

## Descubrimiento y Optimización de Inhibidores Enzimáticos como Posibles Agentes Farmacológicos.

Responsable: Rafael Arturo Zubillaga Luna. Correo: zlra@xanum.uam.mx. Departamento de Química.

Colaboradores: Abraham Landa, Lucía Jiménez, Ricardo Miranda, Roberto Flores, Irais Vera, Lluvia Sánchez, César Sánchez, Alejandro Islas, Andrés Hernández, Xavier Daura, José A. Moreno, Ponciano García.

Esta línea de investigación tiene como objetivo general encontrar inhibidores selectivos (moléculas orgánicas “druglike”) contra enzimas de parásitos como las glutatión transferasas, principales enzimas desintoxicantes en el platelminto *Taenia solium*, o bien la ATP sintasa asociada al sistema de secreción tipo III de la bacteria *Escherichia coli* enteropatógena causante de la diarrea crónica infantil, que puedan servir de base como compuestos líderes para la formulación de medicamentos antiparasitarios o antibióticos. Para ello, aplicamos metodologías computacionales de Bioinformática, Modelado Molecular, Cribado Virtual y Simulación de Dinámica Molecular para identificar y diseñar inhibidores optimizando su afinidad y selectividad. Utilizamos técnicas experimentales como Dicroísmo Circular, Fluorescencia, Absorción UV-Vis, Calorimetría de Titulación Isotérmica, así como de métodos bioquímicos y de Biología Molecular y Celular para determinar el efecto de las moléculas con potencial inhibitorio sobre enzimas, células y parásitos. Posteriormente requeriremos hacer valoraciones de las propiedades farmacocinéticas de los compuestos líderes encontrados así como algunos ensayos biológicos asociados. El proyecto de investigación “Optimización de Compuestos Líderes en Diseño de Fármacos mediante la Minimización de la Entalpía de Unión a su Blanco. El Caso de Inhibidores de las Glutatión Transferasas de *Taenia solium*” (CF19-7397 con vigencia a junio de 2024) surge de una colaboración entre miembros del Área Académica de Biofisicoquímica, del Departamento de Química de la UAM-I, e investigadores del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la UNAM, tiene como fin último desarrollar un fármaco para tratar la cisticercosis humana.

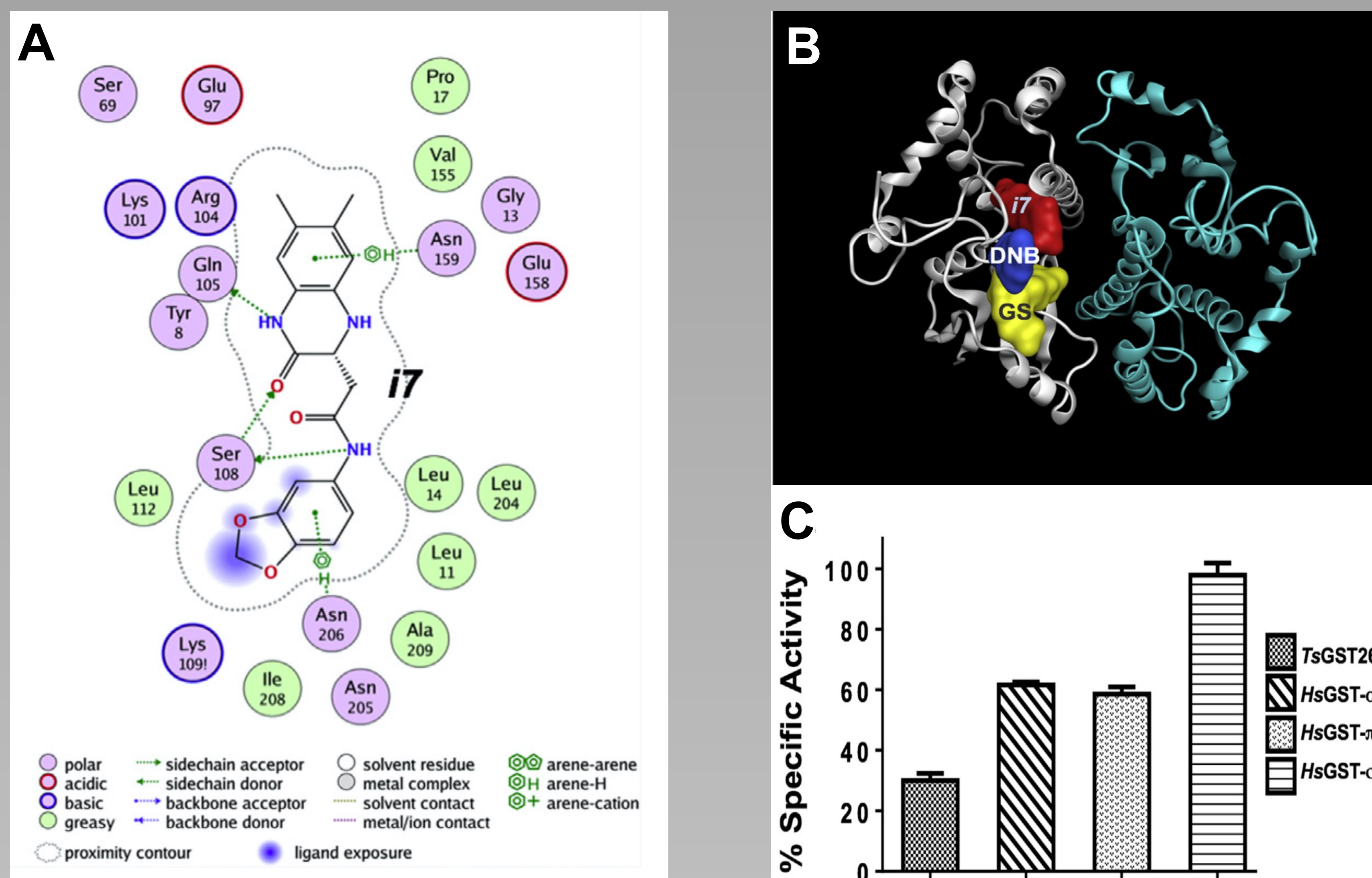


Figura 1. A) Se muestra la estructura del mejor inhibidor (i7) de la TsGST26 identificado por Cribado Virtual y sus interacciones con la enzima. B) Modelo del sitio de unión de i7 a TsGST26, mostrando la cercanía al producto de la conjugación de los sustratos CDNB y GSH. C) Actividad residual de tres glutatión transferasas de humano y de *T. solium* en presencia de i7 en concentración 100  $\mu$ M.

Figura 2. A) Sistema de Secreción Tipo III de *E. coli* Enteropatógena o inyectisoma. La ATPasa es indispensable para su funcionamiento. Imagen de <https://cbr.ubc.ca/clearing-the-path-for-infection-e-coli-type-iii-secretion-system/> B) Estructura hexamérica de la ATPasa constituida por seis monómeros idénticos de ESCN. La interacción de moléculas pequeñas con zonas de la interfase entre monómeros podría prevenir la formación del hexámero e inactivar el inyectisoma.

