

Resumen #1642

Interacciones moleculares posibles de naringina con el receptor de estrógeno y el receptor de arilos estudiadas in silico

¹Cosy Isasi S, ¹Rivoira MA, ²Muiño JC

¹Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, FCM, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET-UNC; ²Consejo Médico de la Provincia de Córdoba

Resumen:
Las células se adaptan y

Persona que presenta: Cosy Isasi S, scossy04101962@yahoo.com.ar **Área:** Básica **Disciplina:** Otra
responden constantemente a los cambios moleculares en su microentorno. El factor de transcripción activado por ligando, receptor de hidrocarburo arilo (AHR), es sensible a factores endógenos (tensión de oxígeno, potencial redox) y exógenos (hidrocarburos poliaromáticos -arilos- y toxinas ambientales). AHR activado transloca al núcleo y se mantiene inactivo en el citosol acomplejado con otras proteínas (HSP90, AIP o XAP2, p23 y SRC). El complejo AHR y su proteína translocadora interactúan con el receptor de estrógeno (ESR). Estradiol reprime AHR en granulosa y en tejido ovárico. AHR provoca la degradación de ESR por proteasoma. La activación de AHR por humo de cigarrillo orienta células TH17 patógenas a la autoinmunidad y activa mastocitos y macrófagos en alergias. Naringina (NGN) es un flavonoide antitumoral que inhibe la actividad aromatasas. Estudios in silico sitúan a NGN en el nicho del ligando en ESR. Pero NGN es 1000 veces más soluble que estradiol, lo que supone una barrera termodinámica. Investigamos la interacción de ESR y AHR con NGN in silico.

Empleamos estructuras 1GWR, 7ZUB (RSCB PDB), respectivamente que se editaron para hacer los ensayos de unión a ciego (sin obligar el ligando a una ubicación predefinida) con solvente implícito y dinámica molecular en solvente explícito con software gratuito de uso generalizado (OpenChimera, AutoDock, EADock, CharMM forcefields, NAMD). Las conformaciones de NGN fueron obtenidas de ZINC y PubChem y minimizadas previo a los ensayos.

Encontramos que los deltaG de unión mínimos son similares (ESR $-8,32 \pm 0,34$ y AHR $-7,56 \pm 0,41$ Kcal/mol+sigma) con NGN por fuera del nicho del ligando. El volumen de Van der Waals de NGN correspondería al de las interacciones ESR-Correpresor de ESR y AHR-AIP.

Estas observaciones se contraponen a lo referido en bibliografía, pero coinciden con estructuras de NGN unida a MIF observadas por difracción de RX (RSCB PDB). Queda por determinar si NGN compete con Correpresor de ESR y con AIP por sus respectivos sitios de unión y si los complejos NGN-XR tienen diferente afinidad por los ligandos naturales para elaborar alguna hipótesis mecanística rigurosa, lo que requiere mayor potencia computacional.

Palabras Clave:  Versión para impresión |  PDF version

naringina, RECEPTOR DE ESTRÓGENO, RECEPTOR DE ARILOS, in silico, ENSAYOS DE UNION

Abstract #1642

Possible molecular interactions of naringin with the estrogen receptor and the aryl hydrocarbon receptor studied in silico

¹Cosy Isasi S, ¹Rivoira MA, ²Muiño JC

¹Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, FCM, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET-UNC; ²Consejo Médico de la Provincia de Córdoba

Abstract:
Cells constantly adapt and respond to

Persona que presenta: Cosy Isasi S, scossy04101962@yahoo.com.ar molecular changes in their microenvironment. The ligand-activated transcription factor, aryl hydrocarbon receptor (AHR), is sensitive to endogenous (oxygen tension, redox potential) and exogenous (polyaromatic hydrocarbons -aryls- and environmental toxins) factors. Activated AHR translocates to the nucleus and remains inactive in the cytosol complexed with other proteins (HSP90, AIP or XAP2, p23 and SRC). The AHR complex and its translocator protein interact with the estrogen receptor (ESR). Estradiol represses AHR in granulosa and ovarian tissue. AHR causes degradation of ESR by proteasome. Activation of AHR by cigarette smoke targets pathogenic TH17 cells to autoimmunity and activates mast cells and macrophages in allergies. Naringin (NGN) is an antitumor flavonoid that inhibits aromatase activity. In silico studies place NGN in the ligand niche in ESR. But NGN is 1000 times

more soluble than estradiol, which represents a thermodynamic barrier. We investigated the interaction of ESR and AHR with NGN in silico.

We employed 1GWR, 7ZUB structures (RSCB PDB), respectively that were edited to perform blind binding assays (without posing the ligand in the ligand domain) with implicit solvent and molecular dynamics in explicit solvent with widely used free software (OpenChimera, AutoDock, EADock, CharMM forcefields, NAMD). NGN conformations were obtained from ZINC and PubChem and minimized prior to testing.

We found that the minimum binding delta Gs are similar (ESR -8.32 ± 0.34 and AHR -7.56 ± 0.41 Kcal/mol+ σ) with NGN outside the ligand niche. The Van der Waals volume of NGN would correspond to that of the interactions of ESR-Corepressor and AHR-AIP.

These observations are contrary to what is reported in the literature, but coincide with structures of NGN bound to MIF observed by RX diffraction (RSCB PDB). It remains to be determined whether NGN competes with ESR Corepressor and AIP for their respective binding sites and whether NGN-XR complexes have different affinity for natural ligands to construct any rigorous mechanistic hypothesis, which requires greater computational power.

Keywords: naringin, Estrogen Receptor, ARYL RECEPTOR, in silico, BINDING ASSAYS