



## XXII Comunicaciones Científicas y Tecnológicas

Orden Poster: CE-007 (ID: 45)

**Autor:** LUCHI, ADRIANO MARTIN

**Título:** Interacciones intermoleculares "Puentes de Halógeno" en el diseño de inhibidores enzimáticos

Director:

Palabras clave: QTAIM, GPCR, Dinámica Molecular, agujero-sigma

Área de Beca: Cs. Naturales Y Exactas

Tipo Beca: Cyt - Pregrado

Periodo: 02/03/2015 al 29/02/2016

Lugar de trabajo: Facultad De Cs. Exactas Y Naturales Y Agrimensura

Proyecto: (14F017) Interacciones moleculares en entornos químicos y bioquímicos. Interacciones hole-lumps Efectos sobre la Estructura y Reactividad.

### **Resumen:**

En este trabajo se estudiaron los enlaces de halógeno (EX) que establecen ligandos halogenados (LX, con X= Cl, Br) en el bolsillo de unión de receptores proteicos mediante las técnicas de Dinámica Molecular (DM) y el análisis topológico de la densidad electrónica. Los EXs fueron contrastados con los correspondientes enlaces de hidrógeno (EH) que forman sus análogos no halogenados LOH, donde X fue reemplazado por un grupo hidroxilo (OH) o por algún grupo funcional conteniendo hidrógeno, ej. OH, SH, etc.). Los pares de ligandos, con y sin halógeno, (LX/LOH) fueron extraídos de bases de datos con anotaciones de afinidad (valores de  $K_i$ ). Se seleccionaron casos en los cuales la sustitución por halógeno aumenta la afinidad por el blanco molecular ( $K_i(LX) < K_i(LOH)$ ) y viceversa ( $K_i(LX) > K_i(LOH)$ ).

Este trabajo se centró específicamente en el estudio de las interacciones de LXs en el bolsillo de unión del receptor D2 de Dopamina (DRD2). Este receptor está involucrado en importantes patologías neurodegenerativas como el Mal del Alzheimer y el Mal de Parkinson.

Dado que aún no se ha resuelto la estructura 3D de DRD2, las simulaciones de DM se llevaron a cabo utilizando un modelo de homología de este receptor. Para imitar la región positiva sobre el átomo de halógeno (agujero-sigma) se introdujo en el campo de fuerza un extra-punto con carga positiva pero sin masa. A partir de las trayectorias de DM se construyeron modelos reducidos de los complejos simulados, sobre los cuales se realizó el análisis de la densidad electrónica para explicar sus diferencias de unión.

Este estudio comparativo de pares de ligandos halogenados/no-halogenados resulta útil para delinear pautas generales sobre cómo utilizar los EXs de manera racional, para mejorar la afinidad de un compuesto líder por su blanco molecular.

Los resultados muestran que los átomos de halógeno tienden a formar EX con los átomos de oxígeno de la cadena principal de la proteína (backbone). Dos de los cuatro ligandos halogenados estudiados formaron EX con el oxígeno carbonílico de la serina 193. Específicamente este EX ocasiona una disminución de la inherente tendencia al despliegamiento que presenta el segmento de transmembrana 5 (TM5).

Estos resultados sugieren un posible rol de los EXs como moduladores de la estructura secundaria de proteínas por la habilidad de los átomos de halógenos para interactuar con el "backbone" de la misma.