

EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES ELECTROSTÁTICAS EN LOS COMPLEJOS ENZIMA-INHIBIDOR: SCTIM-2PG Y SCTIM-PGH A DIFERENTES FUERZAS IÓNICAS.

Serratos Álvarez I.¹, Pérez Hernández G.², Garza Ramos G.³ y Zubillaga Luna R.¹

¹Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Apartado Postal 55-534, Iztapalapa, México D.F., C.P 09340; Tel. 58044674. Fax: (55) 58044666, e-mail zira@xanum.uam.mx

²Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma Metropolitana -Cuajimalpa

³Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina., Universidad Nacional Autónoma de México

Las interacciones electrostáticas juegan un papel central en una variedad de procesos biológicos principalmente en el fenómeno del reconocimiento molecular en proteínas. La evaluación de la contribución electrostática a la energía de unión de ligandos con potencial farmacológico podría ayudar a optimizar la afinidad y especificidad de dichos inhibidores.

Es comúnmente aceptado que la unión Proteína-Inhibidor se debe a una contribución de tipo polar (p) o electrostática y otra no polar (np) o hidrofóbica, por lo que en el presente trabajo se evaluó la contribución de las interacciones electrostáticas en la energética de asociación de la enzima Triosafosfato isomerasa de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (ScTIM) con dos de sus inhibidores fosforilados más afines: el 2-fosfoglicolato (2PG) y el fosfoglicolohidroxamato (PGH). Para evaluar el peso significativo de cada contribución (p) o (np) en estos complejos se realizaron experimentos en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de NaCl. Esto se estudia desde un punto de vista experimental como teórico.

En la parte experimental, se realizaron titulaciones fluorimétricas y calorimétricas para cuantificar la energética de la asociación de los complejos ScTIM-2PG y ScTIM-PGH, determinando los valores de los parámetros termodinámicas del proceso: K_u , ΔG_u , ΔH_u , ΔS_u y ΔC_p en presencia de concentraciones crecientes de sal, (0.0 a 0.6 M NaCl). En la formación de ambos complejos al aumentar la fuerza iónica todos los parámetros termodinámicos se hacen desfavorables, lo que indica que las interacciones del tipo electrostático son significativas. En términos de energía libre de Gibbs (ΔG_u) se compararon con las energías calculadas teóricamente a partir de evaluar la contribución electrostática y no electrostática por medio del programa APBS (Adaptive Solver Poisson-Boltzmann) a partir de las estructuras cristalográficas de los complejos, el cual nos permite modificar la fuerza iónica del medio, semejante a cambios en la concentración de NaCl. Aunque los valores de ΔG_u teórico y experimental no correlacionan de manera exacta, se puede observar que en ambos tipos de evaluación existe una tendencia de unión desfavorable en la formación del complejo ScTIM-Inhibidor al aumentar la fuerza iónica del medio, lo cual se explica por una menor contribución del componente electrostático más que la contribución del componente hidrofóbico.

El ΔG_u en ambos sistemas tanto experimentalmente como teóricamente disminuye por efecto de una fuerza iónica creciente debido a que las interacciones electrostáticas se debilitan en el proceso de unión.