



EXPLORACIÓN DE MODOS DE UNIÓN DEL COMPLEJO VO-CRISINA E INHIBIDORES CLÍNICOS A LA QUINASA DE ADHESIÓN FOCAL

Patricia A. Quispe,¹ Leandro Martínez Heredia,¹ Ignacio E. León,¹ Martín J. Lavecchia¹

¹ CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, asociado a CICBA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Blvd. 120 No 1465, La Plata, Argentina

Correo electrónico de contacto: quispepatricia@quimica.unlp.edu.ar

Los modos de unión describen la relación espacial y las interacciones químicas entre un ligando y su blanco molecular, incluyendo la orientación relativa y las interacciones específicas. La correcta identificación de un modo de unión es crucial para establecer el mecanismo de acción de un compuesto y facilitar la optimización de moléculas líderes en campañas de desarrollo de fármacos.

Generalmente, la caracterización de los modos de unión se realiza mediante la inspección visual o el uso de herramientas de análisis que identifican interacciones específicas, como puentes de hidrógeno, contactos hidrofóbicos e interacciones catión- π .

Este estudio propone un nuevo enfoque para evaluar la similitud entre los modos de unión de ligandos en el sitio activo de un blanco utilizando el coeficiente de Sørensen-Dice (SDC), comúnmente empleado en el procesamiento de señales.¹ El método se basa en las energías entre pares ligando-residuo estimadas mediante MM/GBSA, lo que permite comparar cuantitativamente la similitud en el modo de unión de dos o más moléculas a un mismo blanco molecular.

Cada interacción ligando-residuo se representa mediante una función gaussiana, con una media y desviación estándar derivadas de las energías MM/GBSA observadas durante una trayectoria de dinámica molecular. La similitud entre dos interacciones aumenta a medida que sus distribuciones de energía se superponen. Finalmente, la similitud global de las interacciones entre los ligandos y la proteína se calcula como el promedio de estas similitudes individuales. Un valor cercano a 1 sugiere modos de unión similares, mientras que un valor cercano a 0 indica una mayor diferencia.²

La quinasa de adhesión focal (FAK) es una proteína implicada en la progresión tumoral, favoreciendo procesos como la angiogénesis, invasión y metástasis, lo que le otorga relevancia como blanco molecular a nivel clínico. En el caso del complejo VO-crisina (VO(crys)₂), encontramos una similitud en el modo de unión con la mitoxantrona, un inhibidor que además muestra un patrón de interacción particular en comparación con el resto de los inhibidores clínicos evaluados.

Referencias

[1] Dice, L. Ecology 3, 297-302 (1945)

[2] Quispe P, Martínez Heredia L, León I, Lavecchia M. Drug interaction profiles classification: Sørensen–Dice coefficient based on MM/GBSA energies to explore focal adhesion kinase inhibitors. ChemRxiv. 2024, 10.26434/chemrxiv-2024-jzk7n; (preprint)