

Interacciones in silico Naringina- Receptor Humano de Estrógeno



¹Cosy Isasi S, ¹Rivoira MA

¹Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Fac. de Ciencias Médicas, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET-UNC.

Persona que presenta: Cosy Isasi S, scosy04101962@yahoo.com.ar **Área:** Básica **Disciplina:** Otra **Resumen:** Naringina (NGN) es un flavonoide de acción proestrogénica en hueso. Estudios in silico sitúan a NGN en el nicho del ligando del receptor de estrógeno (ESR). Anteriormente expresamos dudas sobre aquellos resultados porque NGN es 1000 veces más soluble que estradiol (EST), lo que supone una barrera termodinámica. Comunicamos que los deltaG de unión de NGN a ESR son mínimos $-8,32 \pm 0,34$ (Kcal/mol+sigma) para NGN por fuera del ESR. Dado que los efectos farmacológicos están bien documentados, en este trabajo profundizamos empleando la misma estructura del ESR en la que se informó que NGN ocupa el nicho del ligando, 3ART, y realizamos ensayos de docking competitivo, NGN vs EST y dinámicas moleculares (MD) con software gratuito de uso generalizado (OpenChimera, AutoDock, EADock, CharMM forcefields, Gromacs, NAMD).

EST se localiza con deltaG de -11.3 kcal/mol energético en el mismo sitio que ocupa en el cristal de referencia, NGN se une por fuera a la hélice 12 del ESR con deltaG superior de -8.45 kcal/mol. Las MD simulando solvente explícito, a 310 K (37°C) y con concentración de NGN superior a lo que puede darse en el citosol de los tejidos tratados, revelaron muy pocas moléculas de NGN a menos de 5 angstroms, y ninguna en el sitio de EST. En otra serie de ensayos, con solvente explícito y NGN en presencia de ciclohexano (CHX), se pudo observar que NGN ocupa sitios en que excluyen a CHX y que CHX se ubica a 3 angstroms del ESR.

Nuestros resultados son un fuerte argumento a favor de que NGN no ocuparía espontáneamente el sitio de EST debido a su naturaleza más polar (CHX se acerca más al receptor). Empleando una estructura del receptor más abierta se obtuvieron resultados semejantes. No podemos determinar la causa de la discrepancia con alguna bibliografía. Una explicación podría ser que se hayan simulado docking en el vacío, de tal modo que el alcance de las interacciones de London y las dipolo-dipolo es diferente a lo que se puede verificar en medio acuoso salino.

Palabras Clave: Naringina-Receptor de Estrógeno- Fuerzas Intermoleculares  [Versión para impresión](#) |  [PDF version](#)

Abstract #1742

In Silico Naringin-Human Estrogen Receptor Interactions

¹Cosy Isasi S, ¹Rivoira MA

¹Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Fac. de Ciencias Médicas, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET-UNC.

Persona que presenta: Cosy Isasi S, scosy04101962@yahoo.com.ar **Abstract:** Naringin (NGN) is a flavonoid with proestrogenic actions in bone. In silico studies have placed NGN in the estrogen receptor (ESR) ligand niche. We previously expressed doubts about those results because NGN is 1000 times more soluble than estradiol (EST), which represents a thermodynamic barrier. We reported that binding of NGN to ESR deltaG was minimal for NGN outside the ESR (-8.32 ± 0.34 Kcal/mol+sigma). Since the pharmacological effects are well documented, in this work we delve deeper using the same ESR structure in which NGN was reported to occupy the ligand niche, 3ART, and perform competitive docking, NGN vs EST, and molecular dynamics (MD) assays, with widely used free software (OpenChimera, AutoDock, EADock, CharMM forcefields, Gromacs, NAMD).

EST localizes in the same site it occupies in the reference crystal with deltaG of -11.3 kcal/mol, NGN binds on the outside to helix 12 of the ESR with higher deltaG of -8.45 kcal/mol. MD simulations with explicit solvent, 310 K (37°C) and NGN concentration over the one than can occur in the cytosol of treated tissues, revealed very few NGN molecules at less than 5 Angstroms, and none in the site of EST. In another series of tests, with explicit solvent and NGN in the presence of cyclohexane (CHX), it was observed that NGN occupies sites that exclude CHX and that CHX is located 3 Angstroms from the ESR.

Our results strongly support that NGN would not occupy the EST site spontaneously due to its more polar nature (CHX is closer to the receptor). Simulations with the open form of the receptor produced similar results. We could not find the source of discrepancy with the literature. One explanation could be that the authors performed docking in vacuum, an environment where the extent of London and dipole-dipole interactions is different from what can be verified in saline aqueous medium.

Keywords: Naringin, Estrogen Receptor, Intermolecular Forces