

INTERACCIÓN, *IN SILICO*, DE CUMARINA CON LA RETROTRANSCRIPTASA DE HIV-1.

Garro Hugo A², Martin Osvaldo A^{1*}, Pungitore Carlos R², Tonn Carlos E²

¹ IMASL-CONICET. Universidad Nacional de San Luis. Ejército de los Andes 950, 5700 San Luis, Argentina. omarti@unsl.edu.ar

² INTEQUI-CONICET, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco y Pedernera, 5700 San Luis, Argentina.

Introducción:

Experimentos *in vitro* realizados en nuestro grupo mostraron la capacidad de cumarina (2H-1-benzopirán-2-ona) para funcionar como inhibidor de la retrotranscriptasa del virus de la leucemia mieloide murina (MMLV). En el presente trabajo evaluamos, *in silico*, la capacidad de cumarina de inhibir la retrotranscriptasa HIV-1.

Metodología:

El modelado de las interacciones ligando-proteína fue realizado con Autodock [1, 2] y Autodock-Vina [3], usando PyMOL como GUI [4]. En una primera etapa se realizó una búsqueda de *grano grueso a ciegas* [5] a fin de localizar el sitio de unión. Una vez identificado el sitio de unión se realizó una búsqueda más detallada restringida al sitio de unión. Las simulaciones de dinámica molecular se realizaron con solvente explícito usando Yasara Dynamics [6].

Resultados:

Los resultados de *docking* muestran que cumarina se une al mismo bolsillo de unión que otros inhibidores no-nucleosídicos (Fig 1). Sin embargo, el modo de unión exacto, es decir la orientación relativa ligando-proteína y el conjunto de las interacciones intermoleculares entre el ligando y la proteína, no puede ser definido a partir de los resultados del *docking*. Esto se debe a que los resultados muestran afinidades muy similares para modos de unión distintos. Este fenómeno podría ser producto de la insensibilidad de las funciones de *scoring* usadas en el *docking*, de la naturaleza plana y cuasi-simétrica de la molécula de cumarina, del tamaño pequeño de cumarina respecto del sitio de unión o de una mezcla de estos factores. A fin de dilucidar cual de estas opciones (o cual combinación) es la más probable se recurrió a una serie de simulaciones de dinámica molecular. Los resultados de tales dinámicas se discuten en el presente trabajo.

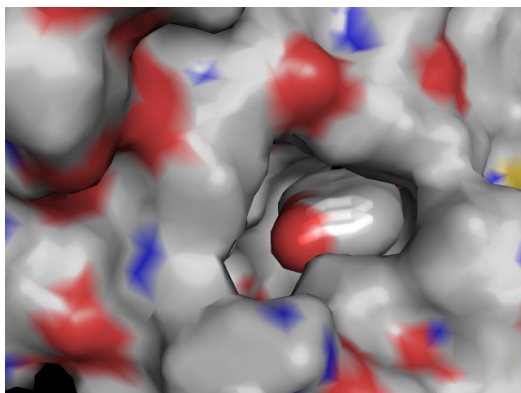


Figura 1:

Se muestra cumarina unida al sitio de unión de inhibidores no-nucleosídicos de la enzima retrotranscriptasa del virus HIV-1. Ambas moléculas se muestran usando un modelo de superficie y cumarina además en modelo de varilla. Los colores siguen el siguiente código; gris carbono, rojo oxígeno, azul nitrógeno y

amarillo azufre.

Referencias:

1. Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, Huey R, Hart WE, Belew RK, Olson AJ: Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry* 1998, 19:1639-1662.
2. Huey R, Morris GM, Olson AJ, Goodsell DS: A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. *Journal of computational chemistry* 2007, 28:1145-52.
3. Trott O, Olson AJ: AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry* 2010, 31:455-61.
4. Seeliger D, de Groot BL: Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. *Journal of computer-aided molecular design* 2010, 24:417-22.
5. Hetényi C, van Der Spoel D: Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Protein science : a publication of the Protein Society* 2002, 11:1729-37.
6. Krieger E, Koraimann G, Vriend G: Increasing the precision of comparative models with YASARA NOVA--a self-parameterizing force field. *Proteins* 2002, 47:393-402.