

ESTUDIOS DE DOCKING DE COMPUESTOS FENOTIAZINICOS EN TRIPANOTIONA Y GLUTATION REDUCTASA: UN ANALISIS GRAFICO

Iribarne, F.¹, García Otero, A.¹, Alvareda, E.¹, Aguilera, S.² y Paulino, M.¹

¹ Grupo de Modelado Biomolecular, DEQUIFIM, Facultad de Química, General Flores 2124, 1157 - Montevideo, Uruguay

² Departamento de Física, Laboratorio de Cristalografía Macromolecular, Facultad de Ciencias, Universidad Católica del Norte, Av. Angamos 0610, CC 1280, Antofagasta, Chile

Se presenta un estudio teórico de afinidades de unión de una extensa serie de derivados fenotiazínicos previamente sintetizados en los sitios activos de tripanotiona reductasa (TR) y glutatión reductasa (GR). Algunos de los derivados han probado ser inhibidores de TR de *T.cruzi*. Se hizo una comparación con las afinidades de los ligandos naturales, tripanotiona disulfuro (T[S]₂) y glutatión disulfuro (GSSG).

Se obtuvieron geometrías de mínima energía para todos los compuestos y se calcularon propiedades electrónicas mediante cálculos semi-empíricos de Química Cuántica. Todos los compuestos fueron sujetos a procedimientos teóricos de docking (programa DOCK) en los sitios de TR y GR. Con la muestra total se realizó un análisis de componentes principales (PCA), intentando correlacionar los resultados de docking y las propiedades electrónicas con los datos de actividad inhibitoria experimental.

Las conformaciones dockeadas se analizaron en detalle por medio de inspección visual (programa O). En particular, se intentó dar cuenta de los resultados energéticos considerando la orientación relativa de las estructuras en los sitios activos y el tipo y cantidad de contactos con residuos proteicos vecinos.

De manera similar a estudios previos de docking sobre ligandos nitrofuránicos, se evidencia que el factor electrostático tiene un rol preponderante en la selectividad de los ligandos frente a TR y GR. En particular, ligandos capaces de adquirir carga positiva en condiciones fisiológicas probaron poseer mayor afinidad por la enzima del parásito. Coincidentemente, la carga de los grupos sustituyentes aparece como el componente principal en el estudio PCA.