
ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LA INTERACCIÓN ENTRE ESTATINAS Y LA ISOENZIMA I DE LA ADENILATO QUINASA HUMANA (HAK1): EVALUACIÓN DE LOS SITIOS ALOSTÉRICOS Y ESTIMACIÓN DE LA AFINIDAD HAK1-ESTATINA

**WILLIAMS JESÚS HERRERA ARANDA
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

Las estatinas como fármacos inhiben de manera muy eficaz la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que cataliza el paso limitante de la velocidad de reacción en la biosíntesis del colesterol, reduciendo los niveles de LDL (Lipoproteínas de baja densidad) en el organismo. Estos ligandos se clasifican por generación y origen de fabricación. Usualmente en cada generación se introducen compuestos con mejores afinidades y menores efectos secundarios, como problemas de toxicidad y dificultad en procesos de síntesis. Las estatinas se usan en patologías cardiovasculares y además provocan efectos favorables sobre las lipoproteínas, función endotelial, inflamación, trombosis, entre otros. Sin embargo, se ha reconocido que estos mismos efectos podrían generarse de forma independiente a la inhibición de la HMG-CoA reductasa, ya que las estatinas también son capaces de inhibir otros blancos moleculares desarrollando efectos alternos denominados con el concepto de pleiotropía. Un caso de especial interés es el análisis de la enzima adenilato quinasa humana (hAK) cuya relación con las estatinas se deriva de su regulación del transporte inverso del colesterol. Dentro de las funciones de este blanco molecular, se destaca su participación en la síntesis de nucleósidos de adenina y la regulación de reacciones energéticas celulares. La hAK presenta una variedad de isoformas, donde la principal es la isoenzima 1 humana (hAK1), debido a que es la isoforma que más se expresa en los diferentes tejidos humanos. Sin embargo, a partir de una revisión de la literatura reciente, se sabe que dicha enzima presenta un solo inhibidor reconocido como Ap5A, por tanto, hay una evidente falta de información sobre el desarrollo de inhibidores para este blanco molecular y el modelado estructural de las interacciones ligando-proteína. Esta información es fundamental para poder entender las relaciones estructura-actividad y diseñar nuevos ligandos

selectivos y más afines para esta proteína. Por esta razón, en este proyecto de tesis se aplicaron técnicas de acoplamiento molecular (docking), dinámica molecular y cálculos de energía libre de unión para caracterizar la afinidad entre un grupo de estatinas y hAK1, explorando sitios de unión alostéricos e interacciones que se logren establecer en la unión ligando-proteína.

ABSTRACT

Statins as drugs are very effectively inhibiting the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA) that catalyzes the rate-limiting step in cholesterol biosynthesis, therefore reducing LDL (Low Density Lipoprotein) levels in the body. These ligands are classified by generation and origin of manufacture. Usually, in each generation, compounds with better affinities and fewer side effects are introduced, as well as toxicity problems and difficulty in synthesis processes are improved. Statins are used in cardiovascular pathologies and cause favorable effects on lipoproteins, endothelial function, inflammation, thrombosis, among others. However, it has been recognized that these same effects could be generated independently of HMG-CoA inhibition, since statins are also capable of inhibiting other molecular targets, developing alternate effects called pleiotropy. A case of special interest is the analysis of the human enzyme adenylate kinase (hAK) whose relationship with statins derives from its regulation of reverse cholesterol transport. Among the functions of this molecular target, are the participation in the synthesis of adenine nucleosides and the regulation of cellular energetic reactions. Adenylate kinase presents a variety of isoforms, where the main one is human isoenzyme 1 (hAK1), because it is the isoform that is most expressed in different human tissues. However, from a review of the recent literature, it is known that this enzyme has a single inhibitor recognized as Ap5A, therefore, there is an evident lack of information on the development of inhibitors for this molecular target and the structural modeling of ligand-protein interactions. This information is essential to be able to understand the structure-activity relationships and to design new selective and more potent ligands for this protein. For this reason, it is proposed as a thesis project to apply molecular docking techniques, molecular dynamics and binding free energy calculations between statins and hAK1, to explore the allosteric binding sites and the interactions that can be established in ligand-protein binding.