



DISEÑO DE PÉPTIDOS PARA UNA POSIBLE INHIBICIÓN DE LA UNIÓN DEL COMPLEJO NS3-NS2B DEL VIRUS DEL DENGUE

Celaya Trejo Yersin, Fernando Bastida-González^b, Paola B. Zárate-Segura^{a,b}

UPIBI- Instituto Politecnico Nacional, Departamento de Bioprocesos, Av Acueducto s/n C.P. 07340, ESM- Instituto Politecnico Nacional, Lab. Biol Mol., Salvador Diaz Miron, Plan de Sn Luis s/n C.P. 11340. E-mail: yct_ibt@hotmail.com

Key words: Inhibición, NS3-NS2B, Modelado.

Introducción.

El virus del dengue (DENV) pertenece a la familia *Flaviviridae* del genero *Flavivirus*, conformado por 4 serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), es el agente causante de la fiebre del dengue, el dengue hemorrágico y síndrome de shock tóxico (1). El genoma del dengue es una cadena de ARN de sentido positivo, éste codifica 3 proteínas estructurales C, E, pr-M y siete proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5. La proteína NS3 es la responsable del procesamiento de la poliproteína en sitios específicos(3) el dominio proteasa es el encargado de este procesamiento, siendo críticamente dependiente de su cofactor la proteína NS2B(bucle hidrófilo), El dominio NS3 actúa hidrolizando los complejos NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A y NS4B/NS5 del polipéptido y generando el ambiente lipídico alrededor del R.E. (2), por lo anterior en el presente trabajo se realizó el diseño de péptidos que bloqueen la interacción entre NS3 y NS2B.

Metodología. Las secuencias de las proteínas virales NS3 (DENV1-DENV4) Y NS2B (DENV1-DENV4) fueron descargados de la base de datos del GeneBank NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Las proteínas NS3 y NS2B fueron analizadas por separado utilizando el software MEGA 5.2 y JALVIEW, para localizar regiones conservadas y variables dentro de las proteínas, y obtener una secuencia consenso.

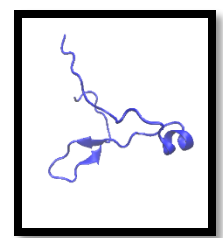
Se utilizaron las secuencias consenso para realizar un BLAST (<http://blast.st-va.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) y encontrar los cristales de estas proteínas que tuvieran un porcentaje elevado de identidad con las secuencias, para su uso como templete. Se Utilizo el servidor SWISS-MODEL para generar los modelos de las proteínas.

Se obtuvieron modelos de la proteína NS3 y NS2B para el serotipo 2 del virus, se analizaron en el servidor SAVES (<http://nihserver.mbi.ucla.edu/SAVES/>) y se compararon con los templates utilizados en el software CHIMERA 1.8.2. (Fig. 1), Se realizó un docking de las proteínas en el servidor CLUSPRO y se comprobó la interacción de las proteínas en el sitio activo (Fig 2), y se obtuvo el péptido que efectúe un posible bloqueo de la unión de las proteínas virales mediante el servidor ELLIPRO (Fig 3).

Resultados.



(A)



(B)

Fig.1. Modelo de la Proteína NS3 generado en el servidor SWISS-MODEL(A), Modelo de la proteína NS2B generado en el servidor SWISS-MODEL (B)

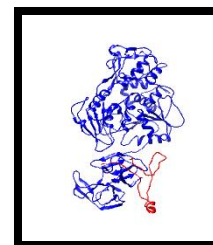


Fig.2. Docking de la proteína NS3-NS2B, obtenido en el servidor CLUSPRO.

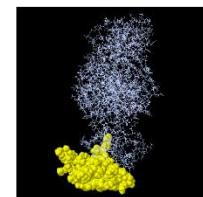


Fig.3. Péptido obtenido del servidor ELLIPRO (Amarillo).

Conclusiones. Se obtuvieron los modelos de las proteínas NS3 y NS2B.

Se comprobó la interacción de la NS2B en el sitio activo del dominio proteasa de NS3.

Se diseñó un péptido con posible inhibición de la unión del complejo NS3-NS2B.

Agradecimiento. Bibliografía.

- 1.Gubler DJ (1998) Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 11:480-496.
- 2.Heaton NS, Perera R, Berger KL, Khadka S, Laccount DJ, Kuhn RJ, et al. Dengue virus nonstructural protein 3 redistributes fatty acidsynthase to sites of viral replication and increases cellular fatty acid synthesis. *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A*
- 3.Rushika Perera and Richard J Kuhn. Structural proteomics of dengue virus. *Current Opinion in Microbiology* 2008, 11