



PROSPECÇÃO IN SÍLICO DE INIBIDORES DE UMA ENZIMA RELACIONADA À REPLICAÇÃO VIRAL (NS5 RDRP) DO VÍRUS DA ZIKA PARA FINS TERAPÊUTICOS E PROFILÁTICOS

Valdecya Aparecida Oliveira Garcia¹, Rafael Trindade Maia²

RESUMO

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, é transmitido pelos mosquitos *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e o *Culex quinquefasciatus*. Também há transmissão por relações sexuais, transfusão sanguínea e transmissão perinatal (que é associada à microcefalia). Não há medicamentos ou vacina para a doença causada pelo ZIKV, o tratamento é feito apenas para o alívio dos sintomas. Entretanto, a elucidação da estrutura tridimensional da ZIKV NS5 RdRp, proteína ativadora do processo de replicação, tornou essa enzima alvo de estudos, como esse que teve como objetivo selecionar computacionalmente possíveis inibidores dessa proteína. Utilizou-se bancos de dados moleculares para a obtenção das estruturas e o *software* Procheck para validação da proteína, por meio do gráfico de Ramachandran. Posteriormente, foram realizadas simulações de *docking* através do programa AutoDock, que originavam 10 (dez) complexos distintos ao final dos experimentos. Para análise dos melhores complexos de cada *docking*, foram considerados 4 (quatro) parâmetros: constante de inibição estimada (CIE), energia intermolecular final (EIF), energia livre de ligação (ELL) e a proximidade com o sítio ativo da proteína (PSAP), esse último parâmetro foi analisado a partir do *software* Discovery Studio. Os compostos tomatidina e 29-hidroxfriedelan-3-ona apresentaram resultados promissores, ambos tiveram interação direta com o sítio ativo da proteína, por meio dos aminoácidos ASP 535 e ASP 665, em ligações de Hidrogênio. As constantes de inibição apresentaram valores como 3.74 μM e 4.98 μM indicando que há afinidade dos inibidores com a enzima. Além disso, tiveram as energias livres de ligação e energias intermoleculares negativas em todos os complexos, isso significa que a união dessas moléculas em um complexo é termodinamicamente mais favorável que elas separadas. Portanto, os resultados dessa pesquisa são considerados favoráveis e podem ser alvo de pesquisas posteriores contra o proteína de replicação do ZIKV.

Palavras-chave: Zika vírus, NS5, *docking* molecular.

¹Aluna de Ciências Biológicas, Departamento de <Nome do Departamento>, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: aparecida.valdecya@gmail.com.

²<Titulação>, <Função>, <Departamento>, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: emaildoorientador@seuprovedor.com

PROSPECÇÃO IN SÍLICO DE INIBIDORES DE UMA ENZIMA RELACIONADA À REPLICAÇÃO VIRAL (NS5 RDRP) DO VÍRUS DA ZIKA PARA FINS TERAPÊUTICOS E PROFILÁTICOS

ABSTRACT

The Zika virus (ZIKV) is an arbovirus belonging to the *Flaviviridae* family and the *Flavivirus* genus, transmitted by the mosquitoes *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* and *Culex quinquesfasciatus*. There is also transmission through sexual intercourse, blood transfusion and perinatal transmission (which is associated with microcephaly). There are no medications or vaccines for the disease caused by ZIKV, the treatment is only for the relief of symptoms. However, the elucidation of the three-dimensional structure of the ZIKV NS5 RdRp, a protein that activates the replication process, made this enzyme the target of studies, as this one aimed to computationally select possible inhibitors of this protein. Use the molecular databases to obtain the structures and the Procheck *software* for protein validation, using the Ramachandran graph. Subsequently, *docking* simulations were carried out using the AutoDock program, which originated 10 (ten) different complexes at the end of the experiments. To analyze the best data for each *docking*, 4 (four) parameters were considered: estimated inhibition constant (CIE), final intermolecular energy (EIF), free energy of binding (ELL) and proximity to the active site of the protein (PSAP), this last parameter was analyzed from the Discovery Studio *software*. The compounds tomatidine and 29-hydroxyfriedelan-3-one have promising results, both have direct interaction with the active protein, through the amino acids ASP 535 and ASP 665, in hydrogen bonds. As inhibition constants equal values such as 3.74 μM and 4.98 μM indicating that there is affinity of the inhibitors with the enzyme. Furthermore, they have the binding free energies and negative intermolecular energies in all the complexes, which means that the union of these molecules in a complex is thermodynamically more favorable than their separate ones. Therefore, the results of this research are considered favorable – and may be the target of further research against the ZIKV replication protein.

Keywords: Zika virus, NS5, molecular *docking*.