

EVALUACIÓN DEL SITIO ACTIVO DE L-KYNURENIN AMINO TRANSFERASA HUMANA EMPLEANDO L-KYNURENINA COMO LIGANDO

Adriana F. Ibañez y Ana M. Bruno

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 954, 3^{er} piso (CP1113) Buenos Aires. Argentina. aibanez@ffyb.uba.ar

La evaluación de las propiedades fisicoquímicas de ciertas moléculas diseñadas para la elaboración de fármacos puede recrearse por un método computacional que predice la orientación preferida de estos ligandos dentro de la unidad proteica denominada molécula blanco. Esta estrategia de evaluación fisicoquímica-topológica teórica o juega un papel preponderante en el diseño racional de drogas farmacológicamente activas. El programa computacional simula la unión de cada uno de esos ligandos parametrizados a una molécula blanco que por lo general es una enzima. Cuanto más relacionado se encuentre el sitio activo elegido como blanco con la función que se desea modular, más información proveerá para el proceso de elicibilidad de nuevos compuestos. Los fármacos así hallados son más selectivos ya que preponderantemente interaccionan con la proteína blanco y regulan la actividad que esta desempeña. Esto permitiría elegir más potentes dentro de un cierto grupo mediante los procedimientos tradicionales. Las moléculas blanco descritas, por ejemplo por cristalografía de rayos X, pueden ser interpretadas por medio de programas computacionales. Los bancos de datos (PDB : protein data bank) son colecciones de moléculas proteicas cristalizadas con algún ligando, solventes de cristalización, agua, cationes, aniones, etc. El manejo de los datos *in silico* es sencillo de llevar a la práctica con los programas computacionales disponibles en el presente y los resultados casi siempre facilitan las decisiones a tomar al momento de la síntesis de los compuestos elegidos. La Kynurenin Amino Transferasa Humana - I (h-KAT I, EC.2.6.1.7) es una enzima oxoglutarato-transaminasa que cataliza la transaminación desde el amino de la L-Kynurenina, su sustrato específico, al carbonilo del oxoglutarato y viceversa.¹ El ácido 2-(N-formil)-oxoglutarico se transforma espontáneamente en ácido Kynurénico. El ácido Kynurenico es un metabolito clave en la neuroprotección durante procesos inflamatorios.² La enzima h-KAT-I se encuentra cristalizada con ácido 3-indolacético y tiene como co-factor el fosfato de piridoxal, dentro del sitio activo también se encuentran algunas moléculas de glicerol y ácido oxoglutarico. Se empleó Wizard© para preparar una de las subunidades diméricas de la enzima y el ligando ácido 3-indolacético. El sitio activo fue descrito con Glide©. Se introdujo la L-Kynurenina preparada como ligando, comprobando al menos tres interacciones positivas a) la arginina-carboxilato, b) la asparagina-carboxilato y c) la del oxoglutarato-amino.³ El sitio activo preparado se empleará para poder caracterizar nuevas moléculas con posible actividad farmacológica.

¹ Structural Insight into the Inhibition of Human Kynurenine Aminotransferase I/Glutamine Transaminase, K. Q. Han, H. Robinson, T. Cai, D. Tagle and J. Li, *J. Med. Chem.* (2009) **52**(9): 2786-2793.

² Kynurenine Pathway Inhibition Reduces Central Nervous System Inflammation In A Model Of Human African Trypanosomiasis, J. Rodgers, T. W. Stone, M. P. Barret, B. Bradley and P. G. E. Kennedy, *Brain* (2009) **132**: 1259-1267.

³ Maestro, Glide, Wizard son productos de software de Schrödinger.