

## DISEÑO DE ANTIVIRALES CONTRA ROTAVIRUS MEDIANTE HERRAMIENTAS INFORMÁTICAS

SCHRODER, Melanie J<sup>a</sup>; SALVATIERRA, Karina<sup>a,b</sup>, LIOTTA, Domingo J<sup>a,c</sup>, TRAGLIA Germán<sup>d</sup>, MIÑO, Samuel<sup>a,e</sup>  
schroder.melaniee@gmail.com / mino.samuel@inta.gob.ar

- a) Laboratorio de Biología Molecular Aplicada (LaBiMAp), Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones (UNaM).  
b) Instituto de Materiales de Misiones (IMAM), Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones (UNaM).  
c) Instituto Nacional de Medicina Tropical (INMET), ANLIS “Dr. Carlos Malbrán”.  
d) Departamento de Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.  
e) Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), EEA Cerro Azul, Misiones.

### INTRODUCCIÓN

Rotavirus grupo A (RVA) es uno de los principales causantes de gastroenteritis aguda en una amplia gama de especies de mamíferos y aves. Ingresa a las células del intestino delgado a través de interacciones establecidas por una proteína (VP4) que forma espículas sobre su superficie (Fig.1A). El extremo distal de la espícula establece el primer contacto virus-célula.

Actualmente se distinguen 57 genotipos diferentes de VP4, entre los cuales se destacan aquellos que infectan a humanos y para los cuales se postula que las espículas se unen a los determinantes de tipo sanguíneo a través de su cara externa. Sin embargo, se desconoce con exactitud la región de VP4 involucrada en esta interacción. El extremo distal de la espícula exhibe un bolsillo que podría jugar un rol clave en esta interacción (Fig.1B, C).

### OBJETIVO

Analizar el bolsillo presente en el extremo distal de VP4 y obtener mediante cribado virtual (CV), un conjunto de moléculas candidatas a antivirales, capaces de unirse al bolsillo de VP4 e impidan su unión a las células.

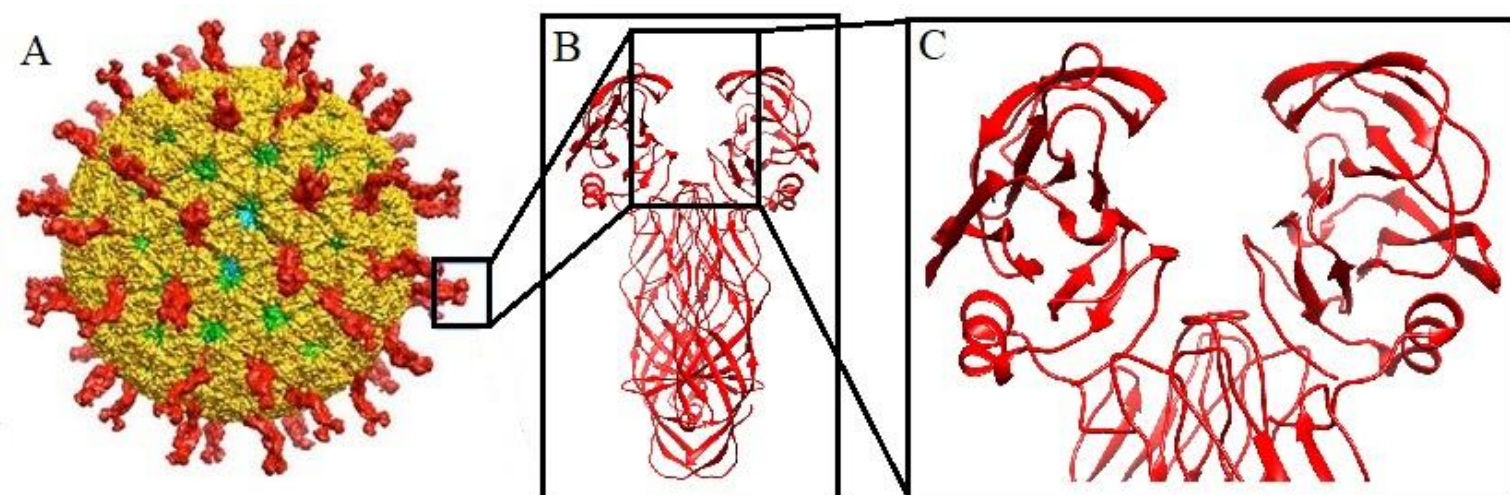


Fig.1

### MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se abordará en su totalidad mediante el empleo de herramientas informáticas. Se obtuvieron las secuencias de aminoácidos de los 57 genotipos de VP4 desde GenBank. Luego, se obtuvieron modelos tridimensionales de cada genotipo en I-TASSER y se refinó la estructura del bolsillo en MODELLER. En una segunda instancia, se realizará un filtrado computacional mediante CV (Fig.2), utilizando la librería de fármacos ZINC y AutoDock. Se seleccionarán aquellos compuestos que exhiban la mejor interacción con el bolsillo de VP4 y se caracterizarán los detalles de la interacción utilizando LIGPLOT. Para cada compuesto seleccionado, se estudiarán las estructuras y conformaciones de máxima actividad biológica, utilizando el servidor web PharmaGist.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvieron los modelos 3D de las espículas para los 57 genotipos de VP4 y se seleccionaron los genotipos de importancia en humanos a los que se refinó el bolsillo de unión. Se descargó e instaló la biblioteca de moléculas ZINC necesaria para iniciar el CV. Los compuestos resultantes se presentarán como candidatos con potencial acción antiviral (terapéutica), debido a que se espera que interfirieran la interacción virus-célula, disminuyendo así la infección.

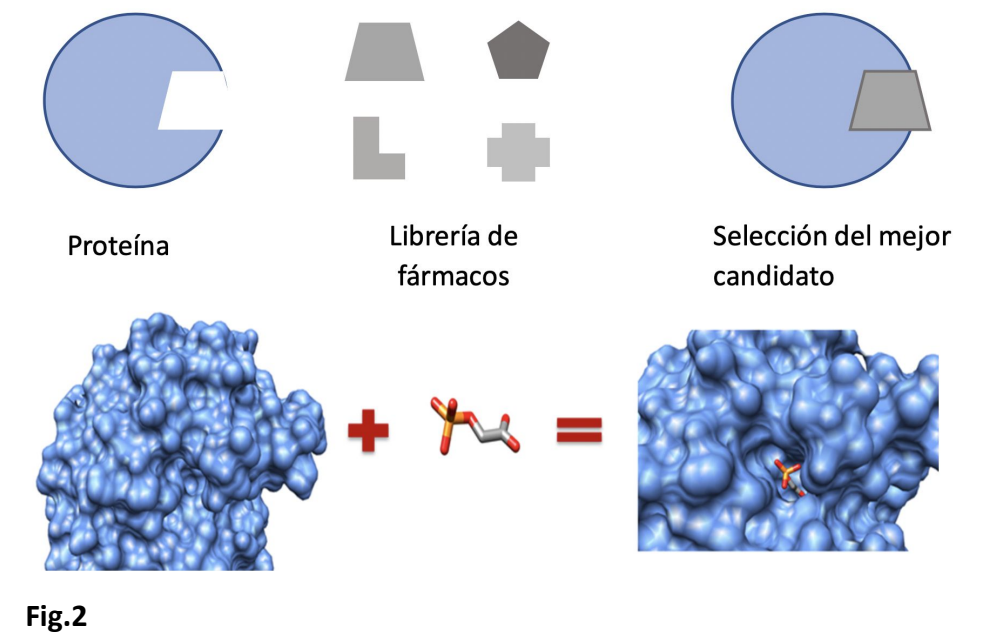


Fig.2

### CONCLUSIONES

El desarrollo y diseño de fármacos mediante el empleo de recursos informáticos representa un abordaje en gran auge en la actualidad. El enfoque mediante CV presenta numerosas ventajas, entre ellas la reducción en tiempo, costos e infraestructura requeridas, debido a que devuelve un número manejable de compuestos para su síntesis y prueba experimental.