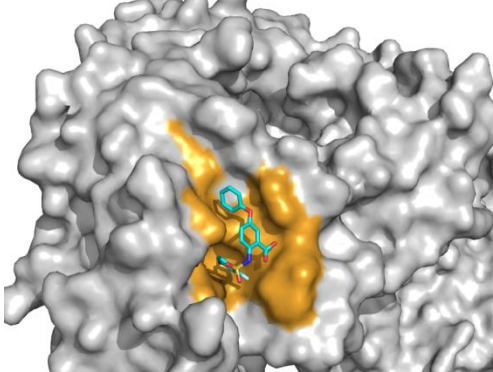
33.	Hepacivirus C	(4-hydroxyphenyl)acetonitrile	3AQ	Cys366 Met414 Tyr415 Tyr448	Competitivo	
34.	Hepacivirus C	4-chlorobenzyl 6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate	C9A	Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ser478 Pro479 Ile482 Asn483 Val485 Ala486 Leu489 Pro496 Leu497 Trp528	Alostérico	
35.	Hepacivirus C	2-(2-([(1S)-1-benzyl-2-hydroxyethyl]amino)-2-oxoethoxy)-N-butyl-6-fluoro-N-methylbenzamide	LT6	Gly192 Phe193 Gln194 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Cys366 Ser368 Met414 Tyr415 Ile447 Tyr448 Tyr452 Leu466 Trp550 Phe551 Gly554 Tyr555	Competitivo	
36.	Hepacivirus C	5r-(4-bromophenylmethyl)-3-(benzenesulfonylamino)-4-oxo-2-thionothiazolidine	5H	Phe193 Pro197 Asn316 Cys366 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Ser556	Competitivo	

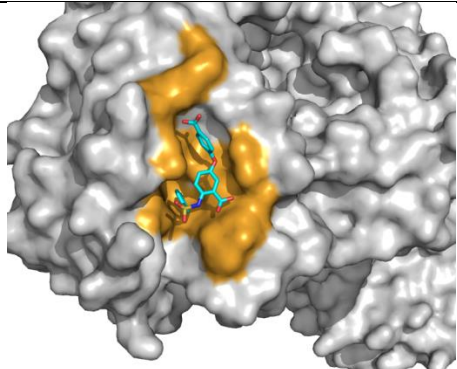
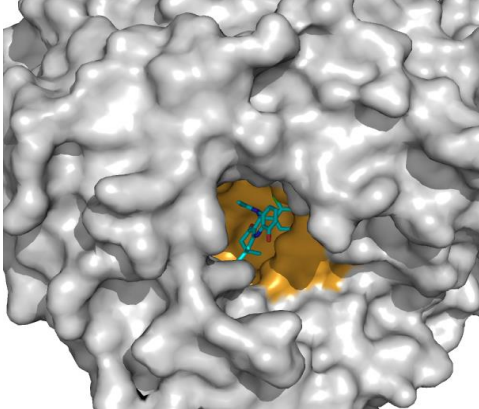
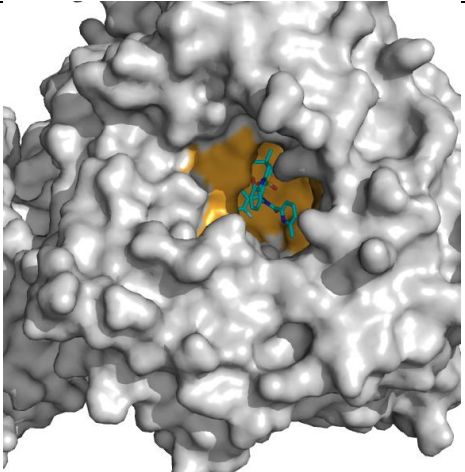
37.	Hepacivirus C	5r-(3,4-dichlorophenylmethyl)-3-(2-thiophenesulfonylamino)-4-oxo-2-thionothiazolidine	5EE	Phe193 Pro197 Arg200 Asn316 Ser366 Cys366 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448	Competitivo	
38.	Hepacivirus C	(2s,4s,5r)-1-(4-tert-butylbenzoyl)-2-isobutyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid	698	Pro197 Arg200 Cys366 Ser368 Leu384 Ser407 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449	Competitivo	
39.	Hepacivirus C	(2s,4s,5r)-2-isobutyl-5-(2-thienyl)-1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid	699	Arg200 Asn316 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Tyr448 Gly449	Competitivo	
40.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	1-[(2-aminopyridin-4-yl)methyl]-5-chloro-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid	08E	Phe193 Pro197 Arg200 Asn316 Asp319 Cys366 Ser367 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449	Competitivo	

41.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	1-[(2-aminopyridin-4-yl)methyl]-3-(2,4-dioxo-1,2-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin-3(4H)-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid	054	Phe193 Pro197 Asn316 Asp319 Cys366 Ser367 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448	Competitivo	
42.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	2-[[4-(4-methylphenyl)sulfonylamino]-4-phenoxybenzoic acid	1JL	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ala486 Leu497 Trp528	Alostérico	
43.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	2-[[4-(4-methylphenyl)sulfonylamino]-5-phenoxybenzoic acid	1JH	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Leu497 Trp528	Alostérico	
44.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	4-chloro-2-[[4-(2,4,5-trichlorophenyl)sulfonylamino]benzoic acid	1JF	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Tyr477 Ile482 Leu497 Arg498 Arg501 Lys533 Trp528	Alostérico	
45.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	[(1R)-5,8-dichloro-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-yl]acetic acid	1JE	Leu419 Arg422 Met423 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Leu497 Arg498 Arg501 Trp528	Alostérico	

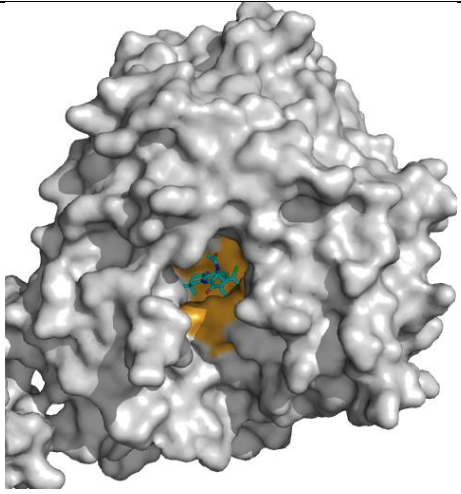
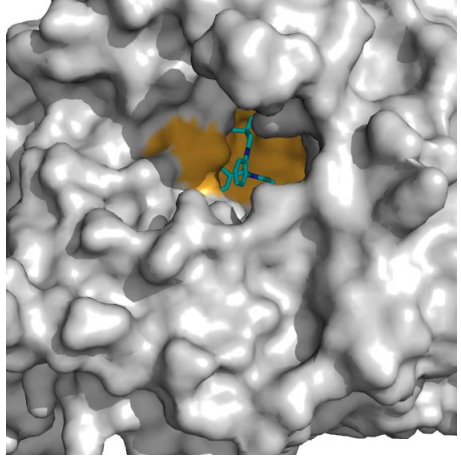
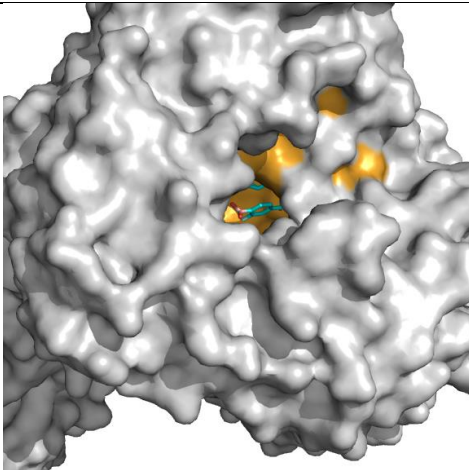
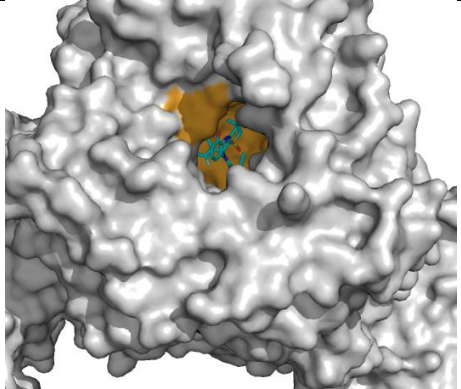
46.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	2,4,5-trichloro-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzenesulfonamide	2BI	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 Tyr477 Ile482 Leu497 Arg501 Trp528	Alostérico	
47.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3-cyclohexyl-2-(furan-3-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-N-(phenylsulfonyl)-1H-indole-6-carboxamide	1BI	Val37 Leu392 Ala393 Ala395 Ala396 Ile424 His428 Phe429 Leu492 Gly493 Val494 Pro495 Trp500 Arg503	Alostérico	
48.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	(3S)-6-(2,5-difluorobenzyl)-3-methyl-N-(methylsulfonyl)-8-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-furo[2,3-e]indole-7-carboxamide	0C2	Phe193 Pro197 Arg200 Asn316 Asp319 Cys366 Ser367 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
49.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	6-[3-(pyridin-2-yl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-(2,4,6-trifluorobenzyl)quinazolin-4(1H)-one	1O0	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Ala486 Leu489 Val494 Pro495 Pro496 Leu497 Trp528	Alostérico	

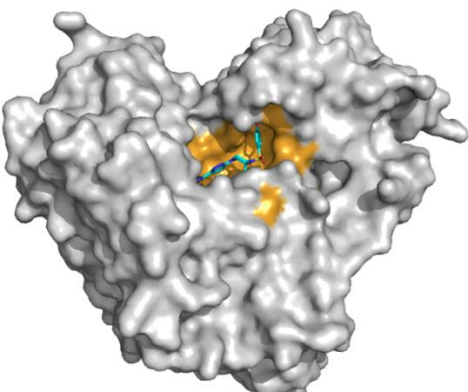
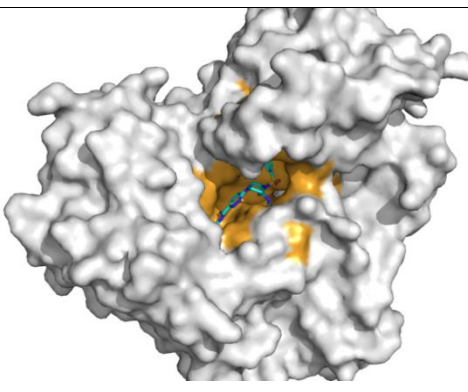
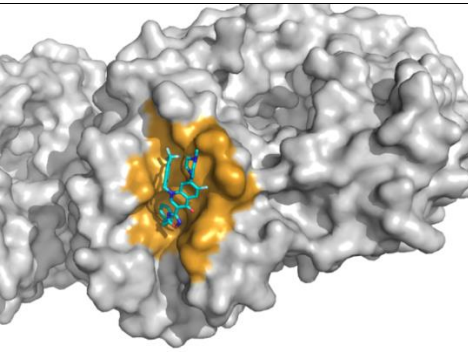
50.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3-[[4-oxo-1-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,4-dihydroquinazolin-6-yl]oxy]-2-(trifluoromethyl)benzamide	1NV	Thr418 Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Ala486 Leu489 Leu497 Pro496 Trp528	Alostérico	
51.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	1-(2,4-difluorobenzyl)-6-[[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy]quinazolin-4(1H)-one	1MB	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Ala486 Leu489 Leu497 Trp528	Alostérico	
52.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	2-[[trans-4-methylcyclohexyl]carbonyl]propan-2-ylamino}-5-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoic acid	1M9	Leu419 Arg422 Met423 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Ala486 Leu489 Leu497 Trp528	Alostérico	
53.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	3-{isopropyl[(trans-4-methylcyclohexyl)carbonyl]amino}-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	NN3	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Ala486 Leu489 Leu497 Trp528	Alostérico	

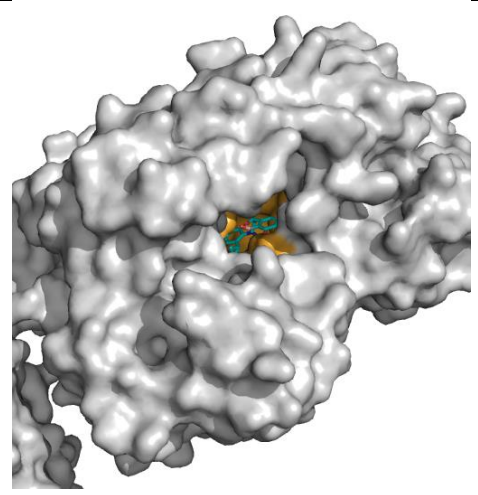
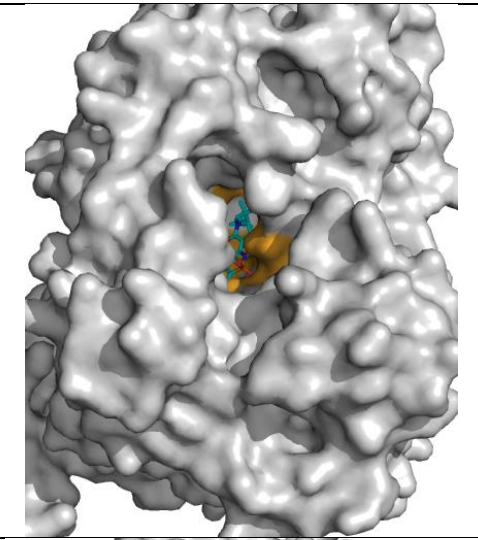
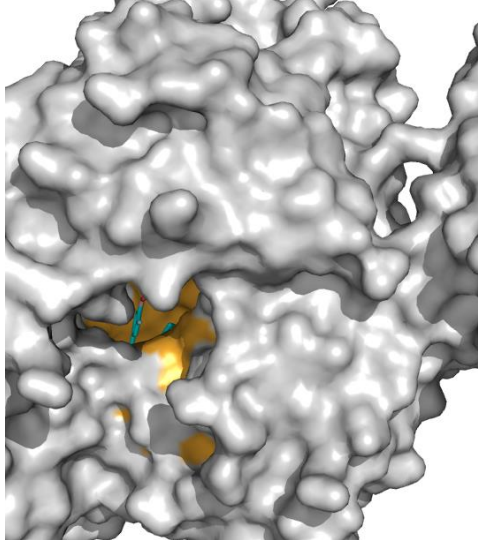
54.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	(4S,5R)-1-(4-tert-butylbenzoyl)-2-(2-methylpropyl)-4-pyrazin-2-yl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-L-proline	1O9	Pro197 Arg200 Cys366 Ser367 Ser368 Leu384 Arg386 Ser407 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449	Competitivo	
55.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	5-{4-[(4-methoxybenzoyl)amino]phenoxy}-2-[[trans-4-methylcyclohexyl)carbonyl](propan-2-yl)amino}benzoic acid	1ML	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Ala486 Leu489 Arg490 Val494 Pro495 Pro496 Leu497 Arg501 Trp528	Alostérico	
56.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	2-[[trans-4-methylcyclohexyl)carbonyl](propan-2-yl)amino}-5-phenoxybenzoic acid	1O6	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Val485 Leu489 Leu497 Trp528	Alostérico	
57.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	2-[[4-bromo-2-fluorophenyl)sulfonyl]amino}-5-phenoxybenzoic acid	1O3	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Leu489 Leu497 Trp528	Alostérico	

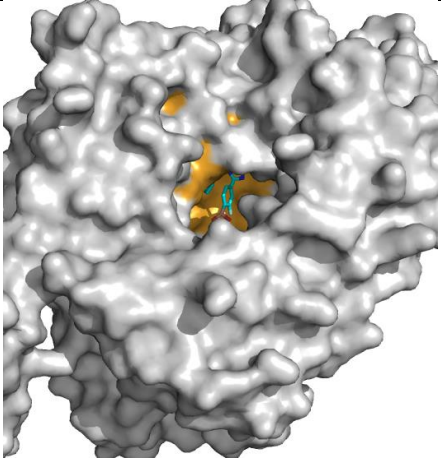
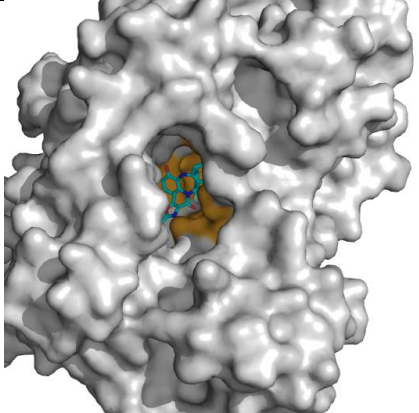
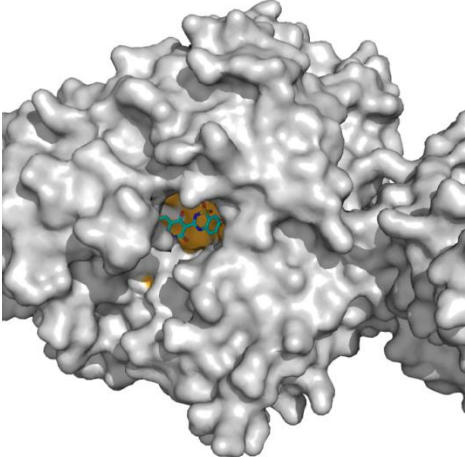
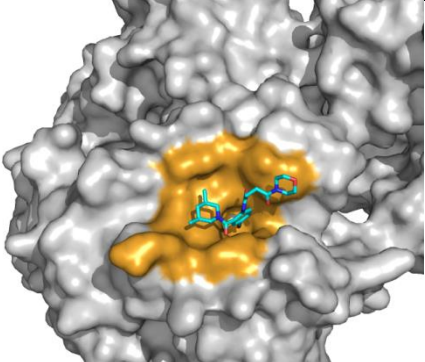
58.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	5-(4-carboxyphenoxy)-2-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]benzoic acid	IO1	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Arg490 Pro496 Leu497 Trp528	Alostérico	
59.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	(11R)-10-acetyl-11-(2,4-dichlorophenyl)-6-hydroxy-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-one	XND	Phe193 Arg200 Asn316 Asp319 Ser365 Cys366 Ser367 Ser368 Leu384 Arg386 Ser407 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
60.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	(11S)-11-[4-(benzyloxy)-2-fluorophenyl]-3,3-dimethyl-10-[(6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]-2,3,4,5,10,11-hexahydrothiopyrano[3,2-b][1,5]benzodiazepin-6-ol 1,1-dioxide	XNC	Glu143 Arg158 Phe193 Pro197 Arg200 Asn316 Asp319 Ser365 Cys366 Ser367 Ser368 Leu384 Arg386 Ser407 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ala450 Ser556	Competitivo	

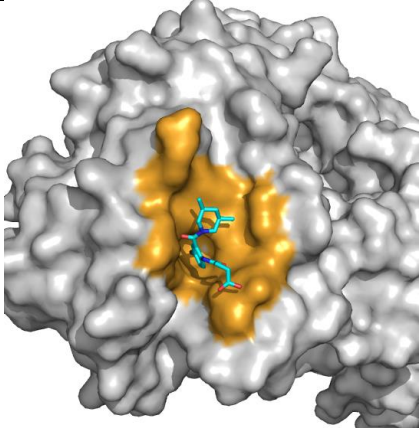
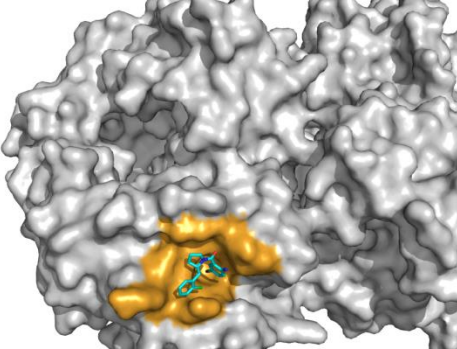
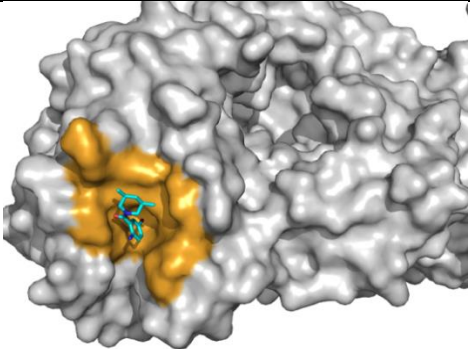
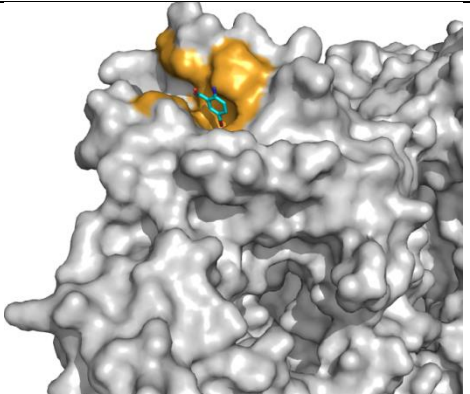


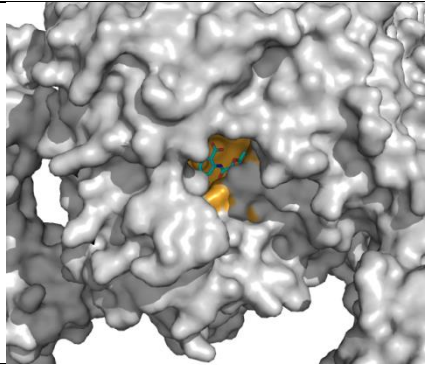
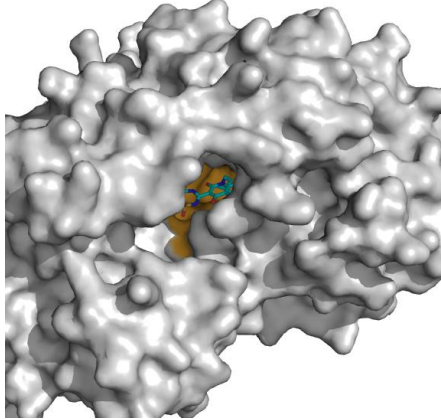
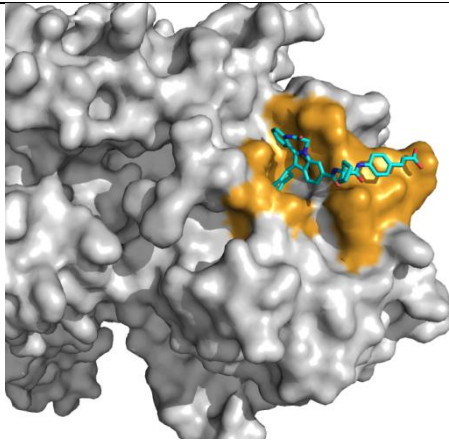
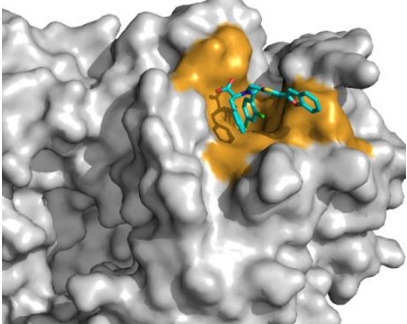
61.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	(11R)-10-acetyl-11-[4-(benzyloxy)-2-chlorophenyl]-6-hydroxy-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-one	XNZ	Phe193 Pro197 Arg200 Asn316 Asp319 Ser365 Cys366 Ser367 Ser368 Leu384 Arg386 Ser407 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448	Competitivo	
62.	Hepatitis C virus isolate HC-J4	(11S)-10-acetyl-11-[4-(benzyloxy)-3-chlorophenyl]-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-one	XNI	Pro197 Arg200 Asn316 Cys366 Ser367 Ser368 Leu384 Ser407 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
63.	Hepatitis C virus subtype 1a	GSK-2485852	IPV	Phe193 Ser196 Pro197 Arg200 Leu204 Leu314 Cys316 Asp319 Val321 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Asn369 Leu384 Met414 Phe415 Tyr448	Competitivo	
64.	Hepatitis C virus subtype 1a	(11S)-10-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]-11-{2-fluoro-4-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydrothiopyrano[3,2-b][1,5]benzodiazepin-6-ol 1,1-dioxide	IX6	Phe193 Arg200 Cys366 Ser367 Ser368 Arg386 Ser407 Gly410 Asn411 Met414 Phe415 Glu446 Ile447 Tyr448	Competitivo	

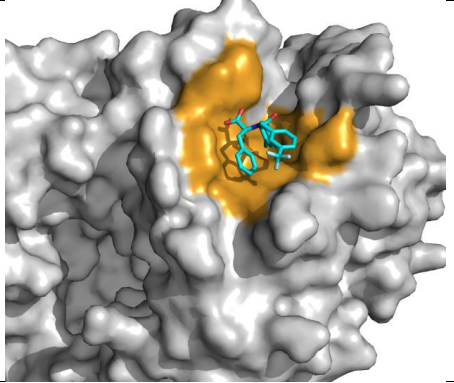
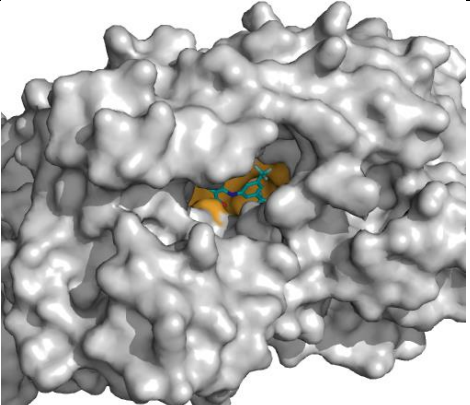
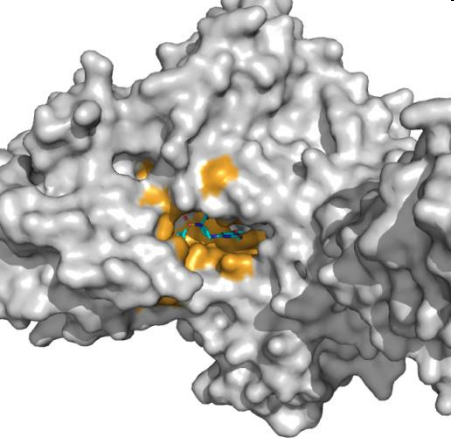
				Gly449 Ser556		
65.	Hepatitis C virus subtype 1a	N-cyclopropyl-6-[(3R)-3-[[4-(trifluoromethoxy)benzyl]carbamoyl]-4-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl]piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxamide	63F	Val179 Tyr191 Gly192 Phe193 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Ser288 Ser368 Leu384 Ile413 Met414 Phe415 Ile447 Tyr448 Ala450 Tyr452 Ile454 Ile462 Leu466 Leu547 Phe551 Tyr555	Competitivo	
66.	Hepatitis C virus subtype 1a	N-[(2S)-butan-2-yl]-6-[(3R)-3-[[4-(trifluoromethoxy)benzyl]carbamoyl]-4-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl]piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxamide	33F	Val179 Tyr191 Gly192 Phe193 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Ser288 Thr292 Ser368 Leu384 Ile413 Met414 Phe415 Ile447 Tyr448 Ala450 Tyr452 Ile454 Ile462 Leu466 Leu547 Phe551 Tyr555	Competitivo	
67.	Hepatitis C virus subtype 1b	3-(5-Benzyl-1,2,4-Oxadiazol-3-yl)-6-Fluoro-1-[2-Fluoro-4-(Trifluoromethyl)benzyl]-7-(4-Methylpiperazin-1-yl)quinolin-4(1h)-One	KLI	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ser478 Pro479 Ile482 Asn483 Val485 Ala486 Leu489 Leu497 Trp528	Alostérico	

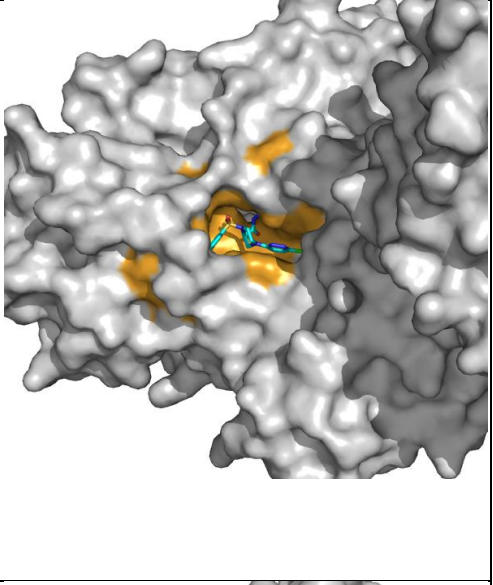
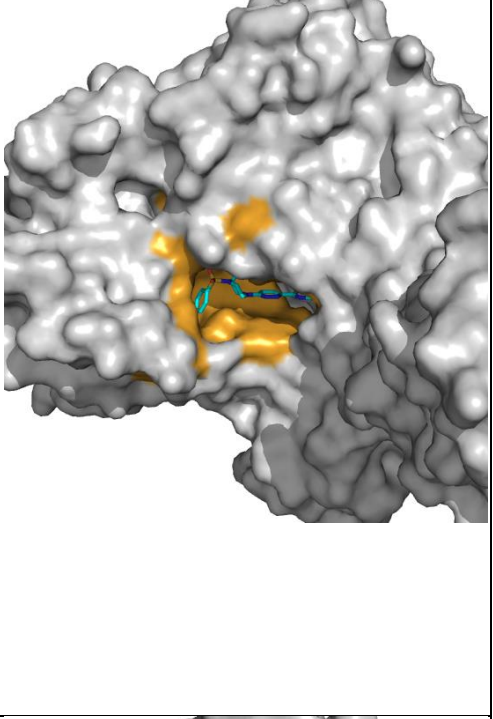
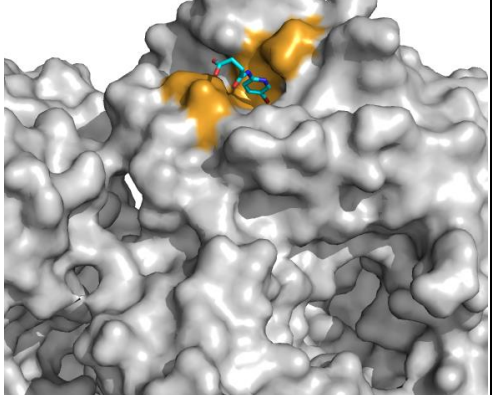
68.	Hepatitis C virus subtype 1b	5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-6-[[2-[(3R)-1-hydroxy-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-3-yl]ethyl](methylsulfonyl)amino]-N-methyl-1-benzofuran-3-carboxamide	690	Phe193 Pro197 Arg200 Leu204 Leu314 Tyr316 Asp319 Val321 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Leu384 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Tyr448	Competitivo	
69.	Hepatitis C virus subtype 1b	IDX375	0NQ	Pro197 Arg200 Ser288 Asn291 Tyr316 Gly317 Asp318 Asp319 Cys366 Ser368 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
70.	Hepatitis C virus subtype 1b	(4-((4S)-3-[5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(methylcarbamoyl)-1-benzofuran-6-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl)-2-fluorophenyl)boronic acid	K4J	Phe193 Pro197 Arg200 Leu204 Leu314 Val315 Asn316 Asp319 Leu320 Val321 Leu360 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Leu384 Met414 Tyr415 Tyr448 Gly449	Competitivo	

71.	Hepatitis C virus subtype 1b	(4-{1-[5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(methylcarbamoyl)-1-benzofuran-6-yl]-1H-1,2,4-triazol-5-yl}-2-fluorophenyl)boronic acid	K4M	Phe193 Arg200 Leu204 Leu314 Asn316 Asp319 Leu320 Val321 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Leu384 Met414 Tyr415 Tyr448 Gly449	Competitivo	
72.	Hepatitis C virus subtype 1b	(11S)-10-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]-11-{2-fluoro-4-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydrothiopyrano[3,2-b][1,5]benzodiazepin-6-ol 1,1-dioxide	IX6	Phe193 Arg200 Cys366 Ser367 Leu384 Ser407 Gly410 Asn411 Met414 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
73.	Hepatitis C virus subtype 1b	2-((3R)-3-[(3S)-1-(3-methylbutyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}oxy)acetamide	77Z	Phe193 Pro197 Arg200 Thr287 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Met414 Tyr415 Gln446 Tyr448 Ser556	Competitivo	
74.	Hepatitis C virus subtype 1b	N-(4-bromo-2-(((3R,5S)-3,5-dimethylpiperidin-1-yl)carbonyl)phenyl)-4-morpholin-4-yl-4-oxobutanamide	SX6	Leu419 Arg422 Met423 Tyr447 Leu474 His475 Ser476 Ile482 Leu497 Arg498 Arg501 Trp528	Alostérico	

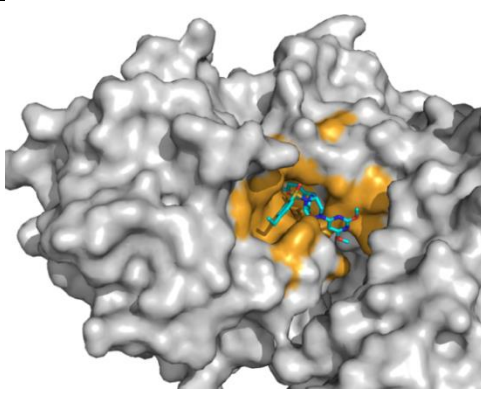
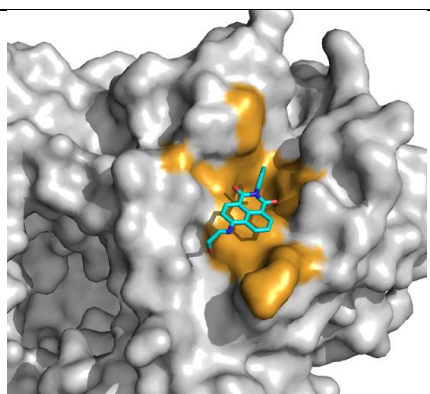
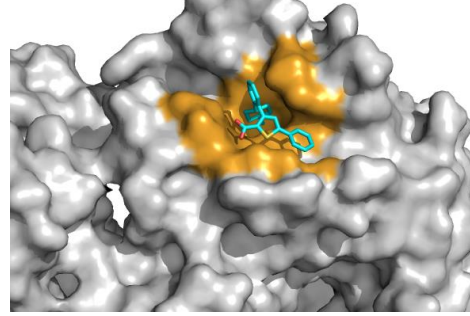
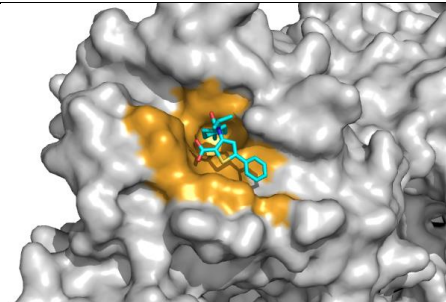
75.	Hepatitis C virus subtype 1b	4-[(4-bromo-2- {[(3R,5S)-3,5- dimethylpiperidin -1- yl]carbonyl}phen yl)amino]-4- oxobutanoic acid	SX5	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Leu497 Arg498 Arg501 Trp528	Alostérico	
76.	Hepatitis C virus subtype 1b	4-bromo-2- {[(2R)-2-(2- chlorobenzyl)pyrr olidin-1- yl]carbonyl}anilin e	SX4	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Leu497 Arg498 Arg501 Trp528	Alostérico	
77.	Hepatitis C virus subtype 1b	4-bromo-2- {[(3R,5S)-3,5- dimethylpiperidin -1- yl]carbonyl}anilin e	SX3	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Leu497 Arg498 Arg501 Trp528	Alostérico	
78.	Hepatitis C virus subtype 1b	2-amino-5- bromobenzoic acid	SX1	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Arg501 Trp528 Lys533	Alostérico	

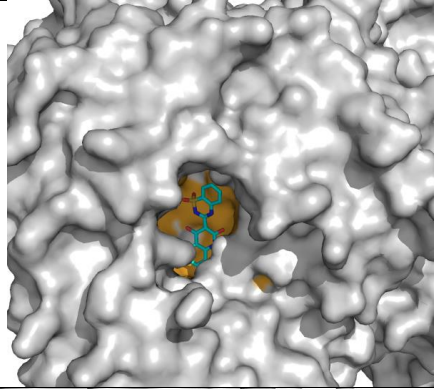
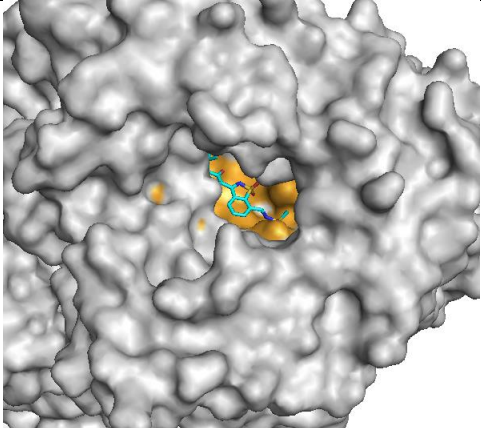
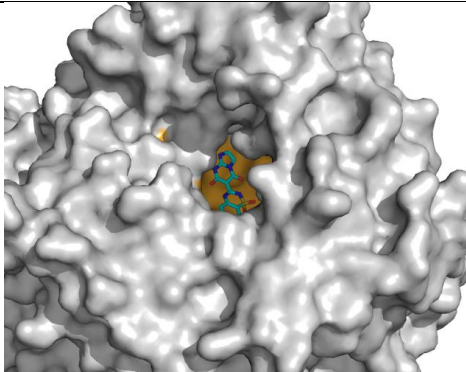
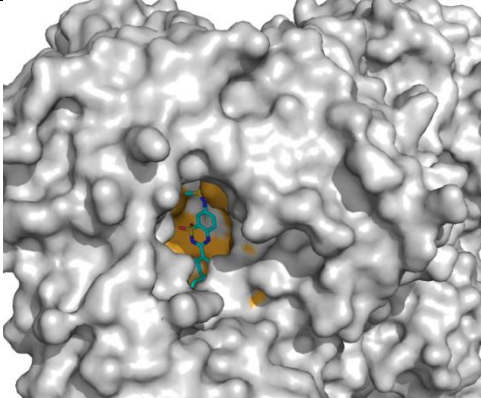
79.	Hepatitis C virus subtype 1b	2-[[4-chlorophenoxy)acetyl]amino]benzoic acid	617	Tyr195 Arg200 Cys366 Leu384 Arg386 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448	Competitivo	
80.	Hepatitis C virus subtype 1b	3-(1,1-Dioxo-2H-(1,2,4)-benzothiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2(1H)-quinolinone	888	Phe193 Pro197 Arg200 Asn316 Asp318 Asp319 Cys366 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
81.	Hepatitis C virus subtype 1b	(2E)-3-(4-[[1-[[13-cyclohexyl-6-oxo-6,7-dihydro-5h-indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-10-yl)carbonyl]amino]cyclopentyl)carbonyl]amino]phenyl)prop-2-enoic acid	23E	Leu392 Ala395 Ala396 Thr399 Leu425 His428 Phe429 Leu492 Gly493 Val494 Pro495 Pro496 Arg498 Val499 Arg503	Alostérico	
82.	Hepatitis C virus subtype 1b	(2s)-2-[(5-benzofuran-2-ylthiophen-2-ylmethyl)-(2,4-dichlorobenzoyl)-amino]-3-phenylpropionic acid	154	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Leu497 Arg501 Arg505 Trp528	Alostérico	

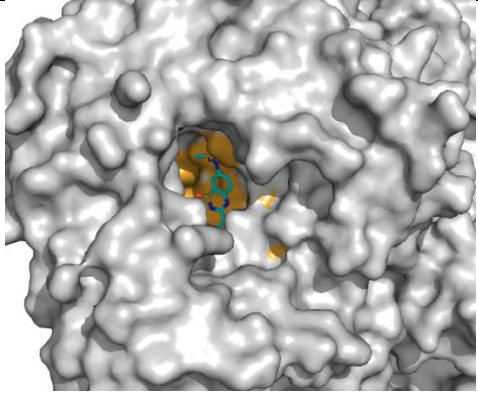
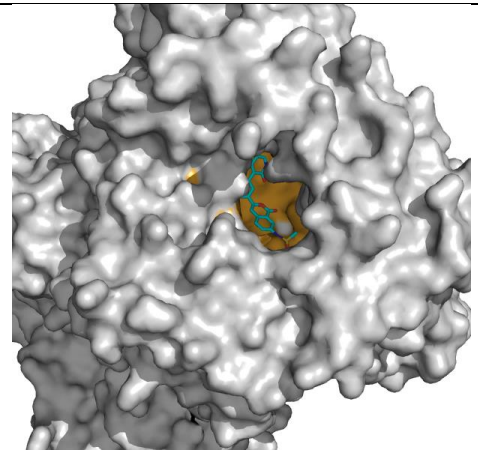
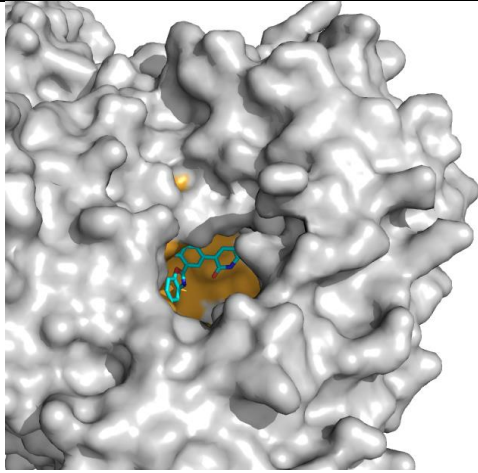
83.	Hepatitis C virus subtype 1b	(2s)-2-[(2,4-dichlorobenzoyl)-(3-trifluoromethylbenzyl)-amino]-3-phenyl-propionic acid	153	Leu419 Arg422 Met423 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Leu497 Arg501 Trp528	Alostérico	
84.	Hepatitis C virus subtype 1b	(2r,3r)-3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-cyano-3-thioxopropanamide	221	Phe193 Arg200 Asn316 Gly317 Asp318 Asp319 Cys366 Ser368 Leu384 Arg386 Met414 Tyr415 Tyr448 Ser556	Competitivo	
85.	*Hepatitis C virus subtype 1b	(2R)-4-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-1-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl]piperazine-2-carboxamide	26F	Gly192 Phe193 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Ser288 Cys366 Ser368 Leu384 Ile413 Met414 Tyr415 Ile447 Tyr448 Gly449 Ala450 Tyr452 Ile454 Ile462 Leu466 Leu547 Trp550 Tyr555 Ser556	Competitivo	

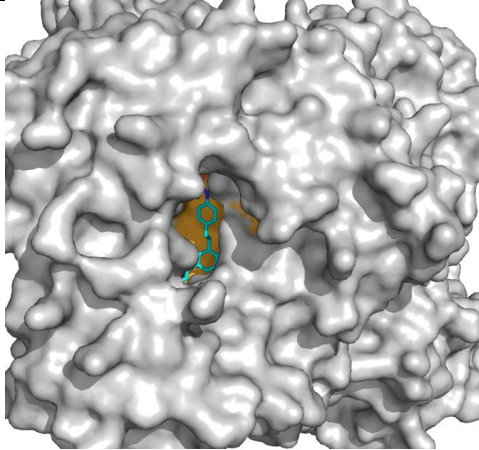
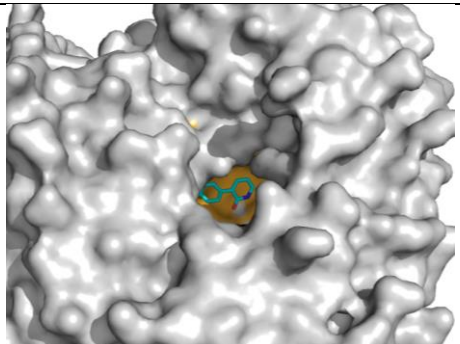
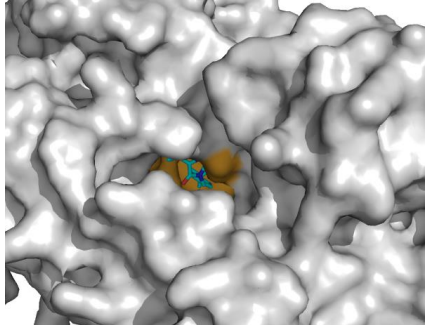
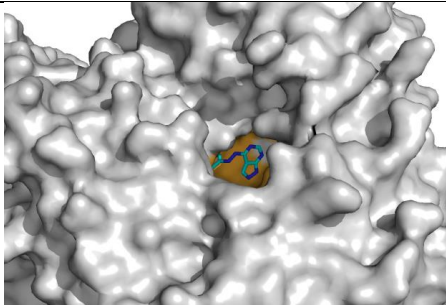
86.	Hepatitis C virus subtype 1b	( (2R)-4-(6-chloropyridazin-3-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-1-{{4-(trifluoromethoxy)phenyl}sulfonyl}piperazine-2-carboxamide	46F	Tyr191 Gly192 Phe193 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Ser368 Leu384 Ile413 Met414 Ile447 Tyr448 Ala450 Tyr452 Tyr555 Ile454 Ile462 Leu466 Leu547 Trp550	Competitivo	
87.	Hepatitis C virus subtype 1b	N-cyclopropyl-6-[(3R)-3-{{4-(trifluoromethoxy)benzyl}carbamoyl}-4-{{4-(trifluoromethoxy)phenyl}sulfonyl}piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxamide	63F	Val179 Tyr191 Phe193 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Ser288 Cys289 Cys316 Ser368 Leu384 Ile413 Met414 Tyr415 Ile447 Tyr448 Gly449 Ala450 Tyr452 Ile454 Ile462 Leu466 Leu547 Trp550 Tyr555	Competitivo	
88.	Hepatitis C virus subtype 1b	4-[(5-bromopyridin-2-yl)amino]-4-oxobutanoic acid	SX2	Arg422 Leu474 His475 Ser476 Arg501 Trp528	Alostérico	

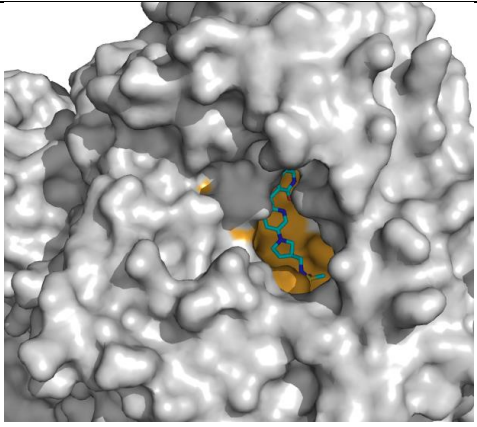
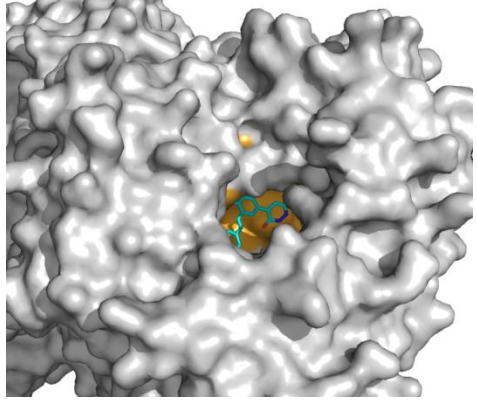
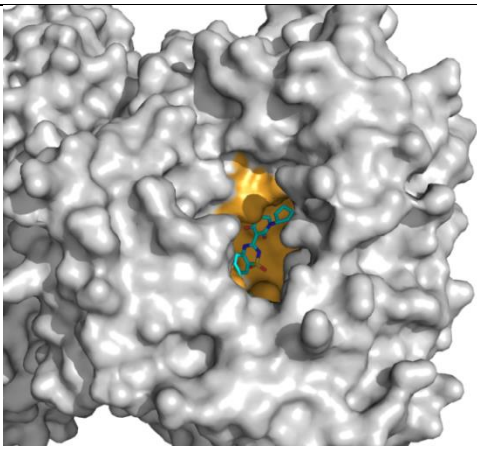


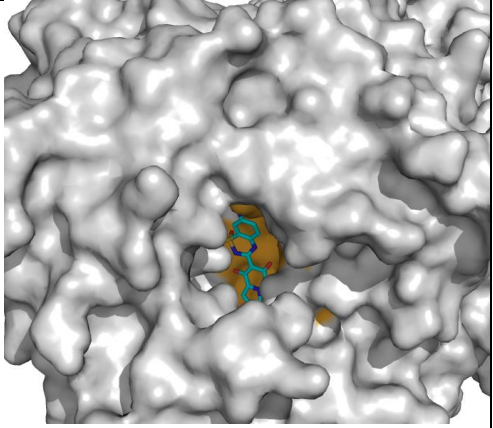
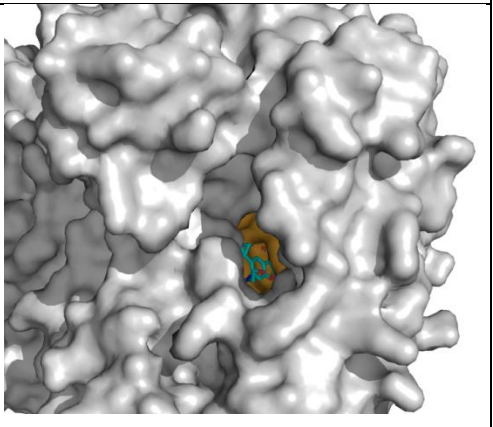
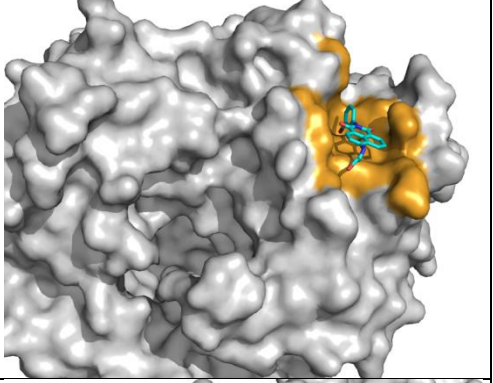
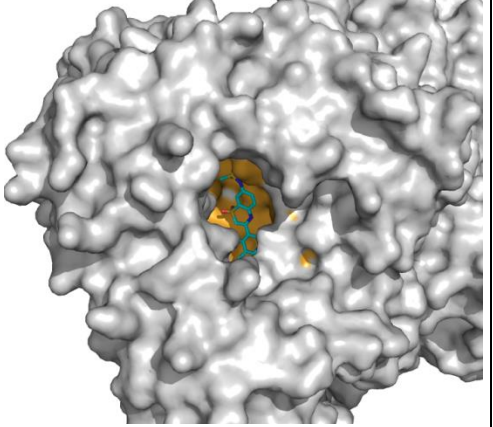
89.	Hepatitis C virus subtype 1b	(2R)-4-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)-1-[(4-ethylphenyl)sulfonyl]-N-(4-methoxybenzyl)pi perazine-2-carboxamide	26S	Tyr191 Gly192 Phe193 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Ser288 Cys366 Ser368 Leu384 Ile413 Met414 Ile447 Tyr448 Gly449 Tyr452 Ile462 Leu466	Competitivo	
90.	Hepatitis C virus isolate HC-J8	2-(3-bromophenyl)-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-1h-benzo[de]isoquinoline-1,3(2h)-dione	VGI	Ile419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Tyr477 Leu497 Arg498 Trp528	Alostérico	
91.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3-[2-(trans-4-methylcyclohexyl)phenyl]-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	HJZ	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Ala486 Leu497 Arg501 Trp528	Alostérico	
92.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3-{isopropyl[(trans-4-methylcyclohexyl)carbonyl]amino}-5-phenylthiophene-2-carboxylic acid	NN3	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Ala486 Trp528	Alostérico	

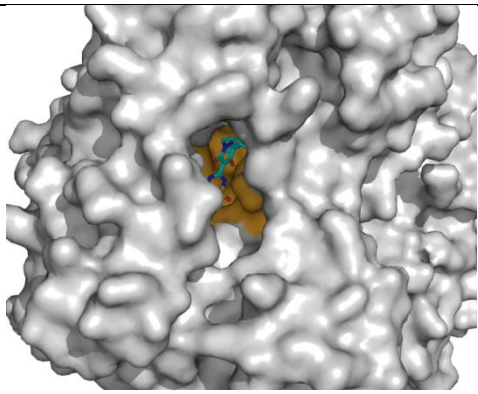
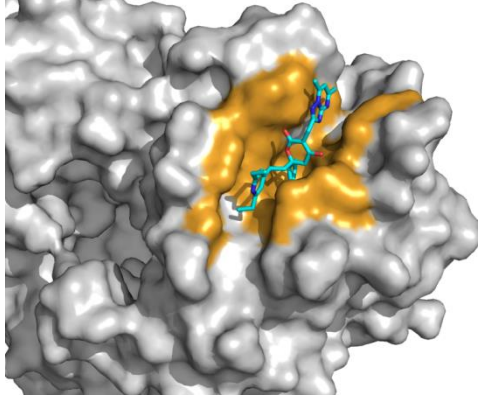
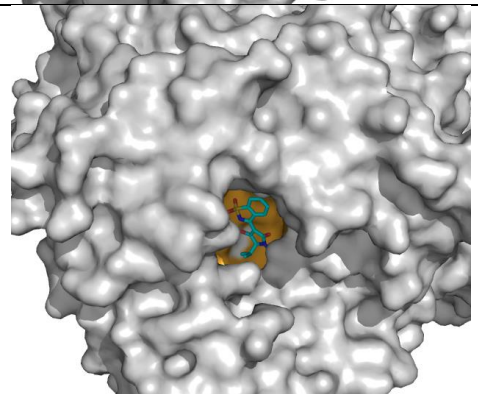
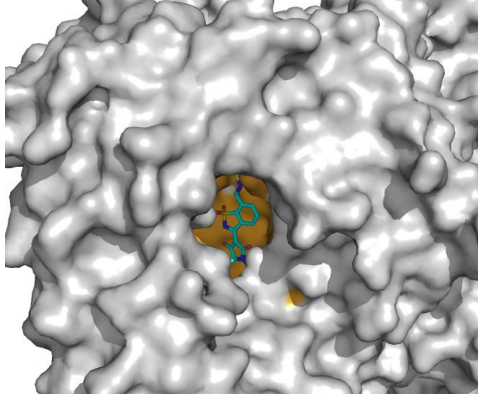
93.	Hepatitis C virus (isolate BK)	1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxido-2h-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxyquinolin-2(1h)-one	NN2	Phe193 Arg200 Asn316 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
94.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-({3-[(5S)-5-tert-butyl-1-(3-chloro-4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1,1-dioxido-1,2-benzis othiazol-7-yl}methyl)methanesulfonamide	4MS	Phe193 Ser196 Pro197 Arg200 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
95.	Hepatitis C virus (isolate BK)	(1,1-dioxo-2H-[1,2,4]benzothiazin-3-yl)azol[1,5-a]pyrimidine	B5P	Phe193 Pro197 Thr287 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
96.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{3-[(6S)-6-ethyl-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	B80	Ser196 Pro197 Arg200 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Met414 Tyr415 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	

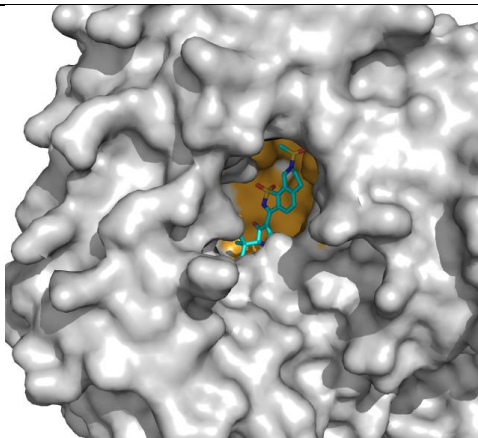
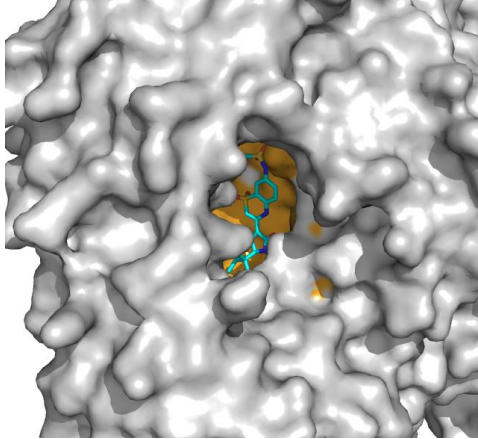
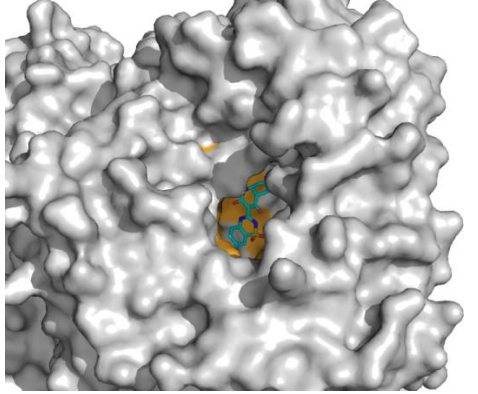
97.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{3-[5-hydroxy-2-(3-methylbutyl)-3-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-2,3-dihydropyridazin-4-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	N35	Phe193 Arg200 Ser288 Asn291 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Gly554 Ser556	Competitivo	
98.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{2-[3-tert-butyl-2-methoxy-5-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl]-1,3-benzoxazol-5-yl}methanesulfonamide	2AY	Phe193 Pro197 Arg200 Thr287 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
99.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{2-[3-tert-butyl-2-methoxy-5-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl]-1,3-benzoxazol-5-yl}methanesulfonamide	28R	Phe193 Pro197 Arg200 Thr287 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Asp319 Cys366 Ser368 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Ser556	Competitivo	

100.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-(4-{2-[3-tert-butyl-2-methoxy-5-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl]ethyl}phenyl)methanesulfonamide	28Q	Phe193 Arg200 Thr287 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp319 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Ser556	Competitivo	
101.	Hepatitis C virus (isolate BK)	3-(3-tert-butylphenyl)pyridin-2(1H)-one	1ER	Arg200 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Tyr448	Competitivo	
102.	Hepatitis C virus (isolate BK)	(5S)-3-(4-tert-butylbenzyl)-5-(propan-2-yl)imidazolidine-2,4-dione	1EP	Pro197 Arg200 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448	Competitivo	
103.	Hepatitis C virus (isolate BK)	4-(2-phenylhydrazinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine	12R	Arg200 Cys366 Leu384 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448	Competitivo	

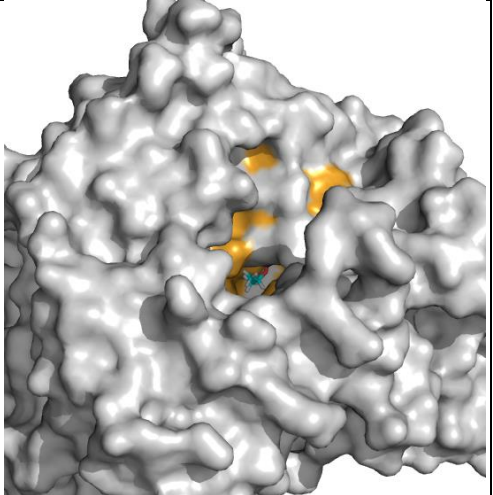
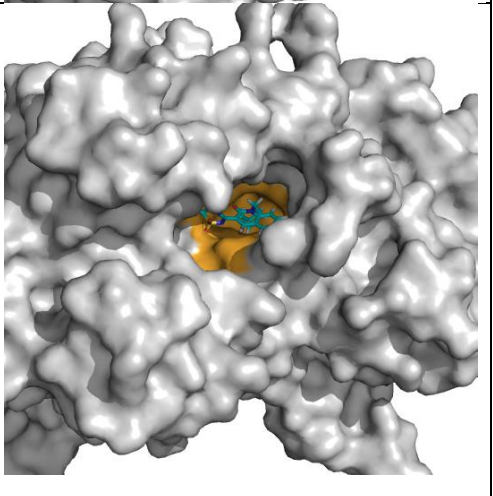
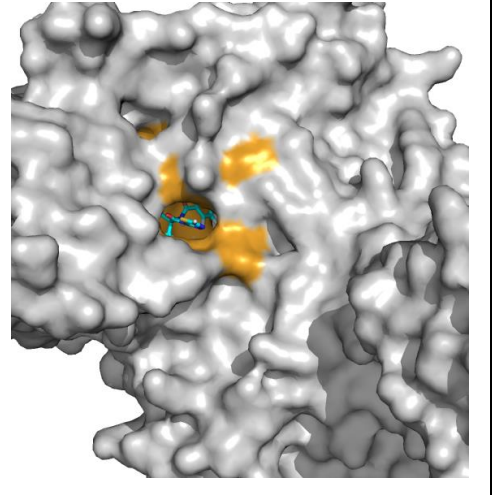
104.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-((3S)-1-[6-tert-butyl-5-methoxy-8-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)quinolin-3-yl]pyrrolidin-3-yl)methyl)methanesulfonamide	28M	Phe193 Arg200 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Ser556	Competitivo	
105.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-(4-((E)-2-[3-tert-butyl-2-methoxy-5-(3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)phenyl]ethenyl)phenyl)methanesulfonamide	28V	Phe193 Arg200 Thr287 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Asp319 Cys366 Ser368 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Ser556	Competitivo	
106.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{3-[(5R)-1-cyclopentyl-4-hydroxy-5-methyl-5-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	B42	Phe193 Arg200 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser367 Leu384 Arg386 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	

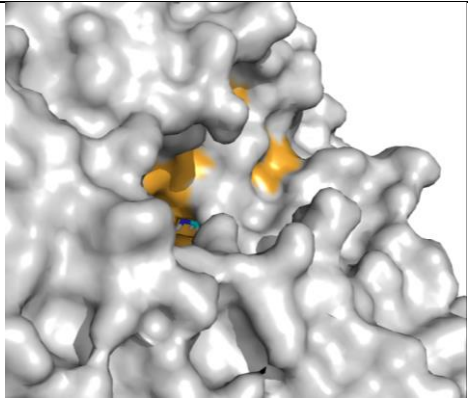
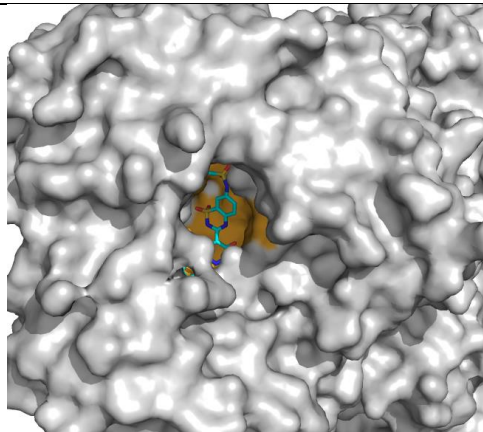
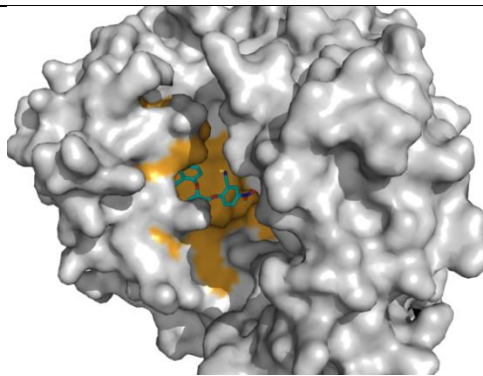
107.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrrolo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiazin-7-yl}methanesulfonamide	3MS	Phe193 Pro197 Arg200 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Asn411 Met414 Tyr415 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
108.	Hepatitis C virus (isolate BK)	5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-6-(2-hydroxyethyl)(methylsulfonyl)amino]-N-methyl-1-benzofuran-3-carboxamide	79Z	Phe193 Arg200 Leu204 Leu314 Asn316 Asp319 Val321 Leu360 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Leu384 Met414 Tyr415 Tyr448	Competitivo	
109.	Hepatitis C virus (isolate BK)	2-(3-bromophenyl)-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-1h-benzo[de]isoquinoline-1,3(2h)-dione	VGI	Leu419 Arg422 Met423 Leu474 His475 Tyr477 Ile482 Ala486 Leu497 Arg498 Arg501 Trp528	Alostérico	
110.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{3-[6-fluoro-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxido-4H-1,4-benzothiazin-7-yl}methanesulfonamide	T18	Phe193 Pro197 Arg200 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449	Competitivo	

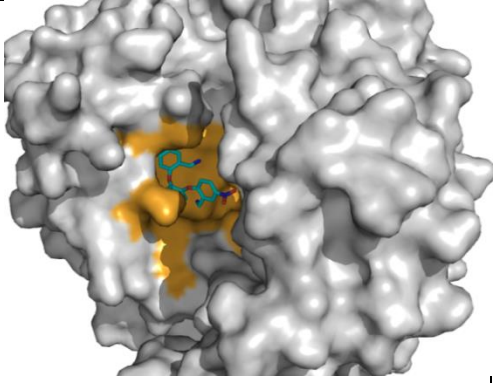
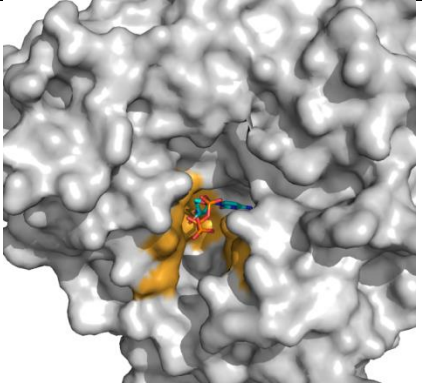
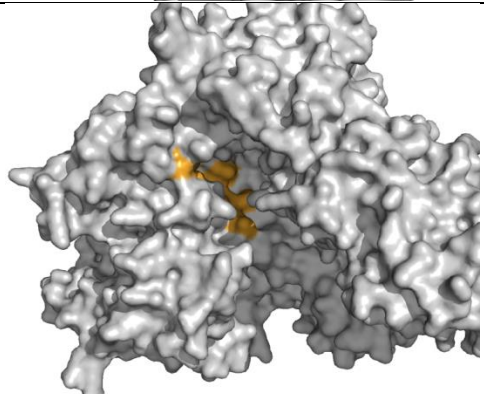
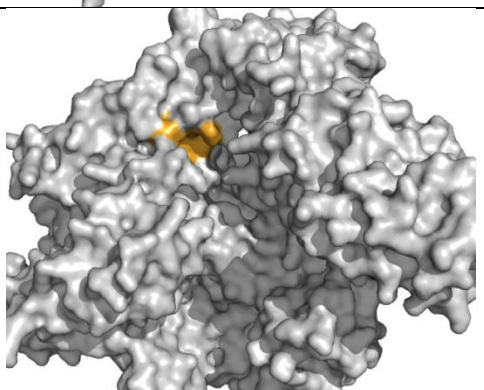
				Ser556		
111.	Hepatitis C virus (isolate BK)	5-hydroxy-4-(7-methoxy-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiazin-3-yl)-2-(3-methylbutyl)-6-phenylpyridazin-3(2H)-one	2PD	Phe193 Ser196 Pro197 Arg200 Asn316 Gly317 Asp318 Asp319 Cys366 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
112.	Hepatitis C virus (isolate BK)	(6S)-6-Cyclopentyl-6-[2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl]-3-[(5,7-dimethyl-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ium-2-yl)methyl]-4-hydroxy-3H-pyran-2-one	AG0	Leu419 Arg422 Met423 Ser473 His475 Ser476 Tyr477 Ile482 Ala486 Leu497 Arg501 Trp528 Lys533	Alostérico	
113.	Hepatitis C virus (isolate BK)	(5S)-1-benzyl-3-(1,1-dioxido-1,2-benzisothiazol-3-yl)-4-hydroxy-5-(1-methylethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	B34	Phe193 Arg200 Asn316 Cys366 Gly410 Met414 Tyr415 Gln446 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
114.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-({3-[(5S)-5-tert-butyl-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1,1-dioxido-1,2-benzisothiazol-7-yl}methyl)methanesulfonamide	H5U	Phe193 Pro197 Arg200 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449	Competitivo	

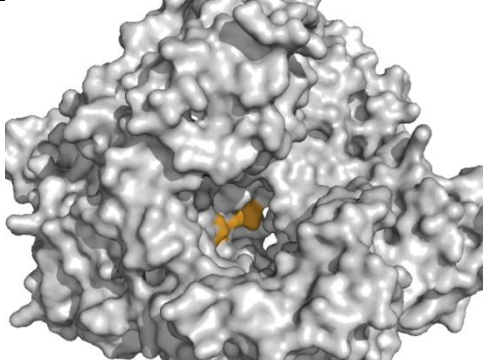
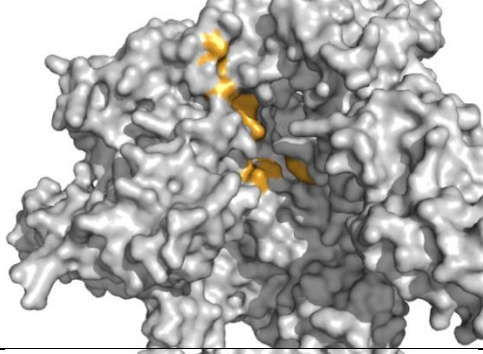
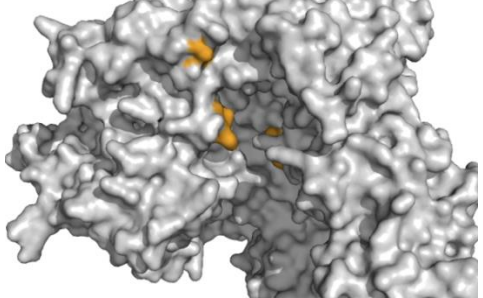
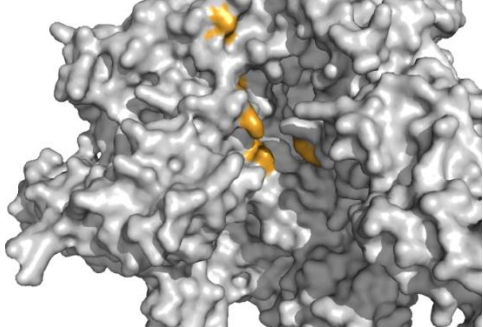
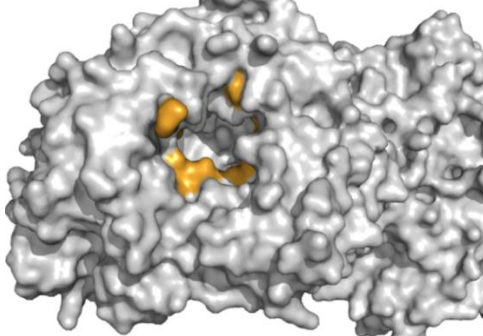
				Ser556		
115.	Hepatitis C virus (isolate BK)	(5S)-5-tert-butyl-1-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-4-hydroxy-3-[8-(methylsulfonyl)-1,1-dioxido-6,7,8,9-tetrahydroisothiazolo[4,5-h]isoquinolin-3-yl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	H5S	Phe193 Pro197 Arg200 Thr287 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Leu384 Asn411 Met414 Tyr415 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
116.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{3-[(5S)-5-(1,1-dimethylpropyl)-1-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1,1-dioxido-4H-1,4-benzothiazin-7-yl}methanesulfonamide	H59	Phe193 Pro197 Arg200 Thr287 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
117.	Hepatitis C virus (isolate BK)	N-{3-[(4ar,7as)-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,4a,5,6,7,7a-hexahydro-1H-cyclopenta[b]pyridin-3-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	YAK	Ser196 Pro197 Arg200 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Cys366 Ser368 Leu384 Met414 Tyr415 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	

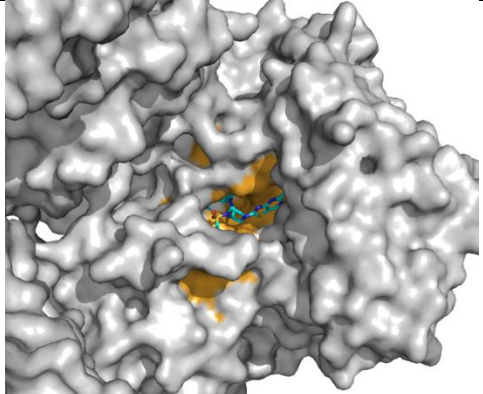
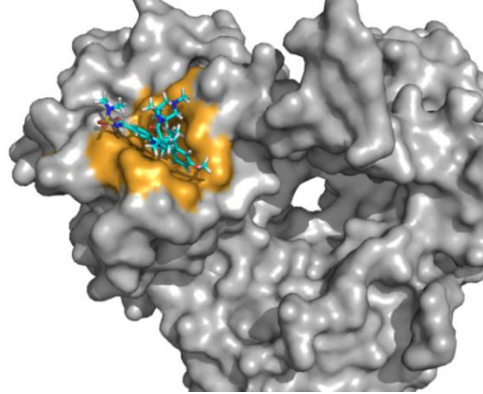
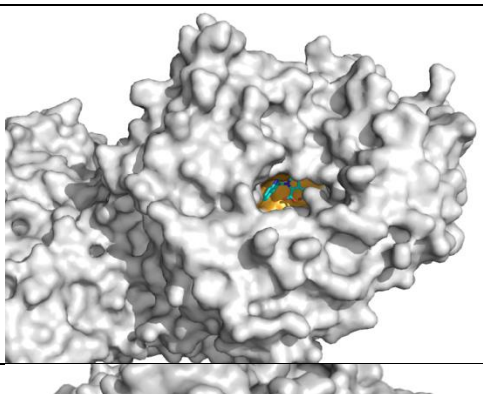
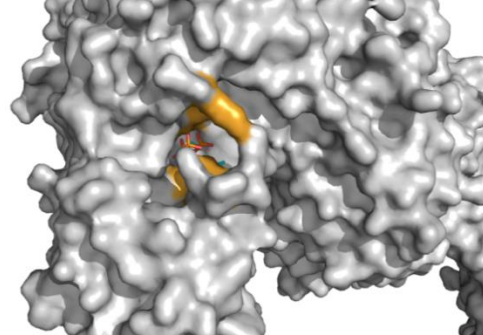


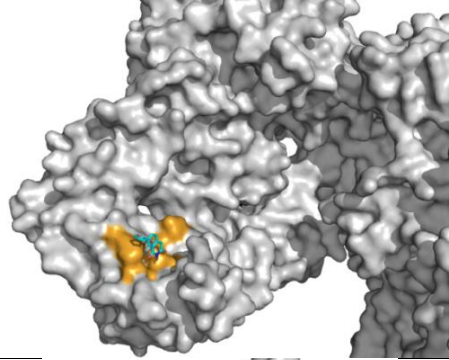
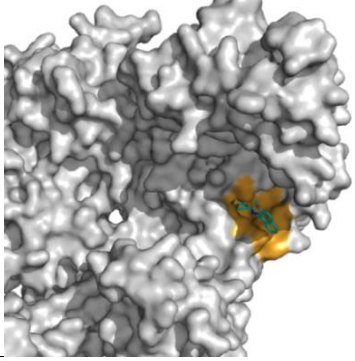
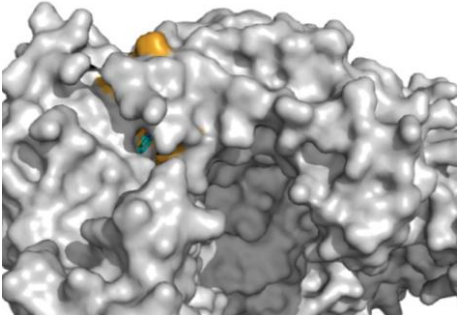
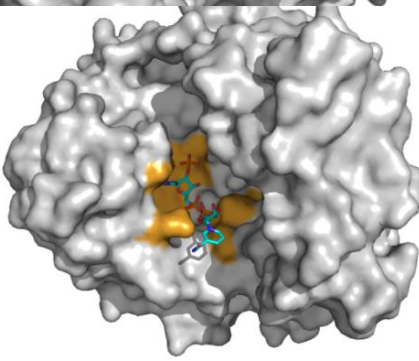
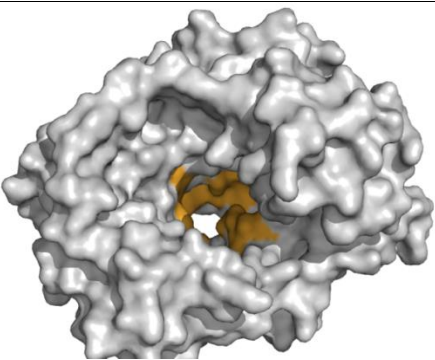
118.	Hepatitis C virus (isolate Con1)	2-(4-fluorophenyl)-n-methyl-6-[(methylsulfonyl)amino]-5-(propan-2-yloxy)-1-benzofuran-3-carboxamide	2N5	Phe193 Pro197 Arg200 Leu204 Leu314 Cys316 Asp319 Leu320 Val321 Ile363 Ser365 Ser368 Asn369 Leu384 Met414 Tyr415 Tyr448	Competitivo	
119.	Hepatitis C virus (isolate Con1)	2-((3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1lambda~6~,2,4-benzothiadiazin-7-yl}oxy)acetamide	8XV	Phe193 Pro197 Arg200 Thr287 Asn291 Cys316 Gly317 Asp318 Asp319 Cys366 Ser368 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
120.	***Hepatitis C virus (isolate Con1)	2-(4-fluorophenyl)-n-methyl-5-[3-({2-methyl-1-oxo-1-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]propan-2-yl}carbonyl)phenyl]-1-benzofuran-3-carboxamide	8XM	Phe193 Tyr195 Ser196 Pro197 Arg200 Leu204 Leu314 Asn316 Asp319 Leu320 Val321 Leu360 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Asn369 Leu384 Ile413 Met414 Ile447 Tyr448 Tyr452 Trp550 Val552	Competitivo	

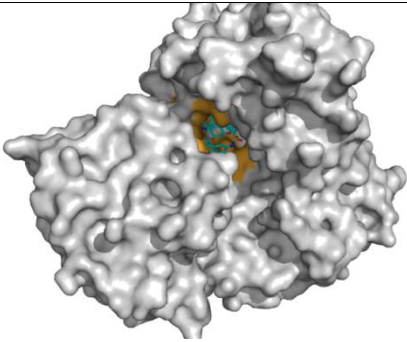
121.	Hepatitis C virus JFH-1	5-[3-(tert-butylcarbamoyl)phenyl]-6-(ethylamino)-2-(4-fluorophenyl)-N-methylfuro[2,3-b]pyridine-3-carboxamide	7NG	Phe193 Tyr195 Pro197 Arg200 Leu204 Leu314 Val315 Cys316 Asp319 Leu320 Val321 Leu360 Ile363 Ser365 Cys366 Ser368 Asn369 Leu384 Ile413 Gln414 Tyr415 Met447 Tyr448 Tyr452 Leu466 Phe551 Trp550	Competitivo	
122.	Hepatitis C virus	N-{3-[5-hydroxy-2-(3-methylbutyl)-3-oxo-6-thiophen-2-yl-2,3-dihydropyridazin-4-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	N3H	Phe193 Pro197 Arg200 Ser288 Asn291 Asn316 Gly317 Asp318 Asp319 Cys366 Leu384 Gly410 Asn411 Met414 Tyr415 Gln446 Ile447 Tyr448 Gly449 Ser556	Competitivo	
123.	Coxsackievirus B3	2,2'-[(4-fluorobenzene-1,2-diyl)bis(oxy)]bis(5-nitrobenzonitrile)	45Z	Leu107 Leu110 Asp111 Thr114 Lys127 Arg188 Tyr195 His199 Val210 Gly290 Cys291 Ser292 Gly293 Thr294 Ser295 Ile296 Tyr327	Competitivo	

124.	Coxsackievirus B3	2,2'-[(4-chlorobenzene-1,2-diyl)bis(oxy)]bis(5-nitrobenzonitrile)	IFS	Leu107 Glu108 Leu110 Asp111 Ser184 Arg188 Tyr195 His199 Val210 Gly290 Cys291 Ser292 Gly293 Thr294 Ser295 Ile296 Tyr327	Competitivo	
125.	Norwalk virus	2'-amino-2'-deoxy-cytidine-5'-triphosphate	CSG	Lys166 Lys174 Arg182 Tyr243 Ser244 Arg245 Trp246 Asp247 Ser300 Thr305 Asn309 Asp343	Competitivo	
126.	RNA polymerase SARS CoV-2	Ribavirin	RBV	Trp 508 Tyr 510 Lys 512 Cys 513 Asp 514 Asn 582 Asp 651 Ala 653 Trp 691	Competitivo	
127.		Tenofovir	TFO	Trp 508 Asp 652 Ala 653 Trp 691 Glu 702	Competitivo	

128.		Sofosbuvir	PSI	Trp 508 Tyr 510 Lys 512 Asp 651 Ala 653 Trp 691	Competitivo	
129.		Guanosine, 2'-C-methyl-, 5'-(2-((3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-oxopropyl)thio)ethyl N-(phenylmethyl)phosphoramidate)	IDX-184	Arg 444 Lys 512 Asp 514 Asp 651 Asp 652 Ala 653 Trp 691 Glu 702	Competitivo	
130.		Setrobuvir	STB	Arg 444 Asp 509 Ala 653 Lys 689 Glu 702	Competitivo	
131.		N-{3-[(4ar,7as)-1-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,4a,5,6,7,7a-hexahydro-1H-cyclopenta[b]pyridin-3-yl]-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl}methanesulfonamide	YAK	Trp 444 Lys 512 Ala 653 Lys 689 Glu 702	Competitivo	
132.	RNA polymerase Hepatitis C virus	Sofosbuvir	PSI	Arg 48 Ser 96 Phe149 Ile 160 Tyr 162 Arg 168 Lys 172 Asp 220 Asp 225 Ser 282 Asn 291 Asp 319 Ser 367 Arg 386 Arg 394	Competitivo	

133.	RNA polymerase Hepatitis C virus	(2R)-4-(5-cyclopropyl[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)benzyl]-1-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]piperazine-2-carboxamide	JT1	Val 179 Tyr 191 Phe 193 Tyr 195 Ser 288 Asn 316 Ile 413 Met 414 Ile 447 Tyr 448 Tyr 452 Ile 454 Ile 462 Leu 466	Competitivo	
134.	RNA polymerase Hepatitis C virus	(1aR,12bS)-8-cyclohexyl-N-(dimethylsulfonyl)-11-methoxy-1a-[[[(1R,5S)-3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydrocyclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepine-5-carboxamide	2N7	Leu 392 Ala 393 Ala 395 Ala 396 Thr 399 Ile 424 Leu 425 His 428 Phe 429 Leu 492 Gly 493 Val 494 Pro 495 Trp 500 Arg 503	Alostérico	
135.	RNA polymerase Hepatitis C virus	1-[(2-chloroquinolin-3-yl)methyl]-6-fluoro-5-methyl-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-1H-indole-2-carboxylic acid	2F3	Phe 193 Asn 316 Cys 366 Met 414 Ile 447 Tyr 448 Gly 449	Competitivo	
136.	HIV-Reverse transcriptasa	Tenofivir (Thymidine-5'-triphosphate)	TTP	Lys 65 Arg 72 Asp 110 Gln 151 Asp 185 Lys 219	Alostérico	

137.	HIV-1 reverse transcriptase (RT)	7-(furan-2-yl)-2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-dione	Y55	Thr 139 Pro 140 Pro 150 Asp 443 Glu 478 Asp 498 Gln 500 His 539 Asp 549	Alostérico	
138.		(E)-3,4-Dihydroxy-N'-[(2-Methoxynaphthalen-1-yl)methylene]benzohydrazide	K05	Val 108 Asp 186 Leu 187 Tyr 188 Lys 223 Pro 226 Phe 227 Leu 228 Trp 229	Alostérico	
139.	HIV type 1 reverse transcriptase (HIV-1 RT)	{3-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-benzyl]-3H-benzothiazol-2-one	CP9	Leu 100 Val 106 Tyr 188 Trp 229 Leu 234 Pro 236 Tyr 318	Alostérico	
140.	Enterovirus D68 RNA-dependent RNA polymerase	NADPH Dihydro-nicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate	NDP	Glu 104 Leu 106 Asp 107 Val 206 Gly 207 Ser 284 Gly 285 Ser 286 Ser 287 Gly 288 Thr 289 Tyr 322	Competitivo	
141.	Coxsackievirus B3 (strain Nancy)	Favipiravir ([[(2~{R}),3~{S}],4~{R},5~{R})-5-(3-aminocarbonyl-5-fluoranyl-2-oxidanylidene-pyrazin-1-yl)-3,4-bis(oxidanyl)oxolan-2-yl]methoxy-oxidanyl-phosphoryl]phosphonohydrogen phosphate)	GE6	Lys159 Glu161 Lys170 Arg174 Asp233 Tyr234 Gly236 Tyr237 Asp238 Ala239 Asp329 Ile354 Pro357 Lys360 Ala372 Thr373 Leu375	Competitivo	

				Lys376		
142.	Dengue Virus Serotype 3 RNA-Dependent RNA Polymerase	5-[[4-chlorophenyl)sulfonylamino]-2-methyl-1-benzofuran-3-carboxylic acid	VWS	Phe 398 Lys 401 Asn 405 Val 411 Phe 412 Thr 413 Phe 485 Asn 492 Val 603 Gly 604 Thr 605 Tyr 606 Trp 795 Ile 797	Competitivo	

**Anexo 5.** Lista de resultados de docking en el sitio activo según su puntuación.

N°	Ligando	Score	S(PLP)	S(hbond)	S(cho)	S(metal)	DE(clip)	DE(tors)	S(prot ein)	intcor	RMS(heavy)	time
1.	MMV1804226	98.61	-98.11	2.14	0.00	0.00	24.72	3.38	3.51	28.63	12.920	77.000
2.	23E	90.54	-95.67	1.00	0.00	0.00	2.25	1.76	4.38	1.95	11.566	73.000
3.	MMV637572	87.49	-83.77	2.80	0.00	0.00	0.00	3.10	2.26	3.78	6.305	87.000
4.	20V	87.16	-47.03	5.36	0.00	4.94	0.00	3.70	3.12	4.94	4.842	74.001
5.	8XM	86.46	-73.30	0.98	0.00	2.96	0.00	2.96	5.33	3.64	6.735	65.000
6.	IDX	85.81	-66.79	5.32	0.00	1.94	0.00	2.94	4.58	1.90	5.039	83.001
7.	MMV659028	85.52	-74.37	1.00	0.00	1.99	0.00	3.09	2.19	4.60	8.552	90.000
8.	NDP	85.39	-58.81	5.32	0.00	2.93	0.49	3.28	3.42	3.29	5.309	96.000
9.	MMV637861	85.03	-91.72	0.00	0.00	0.00	0.80	5.26	2.25	5.43	13.819	86.001
10.	MMV002137	84.86	-87.56	0.94	0.00	0.00	0.00	1.90	2.70	0.88	11.395	63.000
11.	1BI	84.73	-76.48	0.00	1.00	1.99	0.00	3.58	4.26	4.68	7.866	68.000
12.	MMV637677	84.25	-74.29	2.89	0.00	0.97	0.00	2.29	2.78	2.08	9.815	76.000
13.	690	84.22	-82.04	2.00	0.00	0.00	14.84	2.98	2.54	19.37	6.992	68.000
14.	K4J	83.05	-73.93	2.82	0.00	1.00	0.00	3.22	2.66	3.61	5.961	67.999
15.	MMV002295	82.52	-63.45	2.63	0.00	2.99	0.00	4.60	2.52	4.47	4.866	65.000
16.	1NV	82.16	-75.81	2.94	1.00	0.00	0.00	1.79	4.31	2.11	4.829	55.000
17.	VR1	81.51	-72.49	1.28	0.00	1.99	0.00	4.30	2.19	4.05	14.570	69.000
18.	MMV1804194	80.68	-76.82	1.93	0.00	0.99	0.00	3.19	4.49	2.17	5.580	77.999
19.	K4M	80.62	-76.48	1.96	1.00	0.00	0.00	2.41	2.61	2.69	6.773	61.000
20.	MMV010288	80.62	-80.10	2.00	0.00	0.00	0.69	1.12	4.63	2.07	4.678	55.000
21.	MMV659198	80.60	-80.11	1.00	1.00	0.00	0.00	2.25	4.07	2.92	10.181	83.999
22.	MMV1803859	80.47	-68.58	4.48	0.00	1.00	0.00	2.96	4.28	2.08	2.272	84.001
23.	KLI	80.44	-81.21	0.88	0.00	0.00	0.00	1.34	2.26	1.55	8.377	63.000
24.	2N7	80.21	-78.24	2.44	0.00	0.00	0.00	2.15	3.82	2.69	10.469	70.000
25.	MMV1804191	79.69	-71.85	4.92	0.62	0.00	0.00	1.84	5.68	0.53	8.714	63.000
26.	MMV1580167	79.52	-77.45	2.00	0.00	0.00	0.00	1.11	2.31	0.59	4.883	60.000
27.	MMV1804227	79.35	-69.81	1.00	0.05	1.94	0.00	2.82	2.54	2.97	6.836	79.999
28.	77Z	79.34	-64.53	2.00	0.00	1.97	0.00	2.09	2.19	3.35	7.633	62.000
29.	8XV	79.07	-60.52	1.50	0.00	3.00	0.00	2.39	2.20	3.01	5.581	64.001
30.	MMV1804186	79.06	-79.71	0.00	0.00	0.99	0.00	4.00	3.80	5.11	13.095	86.000
31.	MMV1804180	79.02	-70.61	4.69	0.38	0.00	0.03	2.57	3.81	2.06	13.299	80.000
32.	MMV004066	78.93	-57.79	5.09	0.00	1.62	0.00	0.99	2.31	0.43	8.663	76.001
33.	MMV000022	78.78	-80.33	0.00	1.00	0.00	0.11	2.35	2.39	2.37	12.930	56.000
34.	MMV002832	78.37	-78.00	2.74	0.00	0.00	0.00	2.41	4.52	0.98	5.546	95.999
35.	MMV1580497	77.97	-69.41	4.33	0.00	0.00	0.00	3.10	2.35	3.36	5.339	72.001
36.	1PV	77.37	-76.75	1.97	0.02	0.00	14.52	3.57	2.34	18.52	6.723	69.000
37.	1FS	77.23	-60.59	2.88	0.00	1.99	0.00	1.14	2.52	0.81	4.451	57.999
38.	1O1	77.04	-72.36	3.00	0.00	0.00	0.01	2.76	2.61	3.77	8.909	62.999
39.	MMV1804483	77.03	-79.27	0.68	0.00	0.00	0.00	2.03	2.66	2.43	4.664	64.000
40.	0C2	76.91	-71.61	3.48	0.00	0.00	0.00	2.82	3.85	4.27	5.270	54.000
41.	1ML	76.70	-79.56	0.00	0.00	0.00	0.02	1.90	2.20	2.55	6.702	71.000
42.	C9A	76.48	-73.37	0.45	0.00	0.97	4.65	3.39	2.52	9.87	9.147	30.000
43.	N3H	76.47	-56.99	1.62	0.00	2.97	0.00	2.43	2.20	3.64	10.223	62.001
44.	MMV1804175	76.31	-77.56	1.45	0.00	0.00	0.00	1.98	2.87	1.23	9.062	66.000
45.	26S	76.16	-62.92	0.00	0.00	2.93	0.00	2.63	2.41	3.37	9.730	70.001
46.	H59	76.07	-72.28	3.00	0.00	0.00	0.08	2.35	2.25	1.82	10.576	66.000
47.	28M	75.73	-55.97	0.99	0.86	2.94	0.00	1.77	2.22	2.35	5.315	60.999
48.	MMV1804243	75.69	-74.23	1.00	2.00	0.00	0.00	2.87	2.21	0.41	4.882	65.000
49.	1O0	75.66	-81.42	0.36	0.00	0.00	1.11	1.60	4.69	2.07	8.258	55.000
50.	2F3	75.65	-72.06	1.88	0.99	0.00	0.00	2.20	3.45	2.65	4.048	51.000
51.	H5U	75.38	-49.59	1.74	0.00	3.95	0.00	0.51	2.38	0.22	7.798	65.000
52.	MMV1804480	75.36	-78.10	1.10	0.00	0.00	0.00	1.62	3.99	0.93	8.750	67.000
53.	79Z	75.30	-65.40	4.39	0.00	0.00	0.00	3.36	2.23	5.69	6.295	59.999
54.	T18	75.30	-70.69	2.81	0.00	0.00	0.00	1.75	2.59	2.27	4.722	59.000
55.	4MS	75.03	-71.56	4.39	0.00	0.00	0.00	2.22	5.99	0.60	3.998	62.999
56.	MMV1804178	74.96	-62.68	1.94	3.51	0.00	0.00	0.86	2.53	0.12	7.540	54.000
57.	MMV1804189	74.85	-75.24	2.00	0.00	0.00	0.00	2.64	2.22	0.72	4.567	75.000
58.	MMV658920	74.75	-71.05	3.00	0.00	0.00	0.00	1.39	3.37	0.86	9.102	56.000
59.	2NG	74.73	-71.11	4.05	0.00	0.00	7.91	3.29	2.65	8.50	5.247	75.000
60.	H5S	74.46	-70.41	3.00	0.00	0.00	0.00	1.11	3.84	1.11	4.536	61.001



61.	MMV000012	74.27	-71.77	2.00	0.00	0.00	0.00	0.89	2.19	0.46	6.400	61.000
62.	28R	74.20	-65.12	0.96	1.00	1.00	0.00	1.30	2.19	1.99	5.405	41.001
63.	XNI	74.05	-76.68	1.00	0.00	0.00	0.03	2.09	4.13	2.67	6.494	53.999
64.	F86 (Ctrl 1)	74.04	-46.10	3.54	1.00	2.97	0.00	0.51	2.70	0.2	4.777	18.999
65.	MMV637533	73.97	-71.59	0.90	2.00	0.00	0.00	2.30	2.20	0.47	5.076	64.000
66.	MMV007474	73.73	-65.71	1.74	0.00	0.90	0.00	0.40	2.26	0.49	6.961	44.000
67.	MMV690755	73.72	-53.89	2.42	1.81	1.93	0.39	1.71	2.19	1.57	6.071	51.000
68.	MMV1804312	73.54	-62.28	1.00	0.00	2.97	0.00	3.06	7.29	2.63	10.186	95.000
69.	MMV003406	73.51	-69.34	0.55	0.00	0.99	0.00	1.04	2.53	1.21	10.210	56.000
70.	1O9	73.48	-59.52	2.28	2.00	0.90	0.00	1.68	3.57	2.43	6.904	21.000
71.	MMV1804355	73.28	-71.87	1.00	0.00	0.00	0.00	1.83	0.00	2.08	5.788	24.000
72.	J6J	73.26	-72.22	2.00	1.00	0.00	0.00	3.02	7.12	5.14	4.908	70.001
73.	MMV688774	73.22	-72.22	1.00	0.00	0.97	0.00	4.24	3.38	2.46	5.589	80.000
74.	MMV001829	73.05	-61.45	3.52	0.00	0.97	0.00	1.23	2.39	0.07	5.581	58.000
75.	MMV1804174	72.65	-72.55	1.00	0.00	0.00	0.01	1.01	2.64	1.77	5.146	62.000
76.	MMV083882	72.58	-65.24	1.96	1.77	0.00	0.14	0.71	2.61	0.29	5.176	45.999
77.	28Q	72.52	-71.23	1.29	0.00	0.00	0.00	1.70	2.29	3.03	10.238	59.001
78.	MMV010306	72.47	-65.12	3.85	0.00	0.00	0.00	1.13	2.91	0.90	8.698	55.000
79.	MMV637528	72.33	-75.42	0.75	0.00	0.00	0.00	1.58	3.63	1.44	9.317	78.000
80.	1MB	72.32	-72.17	1.00	0.76	0.00	0.00	0.76	4.22	0.61	4.404	49.000
81.	MMV001681	72.21	-73.49	0.77	0.54	0.00	0.00	1.84	2.47	0.92	9.123	56.000
82.	MMV1804247	72.10	-64.36	3.59	0.00	1.00	0.00	3.53	7.99	6.03	8.791	134.000
83.	YAK	72.04	-56.96	1.90	0.00	2.00	0.00	1.86	2.22	3.32	10.442	57.000
84.	MMV000014	71.95	-70.33	2.00	0.00	0.00	0.00	1.68	2.21	1.18	10.172	61.999
85.	MMV003162	71.91	-76.60	0.14	0.00	0.00	0.32	1.22	2.50	0.15	4.694	59.001
86.	MMV1804478	71.88	-71.27	1.32	0.00	0.00	0.00	0.57	2.63	0.33	4.786	50.999
87.	33F	71.87	-73.87	1.38	0.00	0.00	0.00	2.34	4.39	2.92	5.134	74.000
88.	MMV002436	71.83	-55.47	1.75	0.00	2.68	0.00	1.52	2.74	0.84	9.237	93.999
89.	MMV639922	71.76	-69.08	3.80	0.00	0.00	0.11	1.85	5.37	0.39	7.567	93.000
90.	AG0	71.75	-68.72	1.99	0.00	0.00	0.00	0.37	2.44	0.24	9.723	69.000
91.	2PD	71.70	-67.96	2.39	0.00	0.00	0.00	1.84	2.61	2.88	6.230	60.000
92.	XNZ	71.42	-70.65	1.83	0.00	0.00	0.93	1.03	2.67	0.93	5.949	60.000
93.	MMV1804412	71.38	-55.29	2.76	0.00	1.97	0.00	1.00	2.20	0.09	5.129	58.000
94.	MMV001433	71.35	-54.53	2.96	0.00	2.00	0.26	0.84	2.20	0.06	4.753	67.000
95.	MMV640037	70.98	-63.82	2.42	0.00	1.00	0.00	3.84	4.29	4.23	8.692	72.001
96.	JT1	70.92	-77.85	0.57	0.00	0.00	0.00	4.20	3.85	3.56	9.638	73.001
97.	154	70.90	-77.40	0.00	0.00	0.00	0.00	3.47	2.41	2.86	9.572	66.000
98.	MMV000025	70.89	-60.67	2.95	0.00	1.00	0.00	1.86	2.20	1.30	5.169	65.999
99.	MMV690727	70.87	-66.63	2.77	0.00	0.00	0.00	1.97	3.66	3.53	9.685	52.000
100.	CP9	70.79	-67.97	0.00	2.00	0.00	0.00	0.72	2.55	0.77	8.342	40.001
101.	VRX	70.39	-61.53	4.22	0.00	0.00	0.00	1.21	2.20	0.82	5.821	51.000
102.	MMV1804244	70.34	-69.29	1.75	0.00	0.00	0.22	2.56	0.00	1.15	8.094	31.000
103.	J6D	70.33	-72.95	0.00	1.98	0.00	6.21	5.59	5.03	13.84	4.673	73.000
104.	MMV1804187	70.25	-58.14	1.00	0.00	1.97	0.00	0.28	2.25	0.10	5.020	62.000
105.	MMV1804409	70.22	-62.45	3.00	0.00	0.99	0.00	2.87	3.65	2.24	7.890	67.000
106.	MMV001428	70.20	-68.65	2.00	0.00	0.00	0.00	1.14	2.28	0.09	6.368	48.000
107.	XNC	70.08	-70.65	0.99	0.00	0.00	0.00	1.68	2.40	2.18	7.191	47.999
108.	MMV1804482	70.07	-61.03	2.66	0.00	0.94	0.00	1.91	2.42	1.52	6.419	60.999
109.	MMV1804192	69.98	-72.15	1.99	0.00	0.00	0.00	4.34	3.83	4.00	4.722	71.001
110.	MMV1804479	69.68	-60.00	0.65	0.00	1.87	0.64	1.35	2.55	2.00	7.747	23.000
111.	MMV638007	69.56	-68.47	1.00	0.00	0.00	0.00	2.31	0.00	2.11	7.612	24.000
112.	MMV690777	69.47	-73.04	1.00	0.00	0.00	0.00	2.93	2.32	1.61	4.747	52.000
113.	MMV1634362	69.45	-71.99	1.00	0.00	0.00	0.18	2.02	2.19	0.84	10.818	59.999
114.	STB	69.25	-52.60	1.00	0.00	2.93	0.01	2.37	2.32	3.12	8.941	58.999
115.	MMV690733	69.22	-65.33	2.99	0.00	0.00	0.01	2.18	2.29	1.58	6.094	70.000
116.	MMV003140	69.07	-68.89	0.44	0.00	0.00	0.00	1.49	0.00	1.63	5.264	27.001
117.	NN2	68.98	-53.62	2.00	0.00	1.97	0.00	1.62	2.25	3.03	7.431	14.001
118.	MMV1804173	68.78	-60.72	2.00	0.40	0.97	0.00	0.53	4.13	0.21	8.327	54.000
119.	153	68.72	-67.02	2.00	0.00	0.00	0.00	2.65	2.21	3.22	6.284	60.001
120.	26F	68.67	-69.40	0.85	0.00	0.00	0.00	1.93	2.19	2.77	7.177	71.000
121.	MMV1804620	68.53	-59.35	2.83	0.00	1.00	0.36	1.04	3.10	0.24	4.728	53.000
122.	MMV1804248	68.43	-61.02	3.28	0.72	0.00	0.00	2.31	4.42	4.44	4.960	46.999
123.	VGI	68.26	-68.92	1.49	0.00	0.00	0.00	1.50	3.67	1.54	7.207	46.999
124.	MMV1804190	68.14	-67.31	2.73	0.00	0.00	0.00	1.22	5.03	0.12	7.092	54.999

125.	IJH	67.97	-62.27	2.00	0.00	0.00	0.16	1.96	0.00	3.71	8.680	21.000
126.	MMV000068	67.91	-59.03	3.72	0.00	0.00	0.00	0.17	2.22	0.26	7.964	25.000
127.	MMV001635	67.74	-67.08	0.63	0.00	0.00	0.00	0.73	0.00	0.21	4.307	21.000
128.	MMV1580492	67.58	-63.58	2.55	0.00	0.00	0.00	1.09	2.59	0.80	10.275	64.000
129.	MMV688731	67.43	-70.83	1.00	0.00	0.00	0.00	1.30	4.94	1.15	9.209	60.000
130.	MMV672931	67.41	-54.16	2.19	0.00	1.99	0.00	1.74	2.61	0.85	9.346	101.000
131.	7HM	67.37	-67.40	1.00	0.00	0.00	0.00	2.83	0.00	2.62	6.760	19.999
132.	NN3	67.03	-66.16	1.64	0.00	0.00	0.00	1.82	2.37	1.96	8.974	53.000
133.	IX6	66.87	-71.74	0.68	0.00	0.00	0.00	2.44	4.42	2.36	7.977	67.000
134.	1O3	66.84	-63.82	2.00	0.00	0.00	0.00	2.00	2.48	3.50	7.738	53.001
135.	MMV1803326	66.79	-58.65	2.99	0.00	0.90	0.00	2.32	2.87	0.93	8.811	33.000
136.	CCT	66.71	-60.11	2.54	0.00	0.00	0.00	2.29	0.00	3.54	5.194	20.000
137.	JPC	66.69	-63.33	1.93	0.00	0.00	0.13	3.06	0.00	3.82	5.815	20.000
138.	63F	66.68	-65.25	1.76	0.00	0.99	0.00	3.70	5.40	3.02	8.683	70.999
139.	3MS	66.64	-53.03	1.99	0.00	1.78	0.00	0.78	2.77	1.29	7.905	56.000
140.	B34	66.62	-60.68	3.09	0.00	0.00	0.00	0.80	2.72	0.99	5.195	49.000
141.	7NG	66.61	-69.96	1.00	0.00	0.00	0.00	2.77	4.27	3.46	5.212	59.000
142.	MMV001992	66.46	-66.32	1.00	0.00	0.00	0.00	3.03	0.00	2.94	5.097	28.000
143.	2AY	66.46	-62.41	2.53	0.00	0.00	0.00	1.35	2.70	1.87	10.662	36.999
144.	MMV676600	66.40	-69.89	0.99	0.00	0.00	0.00	1.78	3.47	0.55	12.086	60.000
145.	B80	66.39	-62.81	3.00	0.00	0.00	0.00	1.97	4.22	2.74	3.989	59.000
146.	MMV009948	66.27	-69.01	1.00	0.98	0.00	3.01	2.26	2.25	1.11	4.437	63.000
147.	N35	66.26	-55.77	1.00	0.00	2.00	0.00	2.92	2.26	3.61	7.898	64.000
148.	B5P	66.24	-50.49	1.84	1.13	1.98	0.00	2.09	2.62	1.73	7.250	62.000
149.	08E	66.15	-54.85	4.21	1.00	0.00	0.00	2.49	2.64	3.29	6.438	49.000
150.	PSI	66.13	-64.18	1.08	0.83	0.00	0.03	2.37	0.00	1.01	6.421	39.000
151.	SNH	66.11	-63.78	1.36	0.97	0.00	0.00	4.30	0.00	3.93	5.201	20.000
152.	GE6	66.01	-58.96	2.93	0.00	0.00	0.01	1.32	0.00	0.91	8.440	47.000
153.	MMV1804225	65.90	-59.87	2.97	0.00	0.00	0.00	0.14	2.61	0.02	9.624	22.001
154.	MMV1804354	65.70	-55.54	4.00	0.98	0.00	0.00	1.42	2.19	0.24	10.953	50.000
155.	46F	65.60	-67.61	0.95	0.00	0.00	0.00	2.61	2.22	2.55	8.517	66.000
156.	K05	65.57	-66.18	0.00	0.00	0.00	0.00	1.11	0.00	1.61	4.285	18.000
157.	MMV1804185	65.53	-67.75	0.99	0.38	0.00	2.93	2.60	2.19	3.99	9.349	55.000
158.	LT6	65.42	-60.01	2.00	0.00	0.97	0.00	2.70	4.20	3.06	8.580	64.000
159.	45Z	65.38	-60.32	2.00	0.00	0.00	0.00	0.89	0.00	0.70	6.047	22.000
160.	MMV1804249	65.27	-71.10	0.00	0.00	0.00	0.00	1.08	4.25	0.58	4.914	46.000
161.	HJZ	65.26	-66.27	1.00	0.00	0.00	0.00	1.53	2.92	1.61	5.876	13.001
162.	699	65.24	-65.34	1.00	0.00	0.00	0.00	3.21	0.00	3.19	5.456	28.999
163.	MMV1580132	65.18	-65.49	0.90	0.00	0.00	0.00	0.56	2.30	0.42	9.249	57.000
164.	B42	65.16	-46.97	1.65	0.00	2.94	0.00	2.22	3.45	3.35	6.823	65.000
165.	MMV690548	65.07	-64.61	2.00	0.00	0.00	0.00	2.96	3.68	4.06	9.373	45.000
166.	MMV1804517	64.66	-68.25	1.00	0.00	0.00	0.00	3.43	4.12	4.39	7.994	13.000
167.	054	64.55	-58.19	2.00	1.00	0.00	0.00	1.71	2.24	2.87	6.572	56.000
168.	PFI	64.18	-57.89	1.62	0.74	0.00	0.00	0.47	0.00	0.16	5.764	22.000
169.	1JL	64.09	-58.18	1.90	0.59	0.00	0.00	2.66	0.00	3.76	6.295	20.000
170.	MMV1803334	64.04	-64.50	1.00	0.64	0.00	0.00	3.46	3.55	4.98	9.933	55.001
171.	MMV1580187	63.72	-53.91	0.00	0.00	2.94	0.00	1.53	5.06	0.28	9.527	66.001
172.	MMV000001	63.70	-61.38	0.96	0.00	0.00	0.00	0.89	0.00	0.97	4.986	21.999
173.	RTP	63.67	-49.95	4.98	0.00	0.00	0.00	1.01	0.00	0.76	5.779	46.000
174.	MMV637283	63.65	-49.59	1.00	1.00	1.98	0.00	2.15	2.23	2.71	3.859	57.000
175.	MMV1804242	63.60	-65.56	0.16	0.00	0.00	0.00	1.42	0.00	0.41	5.879	27.000
176.	617	63.50	-57.80	2.00	0.00	0.00	0.00	0.39	0.00	0.40	6.127	18.000
177.	MMV1804225	63.47	-56.04	2.90	0.00	0.00	0.00	0.78	0.00	0.29	6.062	24.000
178.	888	63.41	-52.20	1.91	0.00	2.00	0.00	1.62	5.28	2.00	6.281	50.000
179.	2N5	63.36	-60.12	2.41	0.00	0.00	0.00	2.35	2.46	3.19	6.615	53.000
180.	MMV1804359	63.07	-59.49	3.66	0.00	0.00	1.28	2.48	2.62	1.43	6.617	62.999
181.	MMV002230	62.90	-62.18	1.41	0.00	0.00	1.39	2.11	0.00	2.10	8.992	25.000
182.	MMV000017	62.78	-65.21	0.00	0.00	0.00	0.00	1.44	0.00	0.36	4.525	20.000
183.	MMV1804250	62.59	-61.44	0.00	0.00	0.94	0.00	0.78	3.14	0.22	6.984	24.000
184.	MMV1803325	62.59	-57.36	1.00	0.00	0.99	0.00	1.78	2.19	2.06	6.373	52.000
185.	MMV002798	62.58	-57.38	1.60	1.00	0.00	0.73	1.30	1.05	1.73	4.641	5.999
186.	MMV1804411	62.58	-63.56	0.07	0.00	0.00	0.00	1.84	0.00	2.40	5.500	21.000
187.	MMV637687	62.53	-57.51	2.67	0.00	0.00	0.00	2.32	0.00	1.63	4.618	18.000
188.	MMV002398	62.36	-61.37	2.28	0.00	0.00	3.32	1.93	2.78	4.11	5.325	67.000

189.	F86 (Ctrl 2)	62.18	-51.30	3.55	0.76	0.00	0.00	1.16	0.00	0.21	5.671	14.000
190.	7HL	62.03	-57.70	2.45	0.00	0.00	0.00	2.20	0.00	1.36	7.386	16.000
191.	MMV002813	62.00	-55.29	2.38	0.00	0.00	0.00	1.29	0.00	2.15	6.442	17.000
192.	28V	61.95	-61.26	2.30	0.00	0.00	0.00	1.72	4.26	1.49	5.389	55.999
193.	MMV1804357	61.90	-60.56	0.00	0.00	0.90	0.00	0.98	3.26	1.18	8.908	50.001
194.	MMV1804617	61.88	-49.41	2.40	2.72	0.00	0.40	0.51	2.26	0.78	5.477	48.000
195.	XND	61.20	-59.53	2.00	0.00	0.00	0.00	0.97	4.26	1.88	5.505	43.000
196.	MMV002641	61.15	-54.60	2.98	0.00	0.00	0.00	2.84	0.00	3.29	6.918	7.001
197.	IPC	61.09	-61.33	0.58	0.00	0.00	0.00	3.36	0.00	4.75	6.120	11.001
198.	MMV000011	61.07	-37.94	4.68	0.00	1.94	0.00	0.33	2.40	0.53	5.247	50.000
199.	MMV1804113	61.02	-62.22	0.11	0.00	0.00	0.00	1.36	0.00	1.17	8.802	19.000
200.	0NQ	60.96	-57.04	2.99	0.00	0.00	0.00	2.90	2.61	3.34	10.074	67.999
201.	MMV1804356	60.91	-58.55	1.22	0.00	0.00	0.00	1.07	0.00	0.84	9.155	23.000
202.	MMV1804360	60.86	-64.87	0.00	0.00	0.00	0.00	1.16	2.19	0.51	10.241	47.000
203.	MMV639974	60.80	-53.58	1.86	0.79	0.00	0.49	0.91	0.00	0.97	5.422	7.001
204.	MMV1804484	60.60	-55.34	1.00	1.00	0.00	0.00	0.53	0.00	0.32	6.736	7.999
205.	1M9	60.43	-61.28	0.00	0.00	0.00	0.00	2.32	0.00	3.41	9.097	26.000
206.	MMV1804621	60.41	-59.61	1.00	0.28	0.00	0.00	1.97	0.00	0.90	4.643	22.001
207.	FIH	60.37	-54.88	2.61	0.00	0.00	0.00	2.85	0.00	3.35	5.908	6.000
208.	1JF	60.22	-56.37	2.12	0.00	0.00	0.00	3.04	0.00	3.56	4.653	15.000
209.	1JE	60.13	-58.39	0.98	0.00	0.00	0.00	0.61	0.00	0.01	5.256	4.999
210.	MMV1804177	60.03	-64.02	0.00	0.00	0.00	0.00	2.14	0.00	0.29	4.864	21.000
211.	MMV003219	59.81	-52.56	2.75	0.00	0.00	0.00	0.63	0.00	0.27	6.256	20.000
212.	BUP	59.75	-48.08	5.02	0.00	0.00	0.00	1.86	0.00	0.35	5.463	44.000
213.	MMV000029	59.70	-55.92	1.70	0.52	0.00	0.00	1.50	0.00	0.06	8.304	18.001
214.	VWS	59.67	-54.53	1.73	0.00	0.00	0.00	2.26	0.00	4.48	5.191	16.000
215.	MMV002092	59.61	-55.11	1.98	0.00	0.00	0.00	0.75	0.00	0.04	5.404	4.999
216.	8B4	59.57	-47.14	4.59	0.00	0.00	0.00	0.84	0.00	0.34	5.546	31.000
217.	TTP	59.27	-46.50	5.00	0.00	0.00	0.00	1.25	0.00	0.27	6.346	40.000
218.	5H	59.22	-53.18	2.22	0.00	0.00	0.00	1.48	0.00	2.33	5.673	18.000
219.	MMV852425	58.83	-59.17	0.44	0.00	0.00	0.91	1.64	0.00	2.54	5.395	26.000
220.	SX6	58.59	-54.12	1.89	0.00	0.00	0.00	1.67	0.00	2.14	4.388	22.000
221.	MMV637897	58.45	-59.63	1.75	0.00	0.99	5.09	1.61	5.28	1.23	5.083	105.000
222.	MMV001871	58.40	-53.65	2.00	0.00	0.00	0.00	0.64	0.00	0.03	5.313	13.999
223.	MMV1580478	58.07	-47.96	4.67	0.00	0.00	0.00	1.98	0.00	0.09	4.950	21.000
224.	RNA	57.66	-59.13	0.00	0.00	0.00	0.00	2.41	0.00	3.35	9.785	13.000
225.	698	57.61	-53.16	1.61	0.00	0.00	0.00	1.93	0.00	2.79	5.227	30.000
226.	MMV659065	57.51	-54.21	1.85	0.00	0.00	0.00	1.58	0.00	0.66	4.907	5.000
227.	5EE	57.25	-55.17	0.99	0.00	0.00	0.00	1.59	0.00	2.28	8.311	18.000
228.	MMV1804184	57.14	-54.81	1.00	0.00	0.00	0.00	0.54	0.00	0.42	4.633	5.000
229.	885	56.97	-47.05	3.44	0.00	0.00	0.00	1.34	0.00	2.27	4.610	7.000
230.	1O6	56.87	-54.53	1.00	0.00	0.00	0.00	2.18	0.00	3.70	5.039	25.000
231.	MMV1804176	56.86	-57.83	0.00	0.00	0.00	0.03	0.54	0.00	0.13	5.239	18.000
232.	MMV637496	56.82	-50.93	2.00	0.00	0.00	0.00	0.08	0.00	0.06	6.932	12.000
233.	SX4	56.80	-55.14	1.65	0.00	0.00	0.04	1.21	2.21	1.37	4.769	40.000
234.	21D	56.74	-44.01	5.22	0.00	0.00	2.92	2.25	0.00	4.49	4.805	14.000
235.	MMV1804179	56.69	-50.64	2.54	0.00	0.00	0.07	1.16	0.00	0.83	4.781	16.000
236.	MMV002291	56.49	-58.56	0.00	0.00	0.00	0.00	1.15	0.00	0.23	6.401	18.000
237.	MMV003277	56.37	-59.73	0.00	0.00	0.00	0.00	0.78	2.24	0.44	9.955	36.000
238.	MMV002260	56.23	-52.79	2.00	0.00	0.00	0.90	3.29	0.00	4.91	5.752	15.000
239.	MMV001885	55.53	-53.23	1.00	0.00	0.00	0.00	0.43	0.00	0.14	5.813	15.000
240.	CSG	55.38	-47.78	3.38	0.00	0.00	0.00	1.74	0.00	0.41	6.333	43.001
241.	MMV1804353	55.24	-55.04	0.99	0.00	0.00	0.00	1.54	0.00	0.30	10.455	25.000
242.	TFO	55.06	-42.18	4.91	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.12	4.884	20.000
243.	Y55	55.05	-46.61	2.82	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	5.115	10.999
244.	221	55.03	-47.50	3.00	0.00	0.00	0.00	0.91	0.00	0.32	5.296	5.000
245.	MMV1804311	54.83	-53.50	0.00	0.97	0.00	0.00	1.27	0.00	0.95	5.279	5.000
246.	SX5	54.75	-52.81	1.28	0.00	0.00	0.00	1.76	0.00	1.49	4.345	19.000
247.	MMV636937	54.43	-51.66	0.00	1.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.12	6.969	8.000
248.	MMV003186	53.98	-52.14	1.00	0.00	0.00	0.00	0.63	0.00	0.10	5.406	11.001
249.	MMV000016	53.92	-47.29	3.00	0.00	0.00	0.00	0.13	2.19	0.09	5.425	43.000
250.	MMV002337	53.90	-48.74	1.25	0.82	0.00	0.00	0.58	0.00	0.04	4.802	17.000
251.	MMV637229	53.84	-54.19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.31	0.00	0.22	6.009	17.000
252.	MMV002229	53.68	-56.46	0.00	0.00	0.00	0.00	0.60	2.22	0.64	10.049	41.999

253.	RBV	53.37	-38.42	6.16	0.00	0.00	0.00	1.77	0.00	0.01	4.727	5.000
254.	MMV003461	53.10	-47.49	1.97	0.00	0.00	0.19	0.21	0.00	0.30	4.545	14.000
255.	MMV640046	53.07	-46.34	1.99	1.00	0.00	0.00	2.13	0.00	2.01	4.602	22.000
256.	MMV1804408	52.73	-51.50	0.99	0.00	0.00	0.00	0.93	0.00	0.11	5.151	4.000
257.	MMV000013	52.64	-56.04	0.00	0.00	0.00	0.71	1.44	0.00	0.16	4.965	15.000
258.	MMV071737	52.20	-48.52	1.25	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	5.250	9.000
259.	2BI	52.12	-49.20	0.99	0.00	0.00	0.00	1.68	0.00	3.31	4.949	11.001
260.	MMV001901	51.71	-41.47	3.41	0.00	0.00	0.00	1.12	0.00	2.23	4.610	10.000
261.	MMV690621	51.48	-48.78	1.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00	0.03	5.522	11.000
262.	MMV690561	51.03	-45.66	2.16	0.00	0.00	0.00	0.57	0.00	0.04	4.773	3.999
263.	1EP	50.38	-47.62	1.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.03	8.038	4.000
264.	1ER	50.38	-50.41	0.00	0.00	0.00	0.02	0.50	0.00	0.98	4.368	9.001
265.	MMV688991	50.02	-46.53	2.00	0.00	0.00	0.00	1.44	0.00	0.36	5.750	8.000
266.	MMV001439	48.86	-38.28	3.81	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.06	5.061	17.000
267.	MMV1634116	48.66	-45.94	1.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.29	4.622	14.000
268.	MMV1804183	48.56	-43.06	2.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00	0.01	6.000	5.000
269.	MMV1804313	48.44	-43.30	2.00	0.00	0.00	0.00	0.44	0.00	0.02	5.441	13.000
270.	MMV000031	48.18	-46.81	1.22	0.09	0.00	0.06	1.26	0.00	0.03	6.229	15.000
271.	SX2	46.51	-36.01	3.72	0.00	0.00	0.00	0.34	0.00	0.01	3.824	14.000
272.	MMV002649	45.48	-42.23	1.09	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.08	5.993	18.999
273.	MMV002086	44.80	-39.39	2.00	0.00	0.00	0.00	0.46	0.00	0.33	4.575	15.000
274.	12R	43.70	-38.15	2.00	0.00	0.00	0.00	0.31	0.00	0.17	5.118	5.001
275.	SX3	43.64	-40.67	0.99	0.00	0.00	0.00	0.81	0.00	1.63	3.742	3.000
276.	3AV	42.31	-41.51	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.21	0.00	5.524	7.001
277.	MMV003305	40.76	-36.40	2.00	0.00	0.00	0.00	0.83	0.00	0.03	4.941	4.000
278.	MMV1804188	39.70	-30.71	3.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	5.309	4.000
279.	MMV001860	27.15	-43.12	1.81	0.00	0.00	5.04	3.85	14.54	4.97	11.472	123.999

**Anexo 6.** Lista de resultados de docking en el sitio alostérico según su puntuación.

N°	Ligando	Score	S(PLP)	S(hbond)	S(cho)	S(metal)	DE(cash)	DE(tors)	S(prot ein)	intcor	RMS(heavy)	time
1.	GE6	78.87	-67.11	3.99	1.00	0.00	0.00	1.37	1.40	0.80	6.761	111.000
2.	MMV1804244	74.80	-72.00	2.73	0.00	0.00	0.03	1.69	2.81	0.83	7.862	103.000
3.	MMV1804621	73.91	-71.38	2.00	0.00	0.00	0.08	0.71	3.02	1.03	7.820	99.000
4.	PSI	72.43	-68.43	2.95	0.00	0.00	0.00	1.34	2.98	0.81	4.292	113.000
5.	MMV000017	71.66	-64.79	3.90	0.00	0.00	0.00	1.31	2.53	0.31	7.385	101.000
6.	MMV000001	71.20	-64.27	3.91	0.00	0.00	0.00	1.52	2.84	0.82	4.146	97.000
7.	1JH	70.80	-68.75	1.98	0.00	0.00	0.00	3.10	1.43	3.71	8.230	95.999
8.	RTP	70.70	-59.56	4.10	0.92	0.00	0.00	1.07	2.53	0.69	6.346	109.000
9.	1JL	70.28	-67.26	2.62	0.00	0.00	1.24	2.15	3.07	3.76	5.571	98.001
10.	TTP	69.90	-61.31	3.99	0.00	0.00	0.00	1.15	1.36	0.28	6.776	103.000
11.	PFI	69.70	-74.64	1.00	0.00	0.00	2.34	0.39	4.97	0.14	4.297	98.999
12.	MMV1804177	69.50	-70.63	1.50	0.00	0.00	0.00	1.69	2.54	0.28	4.337	103.000
13.	MMV001992	69.10	-65.85	2.00	0.00	0.00	0.00	2.14	1.36	2.72	6.566	96.999
14.	7HM	68.64	-70.01	1.00	0.00	0.00	0.00	2.26	2.62	2.56	5.670	99.000
15.	MMV002291	68.57	-66.90	2.00	0.00	0.00	0.01	1.55	1.36	0.15	7.192	90.001
16.	MMV1804353	68.42	-65.55	2.00	0.00	0.00	0.00	0.95	1.36	0.12	8.153	103.000
17.	MMV636937	67.94	-63.29	1.83	1.00	0.00	0.00	1.27	1.42	0.12	8.164	55.000
18.	MMV638007	67.55	-64.09	2.00	0.00	0.00	0.00	1.60	1.36	2.02	8.212	96.000
19.	BUP	67.38	-53.37	4.94	1.00	0.00	0.00	0.76	2.57	0.28	5.327	105.000
20.	MMV003140	67.22	-69.62	0.00	0.90	0.00	0.00	2.16	2.38	1.54	7.339	104.001
21.	MMV1804411	67.01	-64.83	1.76	0.00	0.00	0.00	1.95	1.58	2.39	4.716	98.000
22.	MMV659065	66.83	-60.25	4.00	0.00	0.00	0.00	1.19	3.66	0.62	3.644	95.000
23.	8B4	66.73	-55.40	4.00	0.62	0.00	0.00	0.79	1.36	0.41	5.548	100.000
24.	1M9	65.96	-70.31	0.00	0.00	0.00	0.00	3.62	1.36	3.23	8.432	100.000
25.	CSG	65.69	-58.88	4.40	0.00	0.00	0.00	1.50	3.89	0.49	6.351	106.000
26.	MMV001635	65.53	-65.54	1.00	0.00	0.00	0.00	0.96	1.36	0.28	6.446	95.000
27.	617	65.43	-64.90	1.48	0.00	0.00	0.00	0.93	2.51	0.42	5.000	28.000
28.	SX6	65.37	-68.33	0.00	0.00	0.00	0.00	1.87	1.36	2.13	4.230	95.000
29.	MMV001885	65.03	-62.04	2.00	0.00	0.00	0.00	0.88	1.38	0.13	7.297	64.000
30.	K05	64.51	-64.83	1.00	0.00	0.00	0.05	1.15	2.62	1.61	4.507	76.000
31.	F86	64.45	-52.81	4.71	0.00	0.00	0.00	0.66	1.37	0.20	4.264	96.000
32.	MMV639974	63.91	-62.63	2.00	0.09	0.00	0.00	1.81	2.56	0.92	5.066	94.001
33.	MMV690621	63.86	-64.23	0.90	0.00	0.00	0.00	0.85	1.40	0.03	4.153	92.000
34.	MMV1804313	63.74	-55.95	3.97	0.00	0.00	0.00	1.38	1.36	0.02	6.831	25.000
35.	5H	63.65	-65.41	1.00	0.00	0.00	0.00	2.87	1.36	2.33	9.256	92.000
36.	MMV000029	63.48	-59.36	2.41	0.00	0.00	0.00	0.82	1.52	0.06	4.828	94.000
37.	MMV002092	63.22	-60.98	2.00	0.00	0.00	0.00	0.62	2.52	0.00	4.245	90.000
38.	1JF	62.83	-56.85	2.98	0.00	0.00	1.30	1.92	1.37	3.56	4.925	92.000
39.	MMV002230	62.49	-66.20	0.00	0.00	0.00	0.00	2.21	1.52	2.22	8.652	97.999
40.	7HL	62.40	-63.26	1.34	0.00	0.00	0.00	1.58	2.76	1.01	3.717	96.000
41.	MMV1804242	62.26	-69.20	0.00	0.00	0.00	0.00	2.39	2.69	0.38	6.169	104.000
42.	MMV637229	62.16	-62.12	1.00	0.00	0.00	0.00	0.84	1.37	0.10	4.792	93.000
43.	1JE	62.03	-60.63	1.99	0.00	0.00	0.00	1.06	2.47	0.01	7.014	83.000

44.	MMV1804355	61.93	-56.94	3.00	0.00	0.00	0.00	2.21	2.45	1.93	6.638	95.000
45.	MMV001871	61.92	-62.34	1.00	0.00	0.00	0.00	0.47	2.52	0.02	4.115	89.999
46.	CCT	61.78	-64.23	0.00	0.00	0.00	0.00	1.79	2.41	3.54	5.094	95.999
47.	MMV1804225	61.55	-53.23	3.94	0.00	0.00	0.00	1.26	1.38	0.38	7.985	94.000
48.	FIH	61.47	-63.29	0.00	0.00	0.00	0.00	1.83	1.50	3.32	3.650	95.000
49.	45Z	61.41	-64.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.68	2.47	0.66	5.441	101.000
50.	MMV000013	61.40	-62.98	0.39	0.00	0.00	0.00	0.73	1.44	0.15	4.351	94.000
51.	IPC	61.30	-64.81	0.00	0.00	0.00	0.00	2.73	2.52	4.44	9.996	93.000
52.	MMV1804311	61.30	-64.14	0.81	0.00	0.00	0.00	1.62	2.87	0.78	3.697	92.000
53.	MMV001439	61.27	-48.32	5.35	0.00	0.00	0.00	0.35	2.45	0.06	5.148	28.000
54.	VWS	60.91	-58.06	1.98	0.00	0.00	0.02	2.25	3.02	4.46	5.395	92.000
55.	MMV002798	60.60	-60.53	0.00	1.00	0.00	0.73	0.72	2.41	1.67	4.065	97.000
56.	MMV002641	60.47	-65.52	1.00	0.00	0.00	0.35	2.71	5.48	3.19	3.562	89.000
57.	MMV1804176	60.28	-62.81	1.00	0.00	0.00	0.00	1.33	2.98	0.12	4.966	99.000
58.	MMV852425	60.25	-60.87	0.93	0.00	0.00	0.91	1.74	1.54	2.39	6.458	105.001
59.	MMV1804179	60.18	-62.90	0.00	0.00	0.00	0.36	0.91	1.36	0.82	3.875	93.000
60.	MMV003186	60.10	-61.25	1.00	0.00	0.00	0.00	0.67	2.92	0.10	3.390	88.000
61.	JPC	59.95	-63.92	0.00	0.00	0.00	0.00	2.46	2.62	3.56	7.346	91.001
62.	RBV	59.90	-49.66	3.77	1.00	0.00	0.00	0.27	3.54	0.01	5.012	93.000
63.	221	59.30	-55.59	2.49	0.00	0.00	0.00	1.29	1.50	0.30	7.958	88.000
64.	SNH	59.12	-63.56	0.00	0.00	0.00	0.05	2.88	2.55	3.91	3.527	86.001
65.	MMV1804113	58.56	-67.65	0.00	0.00	0.00	0.00	1.08	8.04	1.11	10.247	91.001
66.	SX5	58.20	-58.40	1.00	0.00	0.00	0.00	1.77	1.36	1.46	6.355	91.000
67.	5EE	57.47	-59.36	0.00	0.00	0.00	0.00	1.41	1.37	2.30	6.153	92.000
68.	MMV003461	57.44	-55.57	2.00	0.00	0.00	0.00	1.49	1.43	0.29	6.997	85.000
69.	MMV1804356	57.41	-57.34	1.25	0.00	0.00	0.00	1.56	1.41	0.85	7.517	95.000
70.	MMV1634116	57.21	-54.69	1.99	0.00	0.00	0.03	0.61	2.53	0.27	3.377	91.000
71.	MMV1804183	57.20	-54.67	1.99	0.00	0.00	0.00	1.05	1.36	0.01	6.500	85.000
72.	MMV1804408	56.82	-55.71	1.00	0.00	0.00	0.00	0.32	1.36	0.11	3.954	35.000
73.	RNA	56.57	-57.87	0.41	0.00	0.00	0.00	1.74	2.39	3.35	9.664	88.000
74.	MMV002337	56.56	-49.49	1.00	1.96	0.00	0.00	0.20	1.46	0.04	6.266	93.000
75.	21D	55.93	-49.66	2.99	0.00	0.00	0.00	2.25	2.70	4.49	4.941	36.000
76.	699	55.00	-57.12	1.59	0.00	0.00	2.18	3.30	1.36	2.94	6.453	104.000
77.	885	54.81	-52.96	1.85	0.00	0.00	0.00	2.24	1.50	2.27	4.517	92.000
78.	698	54.79	-53.87	1.74	0.00	0.00	0.00	2.32	2.45	2.79	5.829	102.000
79.	MMV1804188	54.68	-39.65	5.90	0.00	0.00	0.00	0.11	2.47	0.01	3.090	41.000
80.	MMV002813	54.31	-52.06	1.84	0.00	0.00	0.00	1.12	3.18	2.15	4.632	93.000
81.	MMV688991	54.22	-57.01	0.88	0.00	0.00	0.00	1.58	2.56	0.29	6.846	61.000
82.	MMV1580478	54.11	-44.57	3.95	0.84	0.00	0.00	0.41	4.06	0.06	4.674	92.000
83.	1O6	54.02	-58.41	0.00	0.00	0.00	0.00	1.99	3.66	3.24	4.014	99.999
84.	MMV002260	53.97	-57.31	0.00	0.00	0.00	0.00	3.35	1.55	4.91	7.430	89.000
85.	MMV1804184	53.82	-51.79	2.00	0.00	0.00	0.00	1.44	1.52	0.42	4.126	93.999
86.	1EP	53.61	-56.74	0.00	0.00	0.00	0.00	0.31	2.54	0.03	4.791	43.000
87.	MMV071737	53.46	-57.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.59	2.51	0.00	4.004	57.000
88.	MMV1804484	53.20	-53.32	0.00	1.01	0.00	0.00	1.06	1.36	0.32	9.944	89.000
89.	MMV003219	52.92	-48.41	2.76	0.00	0.00	0.00	0.80	2.49	0.26	6.095	91.000

90.	MMV637496	52.47	-50.85	1.00	0.00	0.00	0.00	0.03	1.37	0.06	3.936	54.000
91.	SX1	52.43	-43.88	3.77	0.00	0.00	0.00	0.12	2.52	0.00	4.501	78.000
92.	TFO	52.24	-38.46	3.90	1.99	0.00	0.00	0.78	2.40	0.07	4.825	91.000
93.	MMV000031	51.40	-51.09	0.94	0.00	0.00	0.00	0.59	1.37	0.03	3.967	89.000
94.	2BI	50.90	-49.13	1.05	0.00	0.00	0.00	1.66	1.36	3.31	5.924	78.000
95.	SX2	50.85	-46.67	2.00	0.00	0.00	0.00	0.24	1.36	0.01	4.068	86.000
96.	SX3	50.74	-52.84	0.00	0.00	0.00	0.00	1.20	1.36	1.63	4.032	82.000
97.	MMV640046	50.71	-48.81	1.95	0.00	0.00	0.00	2.30	1.36	1.96	3.689	91.000
98.	1ER	50.68	-47.53	1.00	0.92	0.00	0.00	0.54	2.50	0.96	4.854	82.000
99.	MMV001901	50.14	-37.59	4.65	0.00	0.00	0.00	1.13	1.36	2.23	5.369	84.999
100.	Y55	49.87	-48.01	0.79	1.00	0.00	0.00	1.07	1.37	0.01	5.233	50.000
101.	12R	49.34	-49.98	0.78	0.00	0.00	0.00	0.34	2.48	0.17	7.379	33.000
102.	MMV002649	49.01	-46.50	1.63	0.00	0.00	0.00	0.50	1.46	0.08	3.998	99.000
103.	3AQ	48.18	-44.82	2.00	0.00	0.00	0.00	0.07	2.51	0.00	2.382	75.000
104.	3AE	47.91	-44.43	2.00	0.00	0.00	0.00	0.16	2.41	0.20	4.633	24.999
105.	MMV690561	47.37	-43.58	3.04	0.00	0.00	0.00	2.01	1.36	0.04	3.815	24.999
106.	MMV688370	47.34	-40.20	3.22	0.13	0.00	0.12	0.17	2.56	0.08	4.815	40.000
107.	MMV002086	46.91	-44.91	1.53	0.00	0.00	0.00	0.17	2.58	0.33	4.607	84.000
108.	MMV637687	46.30	-46.30	1.00	0.00	0.00	0.07	1.02	2.50	1.62	2.635	75.000
109.	MMV003305	42.45	-38.85	2.00	0.00	0.00	0.00	0.46	1.49	0.02	4.762	81.000
110.	MMV004131	42.20	-30.39	4.39	0.00	0.00	0.00	0.00	1.36	0.00	4.124	21.000
111.	3B0	40.93	-36.29	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.36	0.00	4.309	21.000
112.	MMV662539	37.92	-27.28	3.00	1.00	0.00	0.00	0.00	1.36	0.00	3.867	74.000