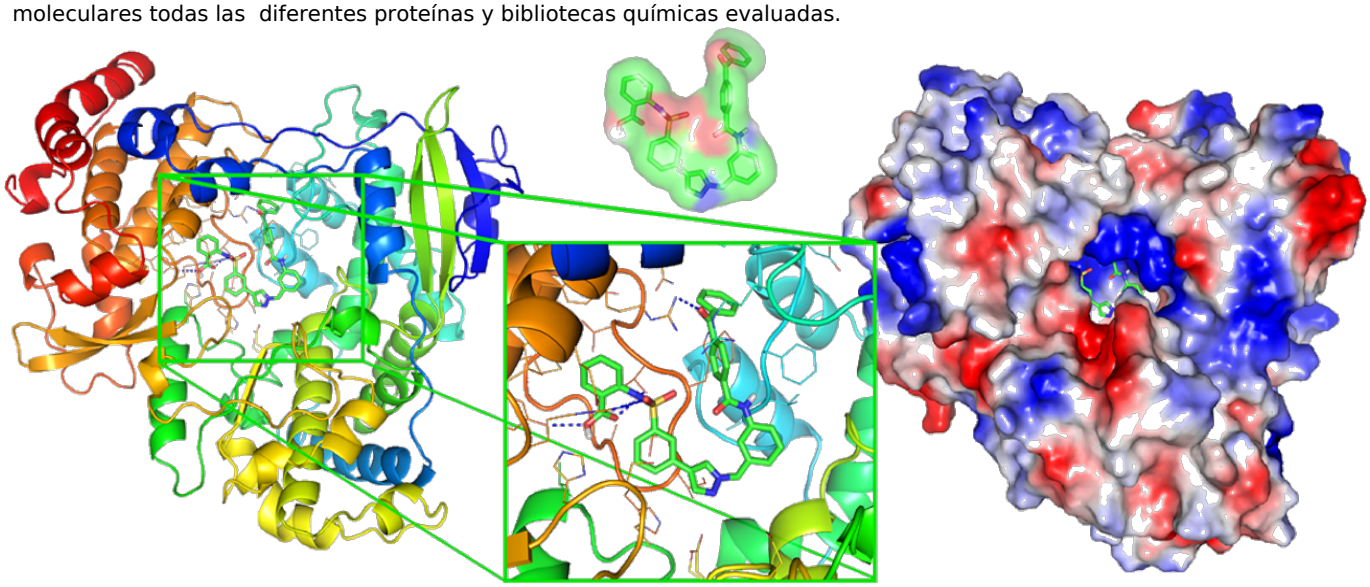
Looking for inhibitors of the dengue virus NS5 RNA-dependent RNA-polymerase using a molecular docking approach

The dengue virus (DENV) nonstructural protein 5 (NS5) contains both an N-terminal methyltransferase domain and a C-terminal RNA-dependent RNA polymerase domain. Polymerase activity is responsible for viral RNA synthesis by a de novo initiation mechanism and represents an attractive target for antiviral therapy. The incidence of DENV has grown rapidly and it is now estimated that half of the human population is at risk of becoming infected with this virus. Despite this, there are no effective drugs to treat DENV infections. The present in silico study aimed at finding new inhibitors of the NS5 RNA-dependent RNA polymerase of the four serotypes of DENV. We used a chemical library comprising 372,792 nonnucleotide compounds (around 325,319 natural compounds) to perform molecular docking experiments against a binding site of the RNA template tunnel of the virus polymerase. Compounds with high negative free energy variation (ΔG <-10.5 kcal/mol) were selected as putative inhibitors. Additional filters for favorable druggability and good absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity were applied. Finally, after the screening process was completed, we identified 39 compounds as lead DENV polymerase inhibitor candidates. Potentially, these compounds could act as efficient DENV polymerase inhibitors in vitro and in vivo.

Los miembros de la familia Flaviviridae causan una gran variedad de enfermedades en seres humanos y otras especies animales. Los Flavivirus pueden transmitirse de los animales a los humanos por especies de vectores artrópodos tales como garrapatas y mosquitos. La familia Flaviviridae incluye cuatro géneros principales, Flavivirus, Pestivirus, Hepacivirus, y Pegivirus, así como algunos no clasificados viruses. El género Flavivirus tiene un total de 67 virus, varios de los cuales infectan a los humanos, por ejemplo, el virus del dengue (DENV), el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental. El virus del dengue supone un grave riesgo para la salud humana, por ejemplo en 2013, causó de 40 a 58 millones de infecciones sintomáticas, incluyendo 13.586 casos mortales. Sin embargo, a pesar de su enorme impacto en la salud pública en todo el mundo, las terapias antivirales eficaces contra DENV y otros flavivirus no se han desarrollado todavía.

La incidencia de DENV ha crecido rápidamente y ahora se estima que la mitad de la población humana está en riesgo de infectarse con este virus. A pesar de esto, no hay medicamentos eficaces para el tratamiento de infecciones de DENV. El presente estudio está dirigido a la búsqueda de nuevos inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5 de los cuatro serotipos de DENV. Se utilizó una biblioteca química que comprende 372,792 compuestos no nucleótidos (alrededor de 325,319 compuestos naturales) para llevar a cabo experimentos de acoplamiento molecular contra un sitio de unión del túnel plantilla de ARN del virus de la polimerasa. Los compuestos con la variación de energía libre negativa alta (ΔG<-10,5 kcal / mol) fueron seleccionados como los inhibidores putativos. Se aplicaron filtros adicionales para una farmacobilidad favorable y buena absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad. Finalmente, después se completó el proceso de selección y se identificaron 39 compuestos como candidatos a inhibidores de la polimerasa. Potencialmente, estos compuestos podrían actuar como inhibidores de la polimerasa DENV como eficaces in vitro e in vivo. Por otro lado, los investigadores de la UMH han creado la web http://docking.umh.es [1] para consultar los datos primarios de los experimentos de acoplamiento moleculares todas las diferentes proteínas y bibliotecas químicas evaluadas.



De este modo, de un total de más 325.000 compuestos, se han seleccionado 39 compuestos que se proponen para ser evaluados in vitro e in vivo reduciendo a un 0,012% el número de compuestos interesantes. Estos trabajos de modelado que han permitido evaluar el alto número de compuestos han sido realizados en el supercomputador LUSITANIA II. A partir de este trabajo, se abre el camino a otros investigadores, y se expone un conjunto muy limitado de compuestos para ser evaluados in vivo e in vitro y que permitan acercar y posibilitar la creación de una vacuna del virus Dengue.

Fuente de la publicación:

- Vicente Galiano, Pablo Garcia-Valtanen, Vicente Micol, Jose Antonio Encinar. Looking for inhibitors of the dengue virus NS 5 RNA-dependent RNA-polymerase using a molecular docking approach. Drug Design, Development and Therapy. Volume 2016:10 Pages 3163-3181. DOI: https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S117369 [2]

Proyectos relacionado:

- Simulaciones moleculares de docking (acoplamiento molecular) para buscar potenciales inhibidores de diferentes virus [3].

Source URL:https://www.cenits.es/en/enlaces/publicaciones/looking-inhibitors-dengue-virus-ns5-rna-dependent-rna-polymerase-using

Links
[1] http://docking.umh.es [2] https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S117369 [3] http://www.cenits.es/proyectos/simulaciones-moleculares-docking-acoplamiento-molecular-buscar-potenciales-inhibidores