

---

**ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LAS INTERACCIONES CDK2-LIGANDO:  
ANÁLISIS DE REDES DE ENLACES DE HIDRÓGENO Y *CLUSTERIZACIÓN*  
COMO HERRAMIENTAS PARA MEJORAR LOS CÁLCULOS DE ENERGÍA  
LIBRE**  
**CAMILA FERNANDA NAVAS MONDACA**  
**INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

**RESUMEN**

Las proteínas quinasa dependientes de ciclina 2 (CDK2) pertenecen a una familia de proteínas que juega un importante rol en procesos celulares y se encargan de la regulación del correcto desarrollo del ciclo celular en todos los eucariontes. Investigaciones correspondientes al mecanismo molecular con que operan estas moléculas han llevado a la comprensión de muchos procesos celulares, como las irregularidades del ciclo celular que desembocan en diferentes tipos de cáncer. En células cancerígenas con descontrol en la proliferación celular, se ha encontrado que la regulación de la actividad de esta proteína está alterada, esto debido a la pérdida de funcionalidad de los inhibidores naturales de CDK2, ya sea por encontrarse mutados, eliminados o silenciados en tumores. Esta condición hace a esta proteína un blanco de interés para el desarrollo de una posible terapia contra estas enfermedades. Se han reportado estructuras cristalográficas para un set de 11 compuestos inhibidores de CDK2, con núcleo común de biciclo heterociclo tipo pirazolopirimidinas e imidazopirazinas formando complejos CDK2/inhibidor. Estos presentan un modo común de unión en el cual se da la formación de 2 interacciones de hidrógeno con el residuo Leu83 y una interacción de hidrógeno no estándar con el residuo Glu81, ambos residuos están ubicados en la región bisagra de la proteína. Se cuenta además, con información de la actividad biológica de los inhibidores, reportada como IC50. Es posible realizar simulaciones computacionales con las cuales se puede proceder a realizar los cálculos de afinidad y energías de interacción. Con este propósito se realizó un protocolo computacional que constó de simulaciones de dinámica molecular para cada uno de los complejos CDK2/ligando, seguido de una *clusterización* mediante la selección de conformaciones obtenidas de cada trayectoria y finalmente la realización de cálculos para obtener las energías libres de unión de los distintos complejos. Este último proceso fue realizado mediante la aproximación MM-GBSA (*Molecular Mechanics - Generalized Born Surface Area*).

---

Análisis de correlación de los datos experimentales ( $\Delta G_{exp}$ ) contra los datos teóricos obtenidos ( $\Delta G_{teo}$ ) para estimar la capacidad de predicción del protocolo propuesto.

## ABSTRACT

The cyclin-dependent protein kinase 2 (CDK2) belongs to a family of proteins that play important roles in cellular processes, carrying out a major posttranslational modifications, reversible phosphorylation, and they are responsible for regulating the cell cycle and its proper development in all eukaryotes. They also require the physical association with cyclins to achieve optimal enzyme activity and they are regulated by phosphorylation and dephosphorylation events. Research on the molecular mechanisms by which these molecules act has led to the understanding of many cellular processes such as cell cycle irregularities leading to different types of cancer. In cancer cells with uncontrolled cell proliferation has been shown that activity of this protein is altered, this due to the loss of function of natural inhibitors of CDK2, either because they were mutated, deleted or silenced in tumors. This condition makes this protein a target of interest for the development of a possible therapy for these diseases. It has been reported a group of 11 CDK2 crystal structures in complex with compounds which have common core bicycles imidazopyrazines and pyrazolopyrimidines as structure. They all have a common binding mode, which includes the formation of two hydrogen bonds with Leu83 and a nonstandard hydrogen bond with Glu81, both residues are located on the hinge region of the protein; and additionally, there is available information about biological activity of inhibitors against CDK2, obtained as IC<sub>50</sub> values. This structural information of CDK2/inhibitor complexes allows performing computer molecular dynamics (MD) simulations, which in turn allowed us to proceed with computational calculations of affinity and interaction energies. In this undergraduate thesis, we applied a computational protocol consisting of long MD simulation on each CDK2/inhibitor complexes and a clustering method that allowed the selection of conformations, based on hydrogen bond distances obtained from each resulting trajectory. Subsequently some computer calculations were performed, in order to obtain the binding free energies of different complexes, using the MM-GBSA (Molecular Mechanics - Generalized Born Surface Area) approximation. Finally a correlation analysis between the experimental data ( $\Delta G_{\text{exp}}$ ) and theoretical data ( $\Delta G_{\text{teo}}$ ), was performed in order to estimate the predictive ability of the proposed protocol.