

Determinación de nuevas herramientas de diseño biomoleculares y su aplicación en sistemas de interés terapéutico

Tesista: **Cintia Anabella Menéndez. Area II-IV**

Director: **Dr. Gustavo Appignanesi. Area IV. Departamento de Química. UNS**

Director: **Dr. Darío Gerbino .Area II. Departamento de Química. UNS**

Las interacciones por puente de hidrógeno entre los átomos del “backbone” (BHBs) en proteínas constituyen el principal determinante de su estructura secundaria y terciaria. En proteínas solubles, las interacciones no covalentes son estables cuando el agua es significativamente excluida de su entorno por las cadenas laterales de los aminoácidos. Sin embargo este requerimiento no necesariamente se cumple a lo largo de toda la proteína, más aún está lejos de cumplirse en los sitios de “binding”. De esta manera se ha sugerido que las propiedades de hidratación en estas regiones juegan un rol central en la unión de ligandos, así como también en interacciones proteína- proteína. De hecho, las proteínas presentan defectos en su empaquetamiento (1,2); caracterizados por regiones del backbone expuestas al solvente, las cuales pueden ser inferidas a partir de las coordenadas del PDB. Análogamente, estos defectos en el empaquetamiento tienen un rol central en la unión de proteínas; finalmente este hecho aporta una nueva perspectiva en el diseño de drogas (1-4).

En este tiempo hemos estudiado la propensión dinámica de los BHBs del ‘backbone’ de la proteína MDM2 (regulador natural del gen supresor tumoral p53) con el objetivo de comprender sus propiedades de binding. Esta aproximación está sustentada en la observación de que ciertos puentes de hidrógeno del sitio de unión del MDM2 con p53 exhiben una propensión dinámica marcadamente diferente de su valor estático (esto es, formado o no formado) en el PDB (obtenido por cristalografía de rayos x) del MDM2 en su forma APO (5-6). De esta manera, hemos realizado una serie de cálculos de propensión de puentes de hidrógeno en diferentes contextos:

- 1- ‘Alanine Scanning’ computacional del sitio de unión de MDM2 a p53.
- 2- La formación de complejos entre MDM2 y pequeñas moléculas disruptivas de la interacción MDM2-p53, tales como nutlin-3a (realizando además un análisis

minucioso de la contribución a la formación del complejo de diferentes fragmentos de esta molécula).

3- La unión de una serie de moléculas con diferentes afinidades.

De esta manera, se pone de manifiesto la importancia de los análisis de propensión de puentes de hidrógeno en estudios de binding en proteínas; y como esta nueva metodología puede ser una herramienta útil en el diseño y optimización de drogas, pudiéndose utilizar de manera complementaria a los métodos de diseño comúnmente utilizados.

Finalmente, aplicamos esta nueva metodología en la optimización de nuevos tipos de moléculas disruptivas de la interacción MDM2-p53. Utilizamos además de manera complementaria métodos de diseño ampliamente difundidos tales como simulaciones de Docking y cálculos de energía libre como PBSA y GBSA.

Referencias:

- (1) A. Fernández, in Transformative Concepts for Drug Design: Target Wrapping Vol. 1 (Springer: Heidelberg, 2010), pp. 1-224.
- (2) A. Fernández, R. Scott, Phys. Rev. Lett. 2003, 91, 018102.
- (3) S.R. Accordino, J.A. Rodriguez-Fris, G.A. Appignanesi and A. Fernández, Eur. Phys. J. E 2012, 35, 59.
- (4) S.R. Accordino, M.A. Morini, M.B. Sierra, J.A. Rodriguez Fris, G.A. Appignanesi, A. Fernández, Proteins: Struct., Funct., Bioinf. 2012, 80, 1755.
- (5) C.A. Menéndez, S.R. Accordino, D.C. Gerbino, and G.A. Appignanesi. EPJE, 2015, 38 (10): 107.
- (6) Menéndez CA, Accordino SR, Gerbino DC, Appignanesi GA. PLoS ONE, 2016,11(10).

