

ANÁLISIS *IN SILICO* DE POLIMORFISMOS EN LA PROTEASA NS3 DE DENV EN COLOMBIA

Karla Vanessa Hernández Sánchez¹, Anamaría Sierra Chuquín¹, Karina Alejandra Salvatierra², Miguel Parra Ávila,¹

¹ Facultad de ciencias biológicas, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

² Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones (UNaM) Posadas, Misiones, Argentina. karinasalvatierra@fceqyn.unam.edu.ar

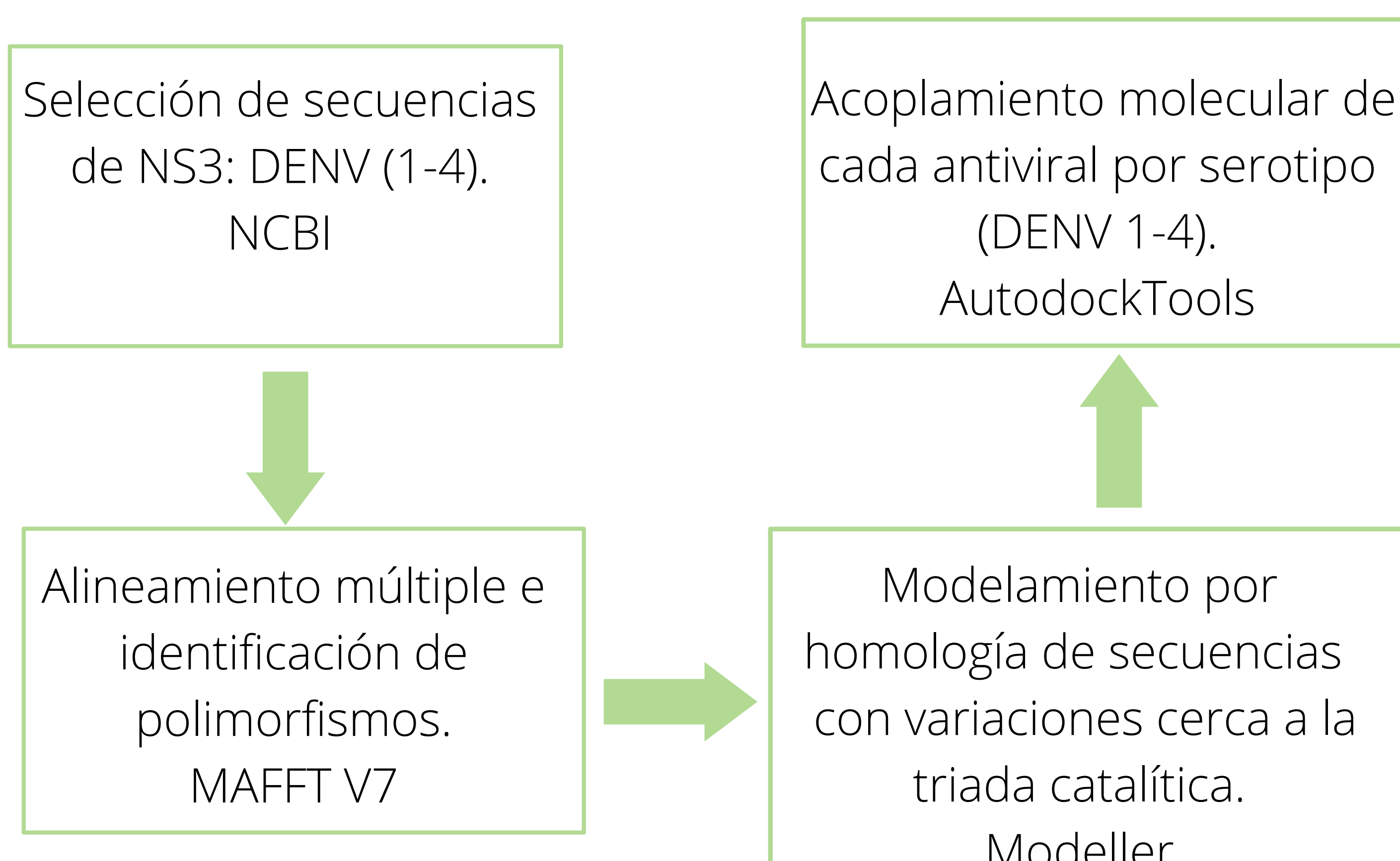
Resumen

El virus de la hepatitis C (VHC) y el virus del dengue (DENV) están clasificados dentro de la familia *Faviviridae* y presentan un genoma monocatenario de RNA(+) similar. A pesar de los esfuerzos en investigación, aún no existen vacunas o tratamientos antivirales efectivos DENV. La proteasa NS3 se ha convertido en un objetivo potencial debido a su función esencial en la replicación viral. Por lo tanto, antivirales de acción directa utilizados en el tratamiento de la infección crónica por VHC dirigidos a NS3 (Boceprevir, Telaprevir y Faldaprevir) han mostrado resultados *in silico* prometedores para el tratamiento de DENV. Sin embargo, algunos cambios estructurales importantes pueden generar variaciones en la afinidad de unión entre el antiviral y la proteína NS3. Por lo tanto, en este estudio se utilizaron herramientas bioinformáticas para la selección, modelamiento y dinámica molecular de la proteína NS3 de DENV con polimorfismos, obtenidas de aislamientos colombianos. De las secuencias disponibles se hallaron dos con un mismo polimorfismo cerca del sitio catalítico de la proteína (H51, D75 y S135), el cual corresponde a un cambio de Valina a Isoleucina en la posición 126 (V126I). Se espera que con los resultados obtenidos se puedan realizar acoplamiento y dinámicas moleculares a futuro para determinar si el polimorfismo hallado genera variaciones en la afinidad de interacción de los antivirales con la proteína NS3. Si este polimorfismo genera disminución en la interacción, se podrían realizar modificaciones *in silico* de los antivirales.

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) y el virus del dengue (DENV) presentan una distribución mundial, están clasificados dentro de la familia *Faviviridae* y presentan una estructura genómica similar. La proteína NS3 se ha considerado un objetivo potencial debido a su esencial función en la replicación viral. Por ello, el uso de antivirales aprobados para el tratamiento contra HCV con acción en NS3 se ha convertido en un enfoque tentativo para el tratamiento de estos arbovirus. Adicionalmente, pueden existir variaciones estructurales en la proteína NS3 que causen diferencias en la interacción de los antivirales con la proteína.

Materiales y métodos



Resultados

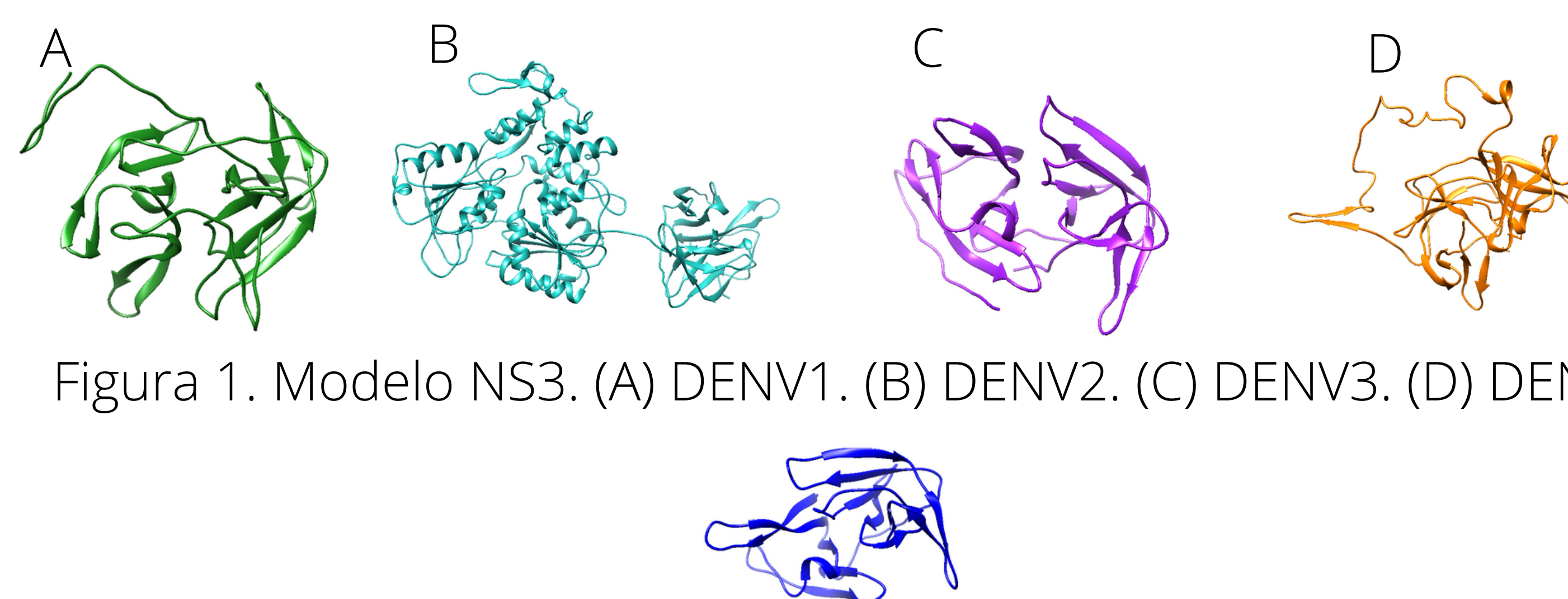


Figura 1. Modelo NS3. (A) DENV1. (B) DENV2. (C) DENV3. (D) DENV4..

Figura 2. Modelo NS3 DENV3 (V126I).

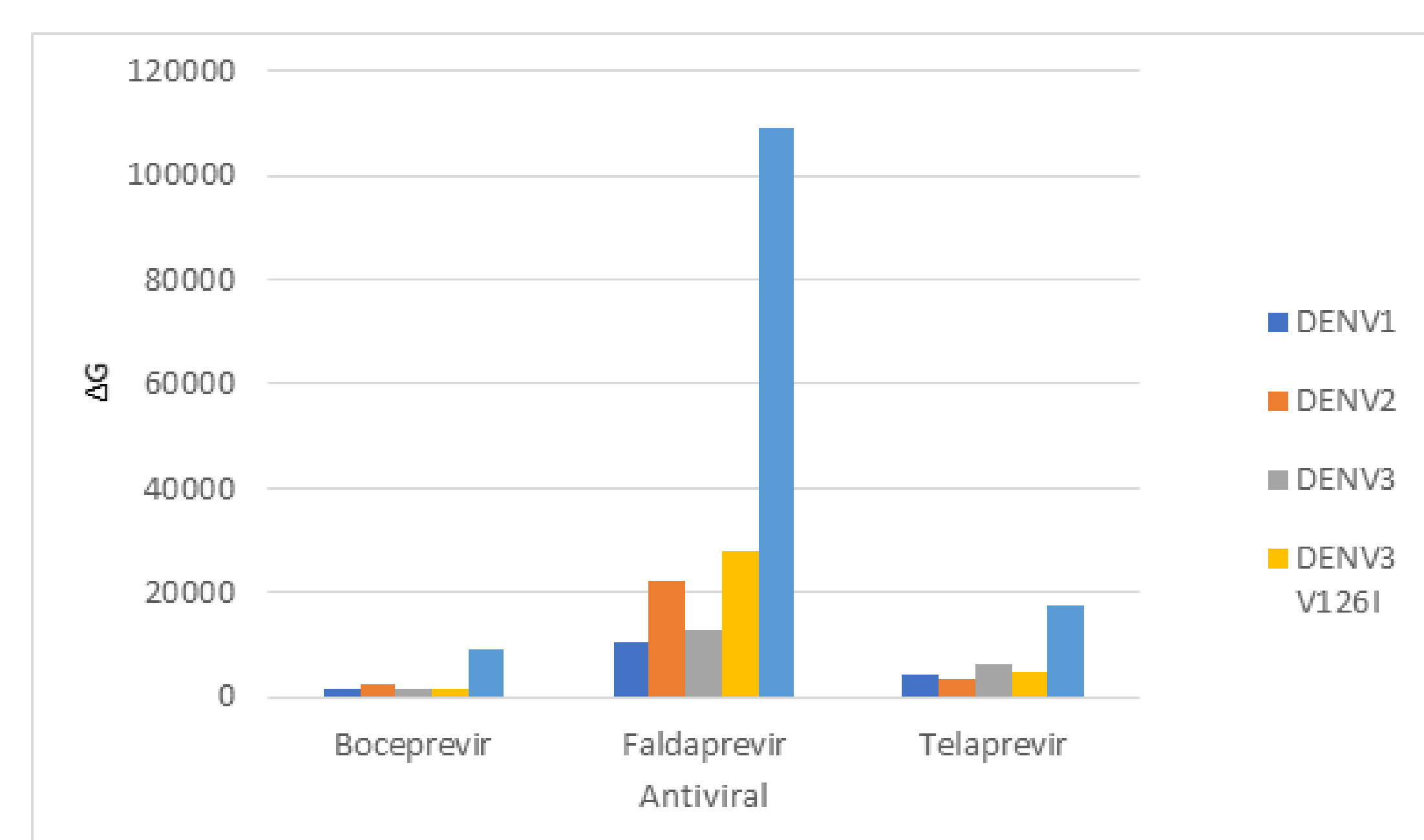


Figura 3. Resultado valores de acoplamiento molecular.

Discusión

A futuro se realizarán dinámicas y acoplamiento molecular con el fin de establecer si el polimorfismo V126I presente en NS3 causa variaciones en la afinidad de interacción con los antivirales. Adicionalmente, si este polimorfismo genera una disminución en la interacción, se podrían realizar modificaciones *in silico* de los antivirales, con la finalidad de mejorar la afinidad de interacción.

Referencias

- [1] Li et al. (2019). Antiviral effects of simeprevir on multiple viruses. *Antiviral Research*, 172, 104607.
 [2] García, Padilla & Castaño. (2017). Inhibitors compounds of the flavivirus replication process. *Virology journal*, 14(1), 95.
 [3] Sheikh et al. (2020). A Comparative *In Silico* Study of Dengue NS3 Protease Inhibitors From Published Literature. Available at SSRN 3541408.