

Evaluación *in silico* de compuestos bioactivos derivados de fuentes vegetales como potenciales inhibidores del virus del Dengue

Comes Brisa de los Ángeles¹; Gamarra Marcelo D.¹; Castillo Elio R. D.¹; Salvatierra Karina A.¹

1. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones.

brisacom@gmail.com

INTRODUCCIÓN

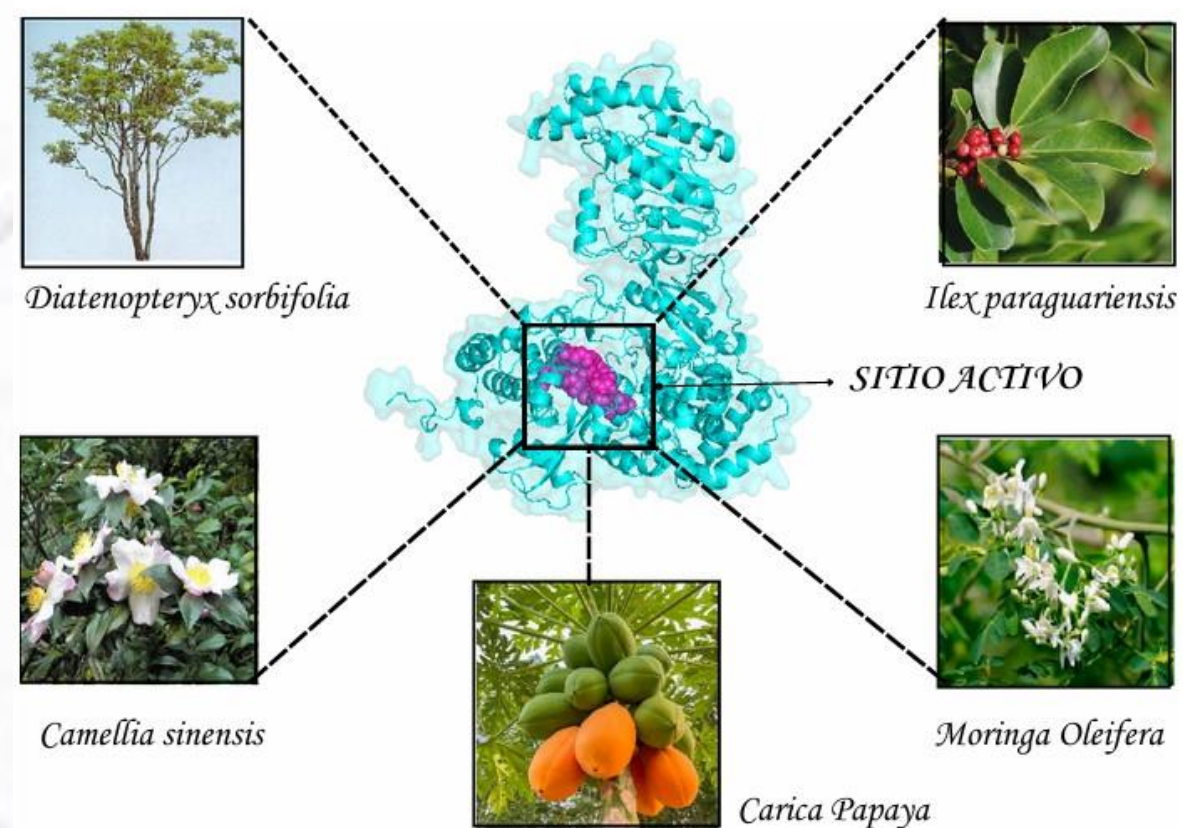
El dengue es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se ha propagado rápidamente, aumentando el número de infectados y las tasas de mortalidad a nivel mundial. Dado que no existe un tratamiento específico, es crucial identificar compuestos antivirales.

OBJETIVO

Evaluar compuestos derivados de especies vegetales presentes en la provincia de Misiones como potenciales inhibidores de la proteína NS5 del dengue utilizando técnicas de acoplamiento y dinámica molecular para predecir sus interacciones biológicas.

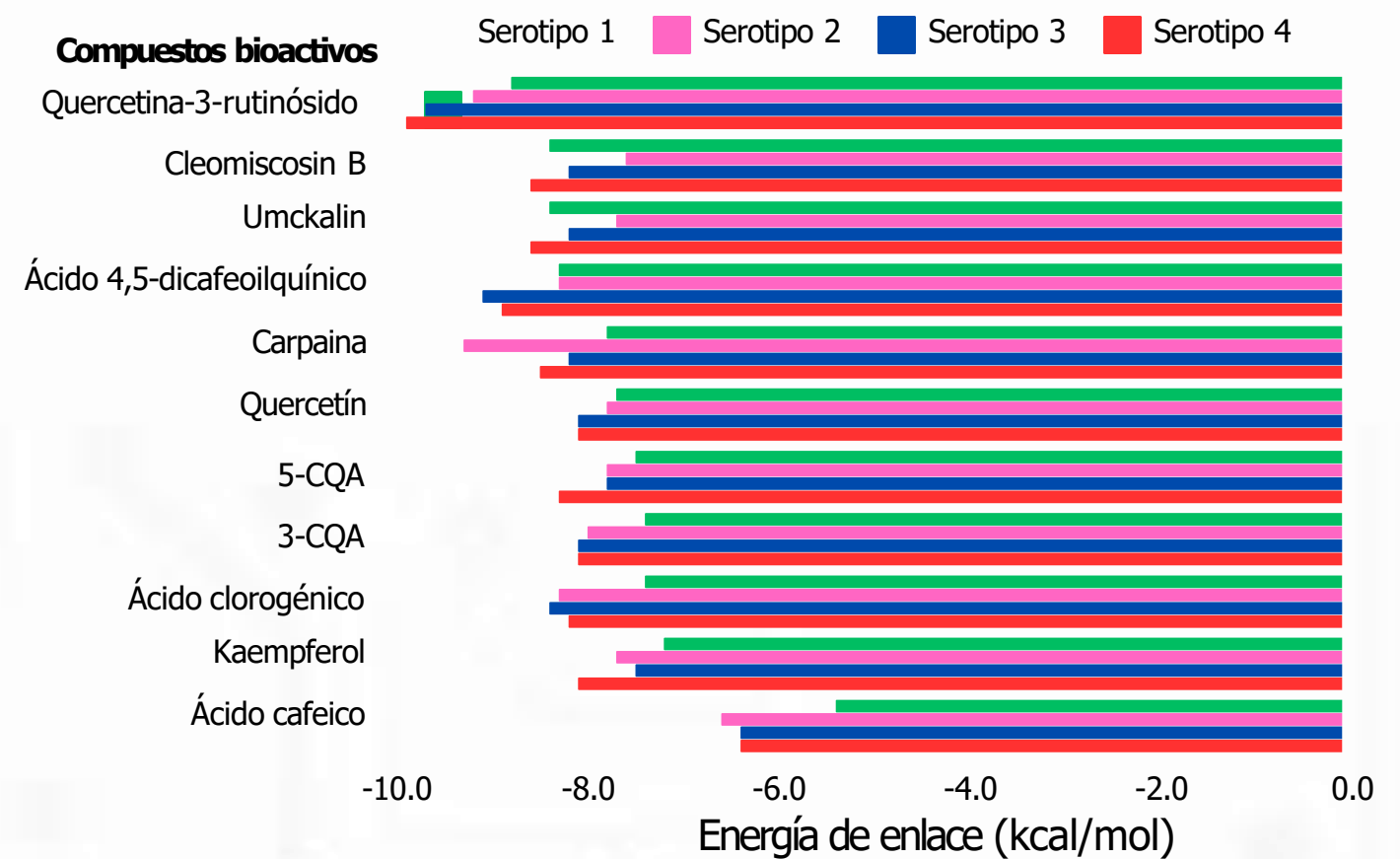
METODOLOGÍA

Se evaluó la afinidad de unión de compuestos bioactivos derivados de *Ilex paraguariensis*, *Camellia sinensis*, *Diatenopteryx sorbifolia*, *Moringa oleifera* y *Carica papaya* con la proteína NS5 del virus del dengue mediante análisis de acoplamiento molecular. Posteriormente se realizaron simulaciones de dinámica molecular para examinar las interacciones de los complejos más prometedores. Adicionalmente, se evaluó la citotoxicidad del compuesto con el mejor desempeño.

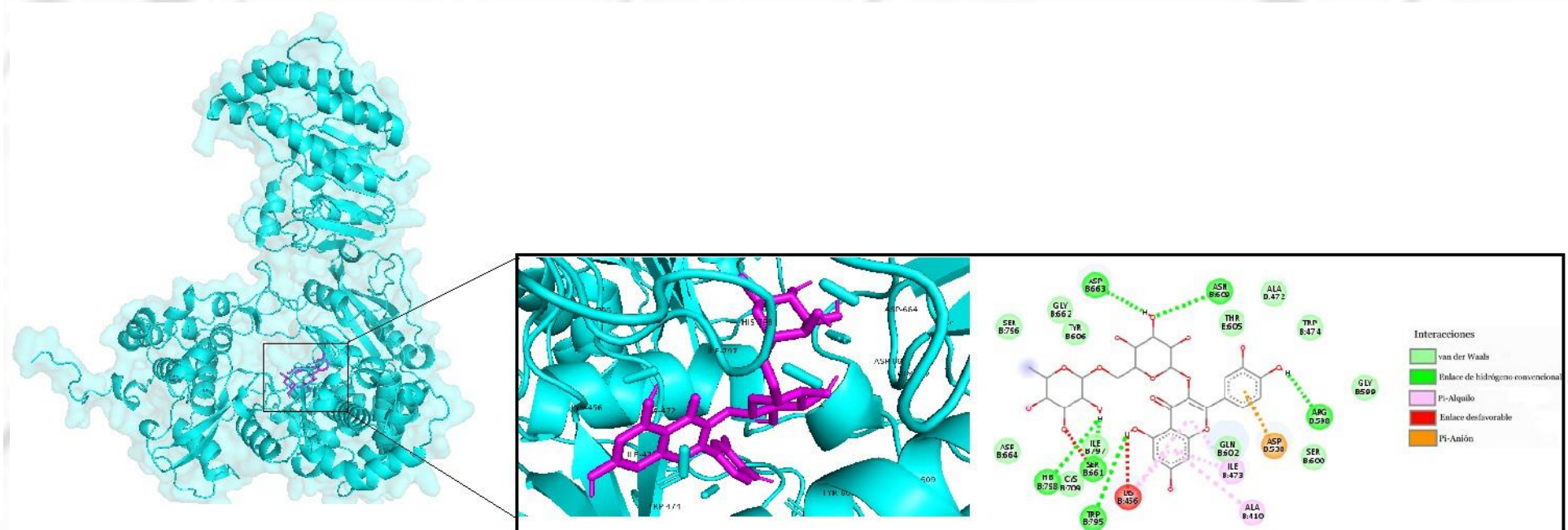


RESULTADOS

Entre los 11 compuestos evaluados, el flavonoide quercetina-3-rutinósido, mostró la mayor afinidad de unión con el sitio activo de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) de la proteína NS5 en los cuatro serotipos del virus del dengue, con energías de enlace que varían entre -8,7 kcal/mol y -9,8 kcal/mol. Además, los complejos proteína-ligando presentaron mayores fluctuaciones en RMSD, indicando una mayor flexibilidad estructural en presencia del ligando. El compuesto bioactivo quercetina-3-rutinósido, no presentó un riesgo significativo de toxicidad oral y tiene un 64% de probabilidad de no ser citotóxico.



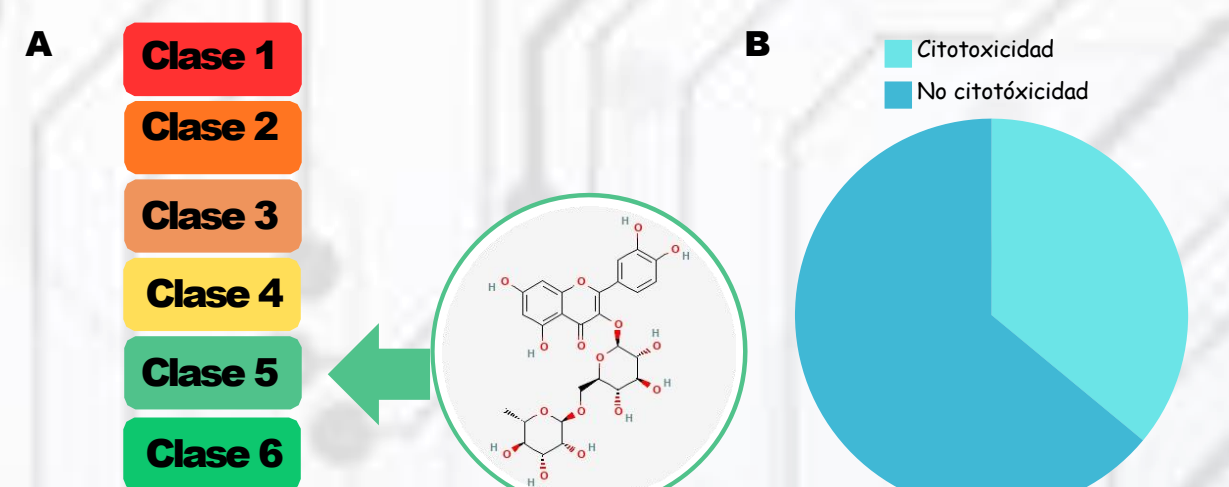
Valores de Energía de Enlace de Compuestos Bioactivos en interacción con los serotipos de la proteína NS5 del dengue



Interacciones entre la proteína NS5 del serotipo 4 del virus del dengue y el ligando quercetina 3-rutinosido. Se incluye una vista 3D que destaca la posición del ligando en el sitio activo, junto con un mapa 2D que resalta las interacciones clave.

CONCLUSIONES

El metabolito **quercetina-3-rutinósido** derivado de *Ilex paraguariensis* demuestra una alta afinidad de unión con la RdRp de la proteína NS5 de todos los serotipos del virus del dengue y posee un perfil de seguridad favorable, destacándose como un candidato prometedor para el desarrollo de tratamientos antivirales.



Análisis *in silico* de toxicidad: A) Clase de toxicidad; B) Porcentaje de citotoxicidad para quercetina 3-rutinósido

REFERENCIAS

- Samuel, J., Ghosh, S., & Thiyagarajan, S. (2024). Identification and characterization of domain-specific inhibitors of DENV NS3 and NS5 proteins by in silico screening methods. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-15.
- Zhao, Y., Soh, T. S., Zheng, J., Chan, K. W. K., Phoo, W. W., Lee, C. C., Tay, M. Y. F., Swaminathan, K., Cornvik, T. C., Lim, S. P., Shi P. Y., Lescar, J., Vasudevan, S.G. & Luo, D. (2015). A crystal structure of the dengue virus NS5 protein reveals a novel inter-domain interface essential for protein flexibility and virus replication. *PLoS pathogens*, 11(3). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004682>
- Raikar, S., Patil, N., Kulkarni, M., Kulkarni, N., Yaraguppi, D. A., Muddapur, U. M., & Bagewadi, Z. K. (2024) In silico Study on Inhibition of NS5 Protein of Dengue Virus. *STM journals*, 4(2).