



EL SITIO METÁLICO DE LA FE-SOD DE TRIPANOSOMÁTIDOS SUPERPONE CON LA MN-SOD HUMANA DENTRO DEL RUIDO DE MEDICIÓN

Juan Diego Guarimata,¹ Martin Lavecchia¹

¹ CEQUINOR, Depto. de Química, Fac. de Cs. Exactas, UNLP – CCT La Plata
CONICET, La Plata, C.P. 1900, Argentina

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

Las Fe-superóxido dismutasas (Fe-SOD) de tripanosomátidos son un blanco recurrente en quimioterapia antiparasitaria, y la selectividad de sus inhibidores se sustenta habitualmente en el contraste frente a la Cu/Zn-SOD humana (hSOD1). Auditamos esa premisa. En un censo PRISMA de 51 trabajos sobre inhibidores, ninguno midió la Mn-SOD mitocondrial humana (hSOD2); los tres que la nombran no la ensayaron, y 21 contrastaron contra una Cu/Zn-SOD (hSOD1). La elección no es indiferente: las SOD de tripanosomátidos y hSOD2 comparten los dominios PF02777+PF00081, y la identidad frente a hSOD2 es del 41,5–45,2%, mientras que hSOD1 y hSOD3 portan el dominio PF00080, con apenas un 20,9–25,2% de identidad frente a la SOD de tripanosomátidos.

Determinamos la diferencia estructural que un inhibidor dirigido al sitio catalítico podría explotar en las estructuras con mayor homología. Al superponer los cuatro residuos de la primera esfera de coordinación y el catión, el sitio de la Fe-SOD de *Leishmania major* sobre la Mn-SOD humana arroja un RMSD de 0,238 Å y un desplazamiento del catión de 0,093 Å; mientras que el sistema de *Trypanosoma cruzi* presenta valores de 0,247 Å y 0,117 Å, respectivamente. La diferencia estructural obtenida para la misma proteína humana resuelta por rayos X y por neutrones sobre la misma muestra, es 0,213 Å y 0,152 Å [1]. La primera esfera es idéntica en las cuatro estructuras (tres histidinas, un aspartato y una molécula de solvente coordinada, en bipirámide trigonal distorsionada) y la glutamina de segunda esfera ocupa la misma posición (0,46–0,60 Å) pese a provenir de regiones opuestas de la cadena [2].

El entorno de coordinación no ofrece una ventana de selectividad medible, y todo inhibidor que actúe únicamente coordinando al metal carecerá de ella por construcción. Por lo tanto, la selectividad debe buscarse en el canal de acceso, la superficie o sitios alostéricos [4].

Referencias

- [1] Azadmanesh, J.; Lutz, W. E.; Coates, L.; Weiss, K. L.; Borgstahl, G. E. O. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 2079. DOI: [10.1038/s41467-021-22290-1](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22290-1).
- [2] Martínez, A.; Peluffo, G.; Petruk, A. A.; Hugo, M.; Piñeyro, D.; Demicheli, V.; Moreno, D. M.; Lima, A.; Batthyány, C.; Durán, R.; Robello, C.; Martí, M. A.; Radi, R. *J. Biol. Chem.* **2014**, 289, 12760–12778. DOI: [10.1074/jbc.M113.529881](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.529881).
- [3] Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, 30, 2785–2791. DOI: [10.1002/jcc.21256](https://doi.org/10.1002/jcc.21256).
- [4] Souza, B. C.; Lacerda, P. S.; Pita, S. S. R.; Kato, R. B.; Leite, F. H. A.; de Souza, O. M.; Santos, J. A. N.; Costa, E. V.; Soares, M. B. P.; Guimarães, A. C. R. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2021**, 39, 7000–7016. DOI: [10.1080/07391102.2020.1804453](https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1804453).