

EXPLORING NS3 PROTEASE INHIBITORS USING IN SILICO METHODS: POTENTIAL FOR ZIKA VIRUS TREATMENT

Le Van Sang, La Tran The Duy, Nguyen Pham Thanh Hang,
Nguyen Thi My Trinh, Tran Phuong Thao, Nguyen Ngoc Cam Quyen, Hua Huu Bang*

Vo Truong Toan University - QL1A, Tan Phu Thanh, Chau Thanh A, Hau Giang Province, Vietnam

Received: 08/04/2025

Revised: 25/04/2025; Accepted: 09/07/2025

ABSTRACT

Objectives: (1) To develop a pharmacophore model to identify compounds capable of inhibiting the NS3 protease enzyme; (2) Based on the established pharmacophore model, this study performed virtual screening for potential NS3 protease inhibitors from the ZINC database using the ZINCPharmer tool.

Subjects and Methods: A pharmacophore model was constructed via the docking of a reference compound (Compound 1) into the NS3 protease enzyme (PDB ID: 5H4I). Virtual screening was performed using ZINCPharmer on the ZINC database, followed by molecular docking evaluation using AutoDock Vina.

Results: A pharmacophore model was successfully developed, characterized by three aromatic rings (Ar), one hydrophobic feature, and two hydrogen bond acceptors. Virtual screening of 21.777.093 compounds from the ZINC database resulted in the identification of 24 compounds matching the pharmacophore model. Among these, 10 compounds satisfied Lipinski's Rule of Five. Subsequent molecular docking of these compounds revealed binding energies ranging from -7,5 to -8,1 kcal/mol. Notably, compound ZINC08961480 exhibited the lowest binding energy (-8,1 kcal/mol) and formed several key interactions with critical amino acid residues, including hydrogen bonds (Ser135 and Tyr150), π - π stacking interaction (Tyr161), π -alkyl and alkyl (Val36 and Ala132).

Conclusion: The study successfully developed a pharmacophore model to facilitate the screening of potential NS3 protease inhibitors. Virtual screening of the ZINC database identified 24 compounds fitting the model, of which 10 compounds complied with Lipinski's criteria for drug-likeness. Among these, ZINC08961480 exhibited the highest binding affinity and demonstrated strong potential as a lead compound for the development of anti-Zika drugs through NS3 protease inhibition.

Keywords: Pharmacophore model, molecular docking, NS3 protease, Zika virus.

*Corresponding author

Email: hbbang@vttu.edu.vn Phone: (+84) 399087545 Https://doi.org/10.52163/yhc.v66i4.2854

KHÁM PHÁ CÁC CHẤT ỨC CHẾ NS3 PROTEASE BẰNG PHƯƠNG PHÁP IN SILICO: TIỀM NĂNG ĐIỀU TRỊ VIRUS ZIKA

Lê Văn Sáng, La Trần Thế Duy, Nguyễn Phạm Thanh Hằng,
Nguyễn Thị Mỹ Trinh, Trần Phương Thảo, Nguyễn Ngọc Cẩm Quyên, Hứa Hữu Bằng*

Trường Đại học Võ Trường Toản – QL1A, Tân Phú Thạnh, Châu Thành A, Tỉnh Hậu Giang, Việt Nam

Ngày nhận: 08/04/2025

Ngày sửa: 25/04/2025; Ngày đăng: 09/07/2025

ABSTRACT

Mục tiêu: (1) Xây dựng mô hình pharmacophore cho các hợp chất có tác dụng ức chế enzyme NS3 protease; (2) Từ mô hình pharmacophore thiết lập được, đề tài tiến hành sàng lọc các chất có tác dụng ức chế enzyme NS3 protease từ thư viện ZINC (ZINC database) với công cụ ZINCPharmer.

Đối tượng và phương pháp: Xây dựng mô hình pharmacophore thông qua docking hợp chất tham chiếu (hợp chất 1) vào enzyme NS3 protease (PDB ID: 5H4I), sử dụng công cụ ZINCPharmer để sàng lọc ảo từ thư viện ZINC và đánh giá bằng phương pháp docking phân tử thông qua phần mềm AutoDock Vina.

Kết quả: Nghiên cứu xây dựng thành công mô hình pharmacophore đặc trưng với ba vòng thơm (Ar), một nhóm kỵ nước và hai nhóm nhận hydro. Sàng lọc ảo từ 21.777.093 hợp chất trong thư viện ZINC thu được 24 hợp chất phù hợp với mô hình pharmacophore. Trong đó, 10 hợp chất thỏa mãn quy tắc Lipinski. Sau đó, thực hiện docking những hợp chất này, kết quả cho thấy năng lượng liên kết với NS3 protease dao động từ -7,5 đến -8,1 kcal/mol. Đặc biệt, hợp chất ZINC08961480 có năng lượng liên kết thấp nhất (-8,1 kcal/mol) và tạo nhiều tương tác quan trọng với các dư lượng amino acid, bao gồm liên kết hydro (Ser135, Tyr150), tương tác π - π xếp chồng (Tyr161), tương tác π -alkyl và alkyl (Val36, Ala132).

Kết luận: Nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình pharmacophore, phục vụ sàng lọc các hợp chất có khả năng ức chế enzyme NS3 protease. Từ thư viện ZINC, 24 hợp chất tương thích với mô hình được sàng lọc, trong đó có 10 hợp chất đáp ứng quy tắc Lipinski. Đặc biệt, hợp chất ZINC08961480 có ái lực liên kết nổi trội và tiềm năng phát triển thành thuốc điều trị virus Zika nhờ khả năng tương tác tốt với vị trí hoạt động của enzyme NS3 protease.

Từ khóa: Mô hình pharmacophore, docking phân tử, NS3 protease, virus Zika.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus Zika (ZIKV) là một loại virus thuộc họ Flaviviridae, chi Flavivirus, chủ yếu lây truyền qua muỗi Aedes, là tác nhân gây ra các biến chứng như tật đầu nhỏ ở trẻ sơ sinh và hội chứng thần kinh Guillain-Barré, hiện nay chưa có vắc-xin và thuốc điều trị đặc hiệu [1]. Do đó, việc nghiên cứu các liệu pháp kháng ZIKV là điều cần thiết. Enzyme NS3 protease là mục tiêu tiềm năng để phát triển thuốc do vai trò quan trọng trong quá trình sao chép và phát triển của virus [2]. Việc tìm kiếm các hợp chất ức chế enzyme này có thể mở ra cơ hội điều trị và kiểm soát ZIKV. Sàng lọc in silico là phương pháp sàng lọc ảo, giúp tối ưu hóa quá trình tìm kiếm hợp

chất tiềm năng một cách nhanh chóng và tiết kiệm chi phí [3]. Việc kết hợp sàng lọc ảo dựa trên mô hình pharmacophore và docking phân tử đã được dùng rộng rãi để xác định các chất ức chế NS3 protease, tuy nhiên, vẫn cần tiếp tục khai thác nhằm tìm kiếm thêm các hợp chất có ái lực mạnh để mở rộng danh sách chất ức chế tiềm năng và tạo nền tảng phát triển thuốc kháng ZIKV trong tương lai. Chính vì vậy, đề tài “*Khám phá các chất ức chế NS3 protease bằng phương pháp in silico: tiềm năng điều trị virus Zika*” được thực hiện với các mục tiêu nghiên cứu sau:

1. Xây dựng mô hình pharmacophore cho các hợp

*Tác giả liên hệ

Email: hbbang@vttu.edu.vn Điện thoại: (+84) 399087545 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66i4.2854>

chất có tác dụng ức chế enzyme NS3 protease.

2. Từ mô hình pharmacophore thiết lập được, đề tài tiến hành sàng lọc các chất có tác dụng ức chế enzyme NS3 protease từ thư viện ZINC với công cụ ZINCPharmer.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các phân tử từ cơ sở dữ liệu ZINC có khả năng ức chế enzyme NS3 protease của virus Zika.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Cấu trúc ba chiều của NS3 protease được tải về từ ngân hàng cơ sở dữ liệu protein RCSB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) với mã định danh (ID) là 5H4I. Protein này chứa hai mô hình cấu trúc là NS2B và NS3 protease, được xác định bằng phương pháp NMR. Đề tài sử dụng mô hình NS3 protease cho mục đích nghiên cứu. Các phối tử được sàng lọc từ cơ sở dữ liệu ZINC, cấu trúc được vẽ lại bằng ChemDraw và tối ưu hóa năng lượng bằng thuật toán MM2 (Molecular Mechanics 2). Cấu trúc được lưu lại dưới định dạng *.mol2 trước khi thực hiện docking phân tử.

Docking phân tử được thực hiện bằng công cụ AMDock (AutoDock Vina). Kết quả docking được trực quan hóa và hiển thị bằng Discovery Studio Visualizer. Mô hình redocking phối tử đồng kết tinh benzimidazol-1-ylmethanol được đánh giá là tốt nhất khi có giá trị RMSD < 2 Å. Mô hình pharmacophore được xây dựng từ công cụ ZINCPharmer. Các phối tử được lựa chọn thỏa mãn mô hình pharmacophore và tuân theo quy tắc Lipinski.

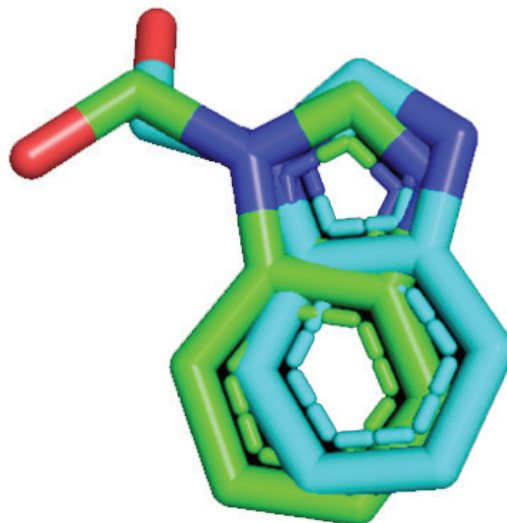
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả xây dựng mô hình pharmacophore

Cấu trúc tinh thể của NS3 protease (PDB ID: 5H4I), được xử lý bằng Discovery Studio Visualizer để loại bỏ phân tử nước, ligand đồng kết tinh (benzimidazol-1-ylmethanol và ion acetate), chuỗi NS2B, và lưu lại với định dạng .pdb để phục vụ cho quá trình docking.

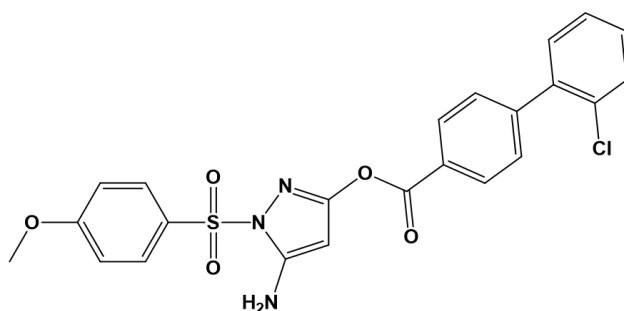
Trước khi sàng lọc các phối tử, nghiên cứu thực hiện redocking phối tử đồng kết tinh benzimidazol-1-ylmethanol (điểm số docking là -5,8 kcal/mol)

để thẩm định về tính hợp lý của quy trình gắn kết. Kết quả cho thấy sự chồng khít giữa cấu trúc phối tử trước và sau redocking với giá trị RMSD được đo bằng phần mềm PyMOL là 0,663 Å (< 2 Å) (Hình 1). Điều này chứng tỏ rằng kết quả docking các phân tử vào mục tiêu là đáng tin cậy.



Hình 1. Kết quả redocking phối tử đồng kết tinh benzimidazol-1-ylmethanol

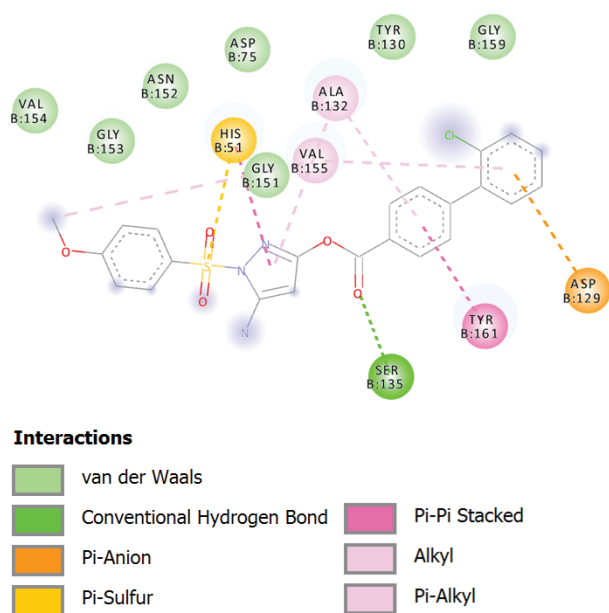
Căn cứ trên kết quả nghiên cứu của Yan Li và cộng sự (2018), hợp chất 1 ổn định dạng đóng của protease ZIKV, tạo liên kết cộng hóa trị với Ser135 có $K_i = 36,35 \pm 25,7 \mu\text{M}$ [4, 5]. Hợp chất này được làm chuẩn trong nhiều nghiên cứu thuốc kháng ZIKV nhờ hoạt tính vượt trội [4], chính vì vậy, trong nghiên cứu này, hợp chất 1 được lựa chọn làm hợp chất dẫn đường cho nghiên cứu sàng lọc các hợp chất có khả năng ức chế NS3 protease của virus Zika.



Hình 2. Cấu trúc hợp chất 1 [4, 5]

Cấu trúc hợp chất 1 và các phối tử khác được vẽ lại bằng Chem3D, được tối ưu hóa năng lượng bằng thuật toán MM2 và được lưu lại với định dạng *.mol2.

Hợp chất 1 được docking vào NS3 protease bằng phần mềm AMDock với kích thước hộp tìm kiếm (grid box) là 22x22x22 Å, tọa độ trục là x = -5,5, y = 8,2, z = -13,9 [6]. Kết quả thu được năng lượng liên kết là -7,5 kcal/mol.

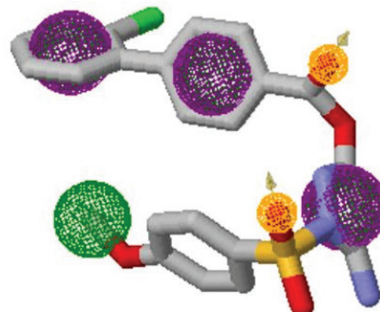


Hình 3. Kết quả tương tác 2D của hợp chất 1 với NS3 protease

Nhận xét: Từ kết quả tương tác 2D (Hình 3), ta thấy được hợp chất hình thành liên kết hydro với gốc Ser135 thông qua nhóm carbonyl, giúp ổn định tương tác và định hướng phối tử trong hốc liên kết. Asp129 tham gia tương tác π -anion với vòng thơm của phối tử. Tương tác π -sulfur và π - π xếp chồng được hình thành giữa phối tử với His51. Bên cạnh đó, vòng thơm của phối tử có tương tác π - π xếp chồng với Tyr161, giúp tăng độ bền phức hợp. Các

gốc Val155 và Ala132 tạo tương tác π -alkyl và alkyl với phối tử.

Như vậy, từ mô hình docking hợp chất 1 với NS3 protease, mô hình pharmacophore được đề xuất như trong Hình 4.



Hình 4. Kết quả mô hình pharmacophore

Nhận xét: Mô hình này có sự hiện diện của ba vòng thơm (Ar) (tím), một nhóm kỵ nước (xanh lá) và hai nhóm nhận hydro (vàng). Các nhóm này đều đảm nhận nhiệm vụ hình thành liên kết với các amino acid quan trọng, quyết định hoạt tính của hợp chất 1 trong việc ức chế NS3 protease.

3.2. Kết quả sàng lọc ảo

Dựa trên mô hình pharmacophore vừa xây dựng được, đề tài sàng lọc được 24 phân tử phù hợp từ cơ sở dữ liệu ZINC với 21.777.093 hợp chất bằng công cụ ZINCPharmer. Sau đó, 24 hợp chất tiếp tục được sàng lọc bằng quy tắc Lipinski. Kết quả cho thấy có 10 hợp chất đáp ứng các tiêu chí của quy tắc trên.

Bảng 1. 10 hợp chất phù hợp với quy tắc Lipinski

STT	Hợp chất	RMSD	LogP	HBD	HBA	Trọng lượng phân tử	Số liên kết quay tự do
1	ZINC03654530	0,765885	4,18	3	6	439,539	3
2	ZINC08961480	0,441532	4,49	1	9	453,476	4
3	ZINC40177724	0,717015	4,57	1	7	462,527	7
4	ZINC40178090	0,717256	4,99	1	7	476,554	7
5	ZINC40177878	0,717106	4,73	1	7	480,517	7
6	ZINC40178384	0,716568	4,68	1	7	480,517	7
7	ZINC40177933	0,717194	4,63	1	8	492,553	8
8	ZINC40178193	0,717006	4,60	1	8	492,553	8
9	ZINC40178428	0,713829	4,58	1	8	492,553	8
10	ZINC40177725	0,723685	4,63	1	8	492,553	8

Ghi chú: RMSD: độ lệch bình phương trung bình gốc; LogP: hệ số phân bố octanol-nước; HBD: số lượng nhóm cho liên kết hydro (số lượng các nhóm -NH và -OH); HBA: số lượng nhóm nhận liên kết hydro (bao gồm nguyên tử O và N).

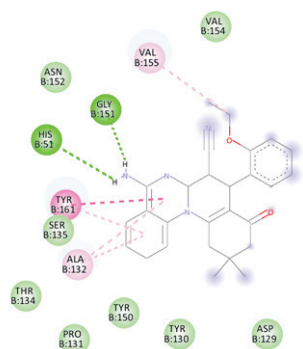
Nhận xét: Tất cả 10 hợp chất đều có khối lượng phân tử nhỏ hơn 500 Da; HBD của các hợp chất này đều thấp, hầu hết đều bằng 1 (riêng ZINC03654530 có giá trị là 3); HBA dao động từ 6 đến 9; LogP của cả 10 hợp chất đều có giá trị ≤ 5 . Ngoài ra, số liên kết quay tự do của cả 10 hợp chất đều < 10 , phù hợp với quy tắc Veber's.

3.3. Kết quả docking phân tử

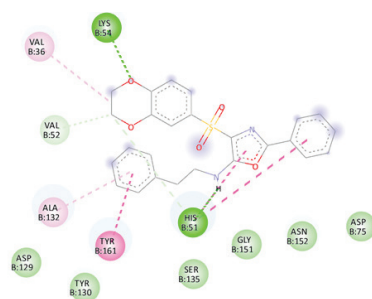
Để đánh giá khả năng liên kết với NS3 protease, 10 hợp chất trên được gắn vào hốc liên kết bằng công cụ AMDock. Kết quả cho thấy năng lượng liên kết dự đoán dao động từ -7,5 đến -8,1 kcal/mol (Bảng 2), trong đó, hầu hết các hợp chất đều có năng lượng thấp hơn so với chất tham chiếu 1. Điều này chứng tỏ các hợp chất trên đều có khả năng liên kết tốt với thụ thể NS3 protease.

Bảng 2. Năng lượng liên kết của 10 hợp chất

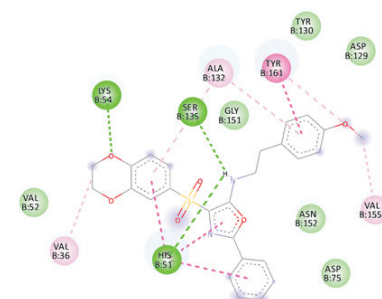
Hợp chất	Năng lượng liên kết dự đoán (kcal/mol)	Các acid amine tạo liên kết
ZINC03654530	-7,7	Val155, Gly151, His51, Tyr161, Ala132
ZINC08961480	-8,1	Tyr150, Ser135, Ala132, Val36, Tyr161
ZINC40177724	-7,6	Lys54, Val36, Val52, Ala132, Tyr161, His51
ZINC40177725	-7,7	Tyr161, Ala132, Ser135, Lys54, Val36, His51, Val155
ZINC40177878	-7,7	Tyr161, Ala132, Lys54, Val36, His51, Ser135
ZINC40177933	-7,7	His51, Val52, Ala132, Val36, Tyr161, Ser135, Val72
ZINC40178090	-7,9	His51, Gly133, Ala132, Tyr161, Tyr150
ZINC40178193	-7,9	Tyr161, Gly151, His51, Gly153, Ala132,
ZINC40178384	-7,7	Tyr161, Tyr130, Tyr150, Ser135, Ala132, His51, Asp75
ZINC40178428	-7,5	Val36, Asn152, Val155, His51, Tyr161, Tyr150, Pro131, Ala132



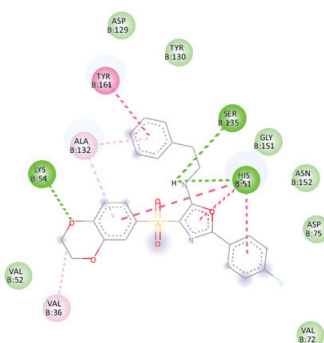
ZINC03654530



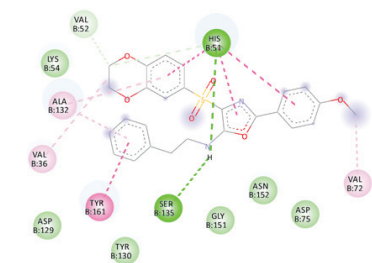
ZINC40177724



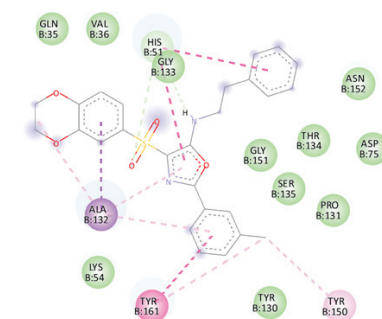
ZINC40177725



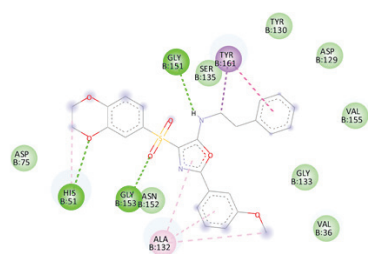
ZINC40177878



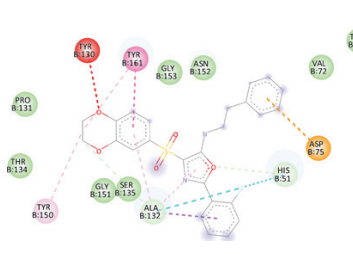
ZINC40177933



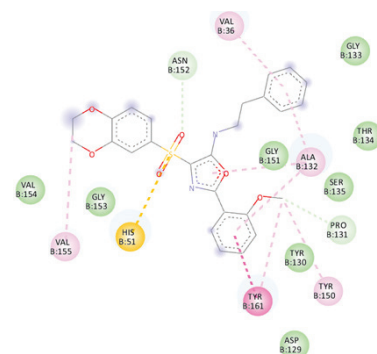
ZINC40178090



ZINC40178193

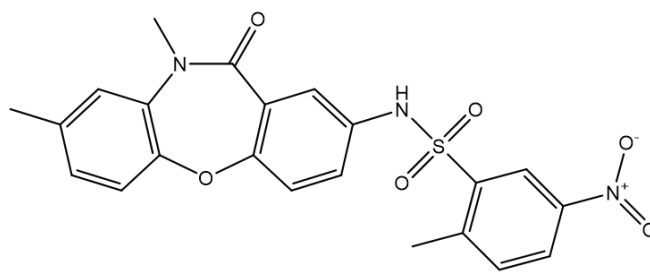


ZINC40178384

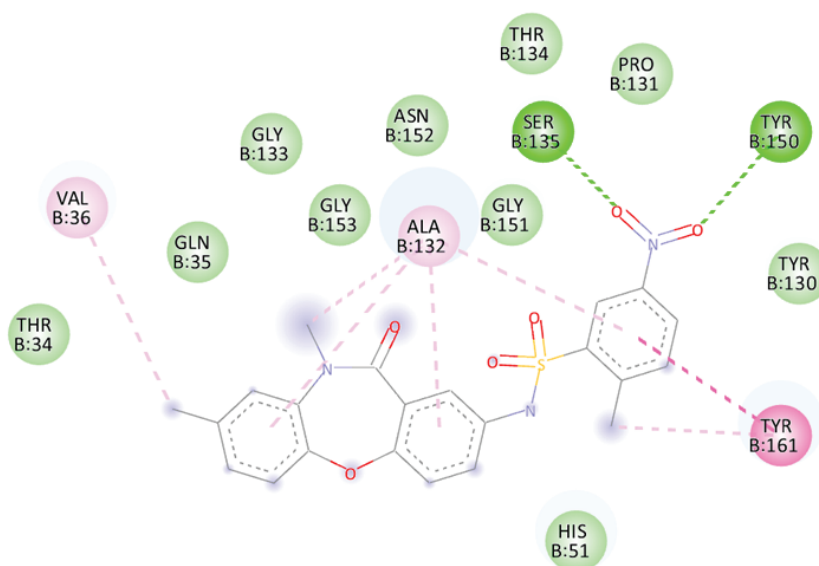


ZINC40178428

Nhận xét: Thông qua Bảng 2, hợp chất ZINC08961480 có năng lượng liên kết thấp nhất ($-8,1$ kcal/mol), điều này cho thấy ái lực liên kết cao giữa hợp chất và vị trí hoạt động của enzyme, nên được xem là phối tử tiềm năng cho được tính tốt đối với virus Zika, đặc biệt là khả năng ức chế NS3 protease. Đồng thời theo Hình 6, ZINC08961480 tạo ra nhiều tương tác với các amino acid bao gồm: liên kết hydro với Ser135 và Tyr150 (màu xanh lá đậm), tương tác π - π xếp chồng với Tyr161 (màu hồng), tương tác π -alkyl và alkyl với Val36 và Ala132 (màu tím nhạt và hồng nhạt).



Hình 5. Cấu trúc phân tử ZINC08961480



Interactions

	van der Waals		Alkyl
	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Alkyl
	Pi-Pi Stacked		

Hình 6. Kết quả tương tác của hợp chất ZINC08961480

4. BÀN LUẬN

4.1. Xây dựng mô hình pharmacophore

Mô hình pharmacophore được xây dựng dựa trên phân tích cấu trúc và tương tác của hợp chất tham chiếu với enzyme NS3 protease, bao gồm ba vòng thơm (Ar), một nhóm kỵ nước và hai nhóm nhận hydro. Kết quả có sự tương đồng như trong nghiên cứu của Trần Quang Độ và cộng sự (2023), đều cho thấy sự hiện diện của các yếu tố như vòng thơm, nhóm kỵ nước và nhóm nhận liên kết hydro trong mô hình [7], chính sự có mặt của các yếu tố này đảm bảo sự tương tác tốt với protein mục tiêu.

Trong mô hình, các vòng thơm không chỉ tạo ra các tương tác π - π xếp chồng và π -anion với các amino acid thơm trong hốc liên kết mà còn giúp ổn định cấu trúc phối tử, hỗ trợ các tương tác kỵ nước nhờ bản chất không phân cực. Bên cạnh đó, nhóm kỵ nước tăng cường sự phù hợp không gian của phối tử nhờ tương tác với vùng kỵ nước thông qua liên kết Van der Waals. Đặc biệt, đặc tính này hỗ trợ phối tử thấm tốt qua màng tế bào trong môi trường sinh học chứa nước. Cuối cùng, hai nhóm nhận hydro góp phần hình thành liên kết hydro với các amino acid tại vị trí hoạt động, từ đó định hướng phối tử vào các liên kết tối ưu và tăng cường độ bền của phức hợp.

4.2. Sàng lọc ảo

Từ mô hình pharmacophore được thiết lập, đề tài sàng lọc được 24 hợp chất tiềm năng từ thư viện ZINC, trong đó, có 10 hợp chất tuân theo quy tắc Lipinski. Các hợp chất đều có khối lượng phân tử nhỏ hơn 500 Da (dao động từ 439,539 đến 492,553 Da), khối lượng này giúp các hợp chất dễ dàng thấm qua màng tế bào (màng lipid kép) theo cơ chế khuếch tán thụ động. Trong khi đó, số nhóm cho liên kết hydro (HBD) của hầu hết các hợp chất đều nhỏ hơn 5, đảm bảo cân bằng giữa tính tan và khả năng thấm màng. Bên cạnh đó, số nhóm nhận liên kết hydro (HBA) dao động từ 6-9 (≤ 10), điều này giúp hợp chất duy trì khả năng thấm màng mà vẫn đảm bảo tính tan trong nước. Ngoài ra, chỉ số LogP của cả 10 hợp chất đều nằm trong ngưỡng tối ưu ($0 < \text{LogP} < 5$), đảm bảo cân bằng giữa tan trong nước và thấm qua màng, giúp hấp thu tốt. Cuối cùng, giá trị số liên kết quay tự do của 10 hợp chất đều nhỏ hơn 10, phù hợp với tiêu chí Veber trong hỗ trợ thiết kế thuốc, điều này góp phần cải thiện sinh khả dụng và tăng hiệu quả ức chế enzyme [8].

Qua việc áp dụng quy tắc Lipinski, ta có thể sàng lọc được các hợp chất ức chế có khả năng hấp thu tốt khi dùng đường uống, loại bỏ hợp chất có kích thước quá lớn hoặc độ phân cực cao, ưu tiên các ứng viên có LogP phù hợp, đảm bảo tính cân bằng giữa tan trong nước và thấm qua màng [8].

4.3. Docking phân tử

Theo Bảng 2, 10 hợp chất đều có sự tương tác tốt với amino acid như His51 và Ser135. Đây là hai trong ba amino acid xúc tác chính (His51/Asp75/Ser135) ở vị trí hoạt động của NS3 protease, enzyme này đảm nhận chức năng kép trong cả quá trình sao chép ARN của virus và trong khả năng chống lại miễn dịch tự nhiên của vật chủ [9]. Sự tương tác trên góp phần làm tăng tiềm năng ức chế enzyme NS3 protease của virus.

Kết quả docking đã chỉ ra rằng ZINC08961480 có ái lực liên kết cao với NS3 protease (năng lượng liên kết là -8,1 kcal/mol), thiết lập nhiều tương tác quan trọng với các amino acid tại vị trí hoạt động, cụ thể: (1) hợp chất tạo liên kết hydro với các amino acid Ser135 và Tyr150 làm tăng độ bền của phức hợp thông qua tương tác định hướng, giúp hợp chất gắn chắc vào vị trí hoạt động; đặc biệt là liên kết hydro với Ser135, góp phần ổn định phức hợp phối tử-protein, kết quả này tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Cường Quốc và các cộng sự vào năm 2021 [2]; (2) tương tác π - π xếp chồng xảy ra giữa vòng thơm trong hợp chất và amino acid Tyr161, giúp tăng ái lực liên kết nhờ tương tác mặt phẳng giữa các vòng thơm, ổn định phức hợp, hỗ trợ ức chế enzyme hiệu quả hơn; (3) tương tác π -alkyl và alkyl với các amino acid Val36 và Ala132, giúp tăng cường tương tác kỵ nước, giúp ligand bám chặt hơn trong túi gắn và ổn định cấu trúc liên kết, hỗ trợ ức chế enzyme.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình pharmacophore đặc trưng cho các chất ức chế NS3 protease của virus Zika; sàng lọc được 24 hợp chất thỏa mãn mô hình với 10 hợp chất đáp ứng theo quy tắc Lipinski từ 21.777.093 hợp chất của thư viện ZINC. Trong đó, hợp chất ZINC08961480 nổi bật về ái lực gắn kết với enzyme (năng lượng liên kết -8,1 kcal/mol). Kết quả này cung cấp dữ liệu tham khảo hữu ích, đồng thời làm cơ sở cho các nghiên cứu in vitro và in vivo nhằm phát triển hợp chất tiềm năng này trở thành thuốc trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Didier Musso and Duane J Gubler (2016). Zika virus. *Clinical microbiology reviews*, 29(3), pp. 487-524.
- [2] Cuong Quoc Nguyen, et al. (2021). Designs, synthesis, docking studies, and biological evaluation of novel berberine derivatives targeting zika virus. *Journal of Chemistry*, 2021(1).
- [3] Kunal Roy, Supratik Kar, and Rudra Narayan Das (2015). Understanding the basics of QSAR for applications in pharmaceutical sci-

- ences and risk assessment, 1st ed. Academic press.
- [4] Yingqi Feng (2024). Recent advances in the study of zika virus structure, drug targets, and inhibitors. *Frontiers in Pharmacology*, 15.
 - [5] Yan Li, et al. (2018). Structural insights into the inhibition of Zika virus NS2B-NS3 protease by a small-molecule inhibitor. *Structure*, 26(4), pp. 555-564.
 - [6] Lucy R Bowen, et al. (2019). Identification of potential Zika virus NS2B-NS3 protease inhibitors via docking, molecular dynamics and consensus scoring-based virtual screening. *Journal of Molecular Modeling*, 25(7).
 - [7] Quang De Tran, et al. (2023). ZIKV Inhibitors Based on Pyrazolo [3, 4-d] pyridazine-7-one Core: Rational Design, In Vitro Evaluation, and Theoretical Studies. *ACS omega*, 8(51), pp. 48994-49008.
 - [8] Mohit Motiwale, et al. (2024). The utilization of descriptors in convoluted Lipinski's rule of five. *Computational Drug Delivery: Molecular Simulation for Pharmaceutical Formulation*, pp. 39-70.
 - [9] Josè Starvaggi, et al. (2024). The inhibition of NS2B/NS3 protease: A new therapeutic opportunity to treat dengue and Zika virus infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8).

