



Búsqueda de ligandos para inhibir la proteína RNA-polimerasa del virus del dengue por medio de docking y cribado molecular.

Rodrigo S. Razo Hernández¹, Ángel Santiago¹ y Nina Pastor¹

¹Centro de Investigación en Dinámica Celular-IICBA, UAEMor; México
rrazo@ucol.mx

En este trabajo se estudió la proteína RNA-polimerasa o NS5 del virus del dengue, debido a su importancia para la replicación del virus y su auge como blanco biológico para el diseño de nuevos antivirales¹. Como primer punto se realizó un análisis bioinformático y se prosiguió con la construcción de un modelo por homología, ya que las estructuras cristalográficas disponibles para NS5 están incompletas. Con esta aproximación se obtuvieron dos modelos homólogos representativos. A estos modelos se les realizó una simulación por dinámica molecular durante 20 ns en solvente explícito con una concentración de NaCl de 0.15 M, utilizando el campo de fuerzas CHARMM22 con la corrección CMAP en el programa GROMACS 4.5. La intención de estas simulaciones es relajar el sitio activo, y obtener una colección de estructuras para docking.

Se seleccionaron las tres estructuras representativas más pobladas (obtenidas por medio de *clustering* basado en la conformación del sitio activo) y con éstas se realizó un cribado molecular de la colección DRUGSTREET de la base de datos ZINC², usando Autodock Vina³ y Molegro Virtual docker como programas para el docking. La selección de los mejores compuestos candidatos fue en base a su valor de eficiencia de ligando. Este valor es el cociente de la energía de interacción (proteína y el ligando) y el número de átomos pesados (todos los átomos de la molécula exceptuando a los hidrógenos).

1. Stevens, A. J.; Gahan, M. E.; Mahalingam, S.; Keller, P. A. The Medicinal Chemistry of Dengue Fever, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7911–7926.
2. Irwin J. J.; Shoichet B. K. ZINC: A Free Tool to Discover Chemistry for Biology. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *45*, 177-182.
3. Trott, O.; Olson, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. of Com. Chem.* **2010**, *31*, 455-461.

Agradecimientos: Centro Nacional de Supercómputo (IPICYT, San Luis Potosí), Apoyo de PRODEP para el desarrollo de una estancia postdoctoral. Este proyecto es parte de la Red PRODEP "Inmunología molecular de virus".