

## ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE ESTRUCTURAS DE PROTEÍNAS

Rojo Domínguez, Arturo.

Universidad Autónoma Metropolitana. Departamento de Ciencias Naturales,  
Unidad Cuajimalpa y Departamento de Química, Unidad Iztapalapa.  
Pedro Antonio de los Santos 84. San. Miguel Chapultepec. 11850 México D.F.  
Tel (55) 5515-3255 ext. 115. Fax (55) 5515-6000. arojo@correo.cua.uam.mx

Tradicionalmente los estudios computacionales han sido realizados por grupos distintos a los que hacen trabajo experimental. Esta situación ha generado una brecha entre estas dos aproximaciones que en realidad son complementarias y cuyo uso simultáneo para enfrentar problemas biológicos resulta sinérgica. Actualmente no es fácil concebir la interpretación de la afinidad, selectividad o estabilidad de una macromolécula sin el auxilio de modelos con detalle atómico de su estructura. Dentro del análisis computacional se consideran en este trabajo el modelado de estructuras tridimensionales, el estudio de las interacciones que le confieren su extraordinariamente precisa geometría, la base molecular del reconocimiento de sus ligandos –sean éstos sustratos, inhibidores, proteínas, otras macromoléculas, etc.–, la predicción de sitios potenciales de reconocimiento y de los ligandos que pudieran albergarse en ellos (*docking*<sup>1</sup>), así como simulaciones de su dinámica molecular y de su reactividad estructural frente a cambios del medio. Adicionalmente, pueden incluirse el análisis y la predicción de mutaciones que confieran cambios en las características de las proteínas, como pueden ser su estabilidad térmica o la especificidad a sus sustratos; y de manera cada vez más frecuente el empleo de métodos de mecánica cuántica para explorar sus propiedades electrónicas.

Si bien todos los modelos que se utilizan en el análisis computacional son aproximados, ellos permiten con diferentes grados de precisión proponer explicaciones a observaciones experimentales y predecir comportamientos que pueden ser validados con ensayos *in vitro*. El ciclo continúa con la validación o rectificación de las hipótesis derivadas computacionalmente y la propuesta de nuevos experimentos. Uno de los problemas más frecuentes en el uso de los métodos que se mencionan aquí es la posible sobreinterpretación de los resultados que emergen de la computadora. La única forma de reducir este riesgo es conocer los fundamentos y limitaciones de lo que de otra forma se convierte en “cajas negras”. En este trabajo se describirán brevemente algunos ejemplos que ilustran las metodologías y su potencialidad. Recorreremos la predicción estructural de proteínas de interés industrial que han permanecido renuentes a ser cristalizadas o estudiadas por RMN<sup>2</sup>, el estudio de la forma en que la naturaleza resuelve problemas de estabilidad, de adaptación a nuevos entornos, de cambios de afinidad o de compensación de mutaciones<sup>3</sup>. También se describirá un caso donde se realizó modelado molecular y predicción del anclaje de ligandos sobre la estructura modelada<sup>4</sup>, combinación computacional que ya ha dado frutos en diversas ocasiones<sup>5</sup>. Finalmente se mostrarán algunas

propiedades en las proteínas que solamente pueden ser predichas a través de la predicción del comportamiento de los electrones de la macromolécula<sup>6-8</sup>.

En una segunda parte de este trabajo, se comentará la creación de un nuevo grupo de investigación que combina aproximaciones computacionales y experimentales para estudiar sistemas biológicos. Este grupo se asienta en el Departamento de Ciencias Naturales de la nueva Unidad Cuajimalpa de la Universidad Autónoma Metropolitana, y estará conformado por investigadores de diferentes disciplinas que de manera complementaria confluyen en el estudio de las biomoléculas, sus interacciones y su función. Dentro de las labores de este grupo está la creación de una licenciatura que permita formar recursos humanos en el campo de la biología vista a nivel atómico y molecular y que sea capaz de utilizar las nuevas herramientas y metodologías para resolver problemas biológicos. Adicionalmente se planea la creación de un posgrado en bioinformática y se colaborará con el Doctorado en Ciencias Biológicas que actualmente funciona en las unidades Iztapalapa y Xochimilco de la UAM.

Se agradece el apoyo del CONACYT a través de los convenios 44681, 46168, ECOS M05S01 y 7242/040061.

#### Referencias.

1. Padilla Zúñiga J y Rojo Domínguez A. Simulación del reconocimiento entre proteínas y moléculas orgánicas o docking. Aplicación al diseño de fármacos. [\*Mensaje Bioquímico\*](#) (2002) 26: 129-145.
2. Rojo-Domínguez A y Hernández Arana A. Three dimensional modeling of the protein moiety of human  $\alpha$ -1-acid glycoprotein, A lipocalin-family member. *Protein Sequences & Data Analysis* (1993) 5(6): 349-355.
3. García Hernández E, Zubillaga RA, Chavelas-Adame EA, Vázquez-Contreras E, Rojo Domínguez A, y Costas M. Structural energetics of protein-carbohydrate interactions: Insights derived from the study of lysozyme binding to its natural saccharide inhibitors. *Protein Science* (2003) 12(1): 135-142.
4. Díaz-Valencia JD, Almaraz-Barrera MJ, Arias-Romero LE, Hernández-Rivas, R, Rojo-Domínguez A, Guillén N y Vargas M. The ABP-120 C-end region from *E. histolytica* interacts with sulfatide, a new lipid target. *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2005) 338(3):1527-1536.
5. Hillish A, Pineda LF y Hilgenfeld R. Utility of homology models in the drug discovery process. *Drug Discovery Today* (2004) 15(9): 659-669.
6. Ireta J, Neugebauer J, Scheffler M, Rojo A y Galván M. Structural Transitions in the Polyalanine  $\alpha$ -Helix under Uniaxial Strain. *Journal of the American Chemical Society* (2005) 127(49):17241-17244.
7. Aparicio F, Ireta J, Rojo A, Escobar L, Cedillo A y Galván M. On the existence of electronic states confined by charged groups in proteins. *Journal of Physical Chemistry B* (2003) 107(7): 1692-1697.
8. Ireta J, Neugebauer J, Scheffler M, Rojo A y Galván M. Density functional theory study of the cooperativity of hydrogen bonds in finite and infinite  $\alpha$ -helices. *Journal of Physical Chemistry B* (2003) 107(6): 1432-1437.