



**ESTUDIO DE LA SELECTIVIDAD DE FLAVONOIDES SOBRE LA 12- Y 15-LIPOXIGENASA HUMANA (HLOX) A TRAVÉS DE “DOCKING” Y SIMULACIÓN MOLECULAR DIRIGIDA (SMD)**

**GABRIEL ARMANDO NÚÑEZ VIVANCO  
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

**RESUMEN**

Este trabajo representa un estudio bibliográfico, teórico y práctico, realizado en el laboratorio de Simulación Molecular de la Facultad de Química y Biología de la Universidad de Santiago de Chile. En este establecimiento se cuenta con importante información de ensayos IC50 de alrededor 40 compuestos (flavonoides, flavonas, isoflavonoides, catecoles, etc) evaluando la actividad frente a las enzimas 12- y 15-hLOX. Estos datos son fundamentales para postular los objetivos y las hipótesis del trabajo, centrando el esfuerzo en las metodologías de “docking” y Simulación Molecular Dirigida. El objetivo principal del trabajo fue estudiar la selectividad de los diferentes compuestos, proponiendo una metodología válida como diseño racional de fármacos. Las metodologías utilizadas permiten comprobar la actividad y selectividad mostrada por los ensayos experimentales, permitiendo una futura modificación de los compuestos a través de técnicas de Bioinformática con el objetivo de potenciar la actividad de los mismos.

## ABSTRACT

The lipoxygenases (LOX) are a family of non-heme iron-containing dioxygenases which catalyze the stereospecific insertion of molecular oxygen into arachidonic acid. Mammal LOX are classified respect to their positional specificity of arachidonic acid oxygenation and, are referred as 5-, 8-, 12- and 15-LOX. Lipoxygenases (LOX) are involved in several diseases including prostatic cancer, asthma (5-hLOX); breast cancer, psoriasis (12-hLOX); colorectal cancer and atherosclerosis (15-hLOX). In the present thesis work we employed docking and steered molecular dynamic simulations techniques for to known LOX inhibitors to rationalize the available data on the inhibition of these enzymes. In particular, we use published in vitro measurements data obtained at our laboratories , and which, unlike other reports in the literature, refer to the pure enzymes and not to enzyme extracts. On the base of the exposed thing, we will prove like general hipótesis: “The use of “docking” and steered molecular dynamics simulations, coupled with experimental data from the literature such as crystal structures for rabbit reticulocyte 15 LOX and IC50 values for the inhibition of purified 12- and 15-lipoxygenases with flavonoids available in our laboratory, will allow suppose that the isoflavonoids with groups electron attractors in the position 4 of the B ring, could be product of selectivity front 12hLOX, and arrive at a detailed picture of the interactions between these enzymes and their catecholic inhibitors and to get a better understanding of the factors which govern their selectivity”.