

Diseño Asistido por Computadora de Inhibidores de PLA2 de Venenos de Serpientes del NEA

Área del Conocimiento: CS. NATURALES Y EXACTAS

Autores: GOMEZ CHAVEZ, José Leonardo – LOBON, Ignacio

Exequiel – ANGELINA, Emilio Luis – PERUCHENA, Nélida María

Facultad: Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura

E-mail: gomezleonardo721@gmail.com

Introducción

En nuestro país los accidentes ofídicos son un grave problema para la salud pública, siendo el género *Bothrops* responsable de la mayoría de los accidentes en las regiones del Nordeste y Noroeste Argentino. Entre los componentes de los venenos uno de los principales responsables de los efectos sistémicos son las fosfolipasas A2 (PLA2).[1] Dado que los antisueros han demostrado ciertas limitaciones para neutralizar los componentes del veneno, la búsqueda de nuevos inhibidores de esta enzima es de gran interés como complemento a la terapia con suero real. [2]

Materiales y Método

Las simulaciones de Dinámica molecular (DM) fueron llevadas a cabo con el paquete Amber14. Para acelerar los cálculos se empleó la versión CUDA de pmed, utilizando núcleos de GPU (Unidad de Procesamiento Gráfico) de una NVIDIA® Geforce GTX 970. [3]

Los cálculos de Docking se realizaron con el programa AutoDock. [4]

El análisis de densidad electrónica (QTAIM) se realizó con el software Multiwfn. [5]

Los grafos moleculares de la densidad electrónica fueron representados con Pymol. La visualización de los fingerprints se realizó con el software R (r-project.org).

Resultados y Discusión

Mediante simulaciones de DM en un grupo de derivados glicosilados de la quercetina con propiedad inhibitoria de la actividad enzimática del blanco de estudio se encontró dos modos de unión posibles para estos flavonoides, quercetin driven (QD) y sugar driven (SD). **Figura 1**

El análisis de la densidad electrónica en el complejo Proteína-Ligando permitió detectar las interacciones interatómicas más relevantes y comunes a todos los complejos, los cuales fueron introducidos a modo de puntos farmacofóricos (PFs) en el algoritmo de docking para guiar las predicciones computacionales. Los parámetros optimizados de estos PFs lograron reproducir los modos de unión QD y SD de los flavonoides glicosilados. **Figura 2**

Objetivos

- Encontrar la relación entre las interacciones moleculares y la actividad *in vitro* de los flavonoides glicosilados, evaluando su potencial farmacológico.
- Aprovechar la información obtenida a partir del estudio de las interacciones de fitometabolitos activos para guiar la búsqueda de nuevos inhibidores de PLA2 de una serpientes Bothropicas.

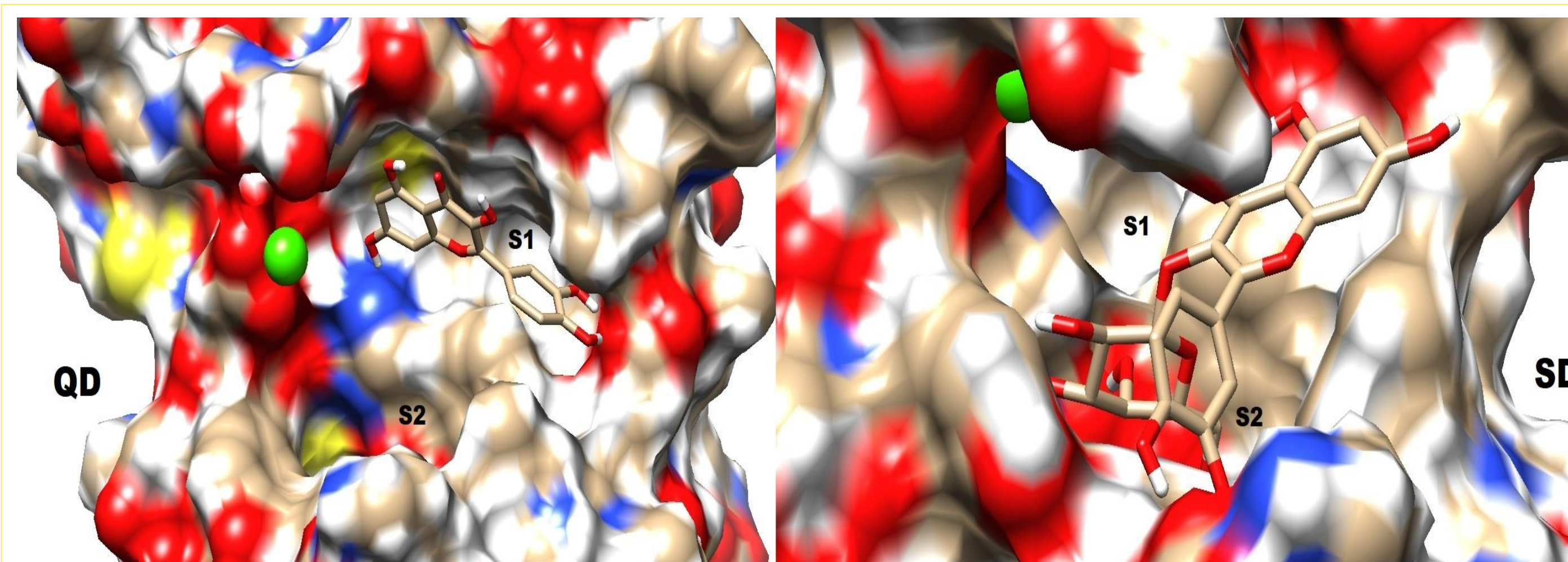


Figura 1: (QD) La Quercetina guía la unión anclándose en el sub-bolsillo 1 (S1). (SD) El azúcar guía la unión del flavonoide anclándose en el sub-bolsillo 2 (S2). Ión Ca²⁺ representado en verde.

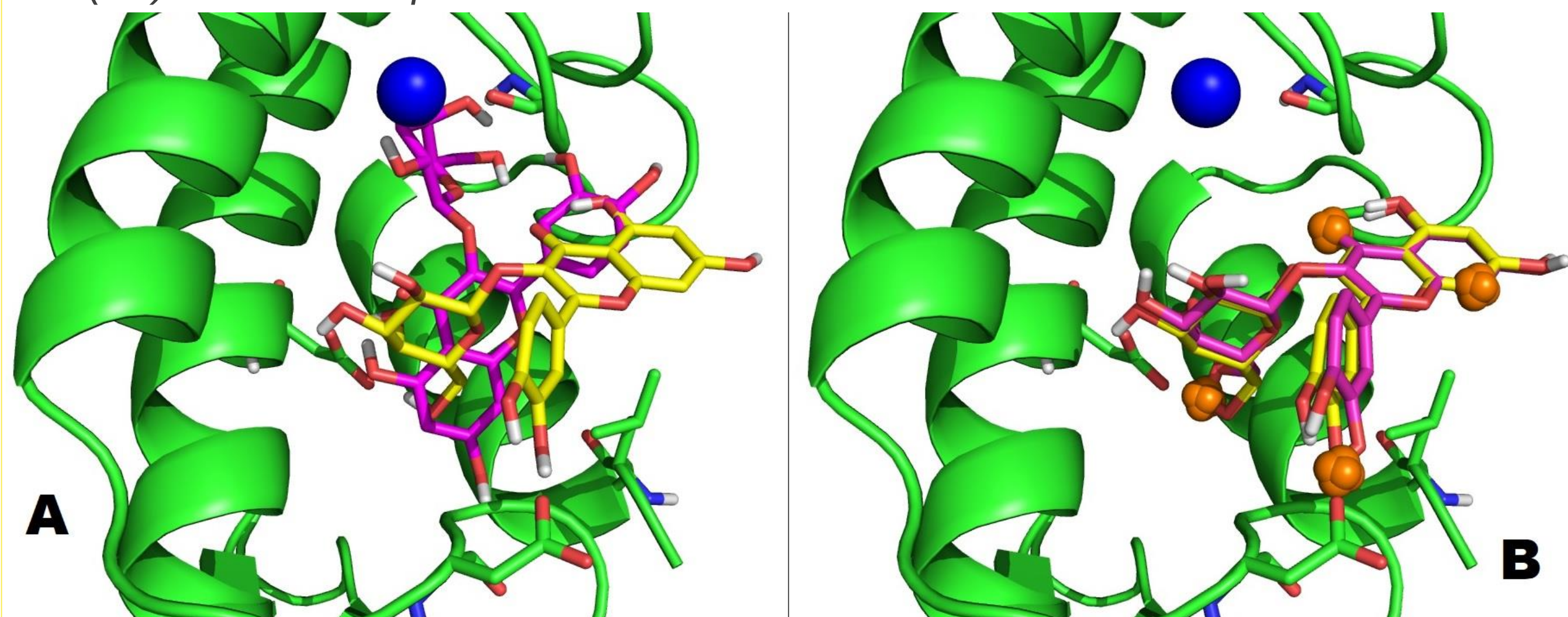


Figura 2: Poses de uno de los flavonoides glicosilados antes (A) y después (B) de la introducción de los PFs para SD. Modo de unión de referencia y pose de docking en amarillo y magenta, respectivamente. Con esfera azul se representa el ión Ca²⁺ y en naranja los PFs implementados para guiar el cálculo conformacional.

Conclusiones

A través del análisis profundo de los complejos de PLA2 con flavonoides glicosilados activos se logró detectar las interacciones clave que gobiernan el evento de unión. Estas interacciones fueron utilizadas para ajustar los parámetros de los algoritmos de docking que se utilizan en el diseño de fármacos asistido por computadora para mejorar las predicciones computacionales. Las mejoras implementadas podrán aprovecharse en campañas de cribado virtual de bases de datos de compuestos adquiribles comercialmente con el objetivo de proponer nuevos candidatos a inhibidores de esta enzima.

Bibliografía

- [1] Meier, J. & White, J. (Eds). CRC Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons. (CRC Press Inc, 1995).
- [2] Hage-Melim LI, da Silva CH, Semighini EP, Taft CA, Sampaio SV, Computer-aided Drug Design of Novel PLA2 Inhibitor Candidates for Treatment of Snakebite (2009) J. Biomol. Struct. & Dyn.,27, 27-35.
- [3] Case, A.D. et al. (2015), AMBER 2015, University of California, San Francisco.
- [4] Morris, G. M. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. J. Comput. Chem. 30, 2785–2791 (2009).
- [5] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer, J Comput Chem 33(5) (2012) 580-92.