

## Diseño *in silico* de un fármaco inhibidor de la DNA polimerasa del virus causante de la peste porcina africana

Antonio Arias-González<sup>a</sup>, Martha Guerrero-Olazarán<sup>a</sup>, José María Viader-Salvadó<sup>a</sup>, Lucila Adriana Galán-Franco<sup>a</sup>, Juan Antonio Gallegos-López<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas, Pedro de Alba, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, Nuevo León.

\*e-mail de autor responsable: [juangallegos.lp@uanl.edu.mx](mailto:juangallegos.lp@uanl.edu.mx)

**Palabras clave:** VPPA predicción, docking, ligando, *in silico*,

### Introducción

El virus de la peste porcina africana (VPPA) es un virus de doble cadena de la familia *Asfarviridae* perteneciente al grupo I de la clasificación de Baltimore, consta de una envoltura pleomórfica con un diámetro de entre 175 y 215 nm. Causante de una fiebre hemorrágica muy infecciosa, es capaz de producir el deceso de los cerdos tras una semana de ser infectados<sup>1</sup>. En la actualidad, no es efectivo el uso de vacunas o la inmunización por anticuerpos, por lo que este estudio se centra en síntesis *in silico* de un fármaco capaz de evitar la replicación del virus.

### Metodología

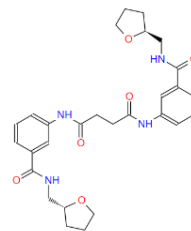
Se obtuvieron secuencias de la DNA polimerasa del VPPA de la base de datos de NCBI a partir de cepas predominantes en regiones afectadas. Las secuencias se alinearon y se calculó una secuencia consenso que se usó para generar un modelo teórico de la DNA polimerasa empleando el programa Swiss Model. Adicionalmente, se realizó la predicción de moléculas en el programa LEA3D, utilizando como sitio de unión la zona donde se lleva a cabo la polimerización de la molécula de DNA<sup>2</sup>. Además, las moléculas diseñadas se filtraron con el servidor USR-VS para seleccionar las moléculas comercialmente disponibles. Estas moléculas a su vez se filtraron con el programa Swiss ADME para seleccionar las moléculas con actividad de fármaco. El análisis de acoplamiento molecular entre la DNA polimerasa y las moléculas diseñadas se realizó con la herramienta dockthor.

### Resultados y discusión

Las cepas empleadas para este estudio fueron elegidas de acuerdo con las regiones donde se han reportado casos en los últimos años<sup>3</sup>.

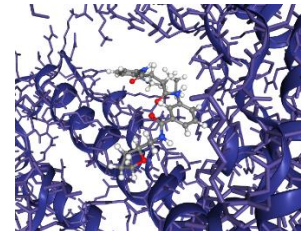
El acoplamiento molecular, mostró que el ligando seleccionado se une fuertemente al sitio catalítico de la DNA polimerasa con un valor de afinidad de -7.800 (Fig. 1). Este resultado sugiere que el ligando seleccionado podría inhibir la replicación del virus al interactuar con el sitio catalítico, donde se ubica la lisina 332, como ha sido reportado en la literatura<sup>4</sup>. La molécula comparó en la base de datos USR-VS donde se usan moléculas existentes y tenerlas como base para una futura síntesis física<sup>4</sup>. Peso molecular de 552.59

g/mol, soluble en agua con una lipofilicidad consenso de 2.35 Log $P_{o/w}$ . Adicionalmente, el ligando seleccionado no inhibe citocromos, y es permeable a las P-glicoproteínas. Además, posee una alta absorción gastrointestinal en comparación con las otras moléculas arrojadas por Swiss ADME. La molécula pasa los filtros de Lipinski y Muegge, no presenta alertas PANS ni Brenk.



**Figura 1.** Estructura molecular del ligando diseñado, C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>.

**Figura 2.** Molécula predicha anclada al sitio activo de la DNA polimerasa del VPPA en el programa dockThor (interacción en lisina 332).



### Conclusiones

En este estudio se predijo *in silico* un ligando con potencial para interferir con la síntesis de DNA de la DNA polimerasa del VPPA.

A pesar de los resultados obtenidos mediante los programas bioinformáticos, se requerirá de más estudios *in vitro* e *in vivo* para conocer la efectividad del fármaco ante la infección del virus

### Referencias

1. Njau, E. P.; Machuka, E. M.; Cleaveland, S.; Shirima, G. M.; Kusiluka, L. J.; Okoth, E. A.; Pelle, R. **2021**, 13 (11), 2285.
2. Beard, William A.; Wilson, S. H. *Biochemistry* **2014**, 53 (17), 2768–2780.
3. Portugal, R.; Coelho, J.; Höper, D.; Little, N. S.; Smithson, C.; Upton, C.; Martins, C.; Leitão, A.; Keil, G. M *Journal of General Virology* **2015**, 96 (2), 408–419. <https://doi.org/10.3390/v13112285>
4. Reyes, K.; Roxas, T.; Gomez, M.; Tayo, L. Proceedings of the 15th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies **2022**.