
**MODELAMIENTO POR HOMOLOGÍA, DOCKING MOLECULAR Y MM/GB-SA
PARA LA PREDICCIÓN DE LOS MODOS DE UNIÓN Y ENERGÍAS LIBRE DE
UNIÓN DE DERIVADOS HETEROAROMÁTICOS COMO INHIBIDORES DE
PDE3A**

**DANIELA ESTER CÁCERES ROJAS
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

Las fosfodiesterasas (PDEs) son enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace 3'-5' fosfodiéster de nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP) (Gresele y cols., 2011), por lo tanto, proporciona una vía importante para la modulación de la señalización de nucleótidos cíclicos, cambios en la concentración intracelular de estos mensajeros y producen una inhibición de la agregación plaquetaria (Boswell-Smith y cols., 2006). Como resultado, las PDEs son un blanco importante para la prevención y tratamiento de isquemias cerebrales/trombóticas y enfermedades cardiovasculares.

En este trabajo, se realizó un estudio computacional basado en la predicción de los modos de unión de un centenar de inhibidores de PDE3A reportados recientemente como potentes agentes antiplaquetarios. Se construyó un modelo por homología de la porción catalítica de la PDE3A, usando la estructura cristalográfica de la PDE3B (PDBid: 1SO2) y posteriormente se realizaron tres protocolos para calcular valores de energía de unión de los inhibidores enmarcados en el estudio a la PDE3A. En el primer protocolo, estudios de docking molecular fueron realizados en el modelo con la finalidad de predecir los modos de unión de los inhibidores y los valores de energía se obtuvieron de la función de *scoring*. En el segundo protocolo, las poses de docking fueron usadas para la estimación de la energía libre de unión relativa a través del método Molecular Mechanics/Generalized Born Surface Area (MM/GBSA). Finalmente, en el tercer protocolo se exploraron conformaciones de la proteína usando el método de Montecarlo. De esta manera, se realizaron los cálculos de docking sobre conformaciones seleccionadas y la energía de *scoring* de docking fue obtenida. Curiosamente, de los tres métodos, el de docking molecular fue el que mejor predijo la energía de unión en relación con los datos experimentales, ya que se obtuvieron valores de $R^2 > 0,7$ entre los datos experimentales y teóricos (pIC_{50} , $\Delta\Delta G_{bind}$, respectivamente), cuando se agruparon la mayoría de los compuestos.

Nuestro estudio *in silico*, proporciona una herramienta útil para la predicción de la afinidad de inhibidores de PDE3A. En ese sentido, se propone para ser usada como guía para la síntesis y selección de nuevos y más potentes inhibidores de la PDE3A

ABSTRACT

Phosphodiesterases (PDEs) are enzymes that catalyze the hydrolysis of the 3'-5' phosphodiester bond of cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) (Gresele y cols., 2011), therefore providing a major pathway for modulating cyclic nucleotide signaling. Changes in the intracellular concentration of these messengers produce an inhibition of platelet aggregation (Boswell-Smith y cols., 2006). As a result, PDEs are established as novel targets for prevention and treatment of cerebral ischemia/thrombotic disorders and cardiovascular diseases.

In this work, we performed a computational structure-based study to predict the binding modes of around one hundred antiplatelet agents that are known as PDE3A inhibitors. In this sense, we built a homology model of the catalytic portion of PDE3A using the crystallographic structure of PDE3B (PDBid: 1SO2) and subsequently three protocols were performed to calculate energy binding of the PDE3A inhibitors. In the first protocol, molecular docking study was performed in order to predict the binding mode of the inhibitors and values were get from the docking scoring function. In the second protocol the docking poses were used for the estimation of relative free energy binding through Molecular Mechanic Generalized Born Surface Area (MM-GBSA) method. Last, in the third protocol, protein conformations were explored using Montecarlo method, docking calculations were performed on the selected conformations, and energy docking scoring was derived. When comparing the three protocols, the best predicted one was the simple molecular docking, which get a good statistical correlations ($Q^2 > 0,7$) between the experimental and theoretical binding data (pIC_{50} , $\Delta\Delta G_{bind}$, respectively), when they grouped most of the compounds. Our *in silico* study provides a new tool for predicting the affinity of dihydropyridazinones derivatives. It can be used for guiding the design and synthesis of novel, selective and more potent PDE3A inhibitors.