

ESTUDIO *IN SÍLICO* DE LAS PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE 4-TIAZOLIDINONAS N-ALQUILSUSTITUIDAS SOBRE LA PROTEÍNA CDPK1 DE *TOXOPLASMA GONDII*.

Juan Felipe Zambrano Bedoya¹; Johan Nicolás Anzola Baquero²
Programa de Química Universidad del Quindío^{1,2}
jfzambranob@uqvirtual.edu.co¹; jnanzolab@uqvirtual.edu.co²

El parásito *Toxoplasma gondii* es el agente responsable de la toxoplasmosis, una de las infecciones parasitarias más frecuentes en el mundo, rara vez produce una infección sintomática en el hombre, sin embargo, puede generar complicaciones en individuos inmunodeprimidos y en el feto de mujeres gestantes. La terapia farmacológica es insuficiente, ya que no se dispone de drogas parasiticidas e incluso sólo tiene acción sobre las formas parasitarias de multiplicación rápida o taquizoitos.

Las proteínas quinasas calcio dependientes (CDPK'S) participan en procesos de invasión de célula huésped y motilidad de *Toxoplasma gondii*; particularmente CDPK1 regula la secreción de proteínas de adhesión de los micronemas, permitiendo un anclaje del parásito a la membrana celular y posteriormente la proteína activa complejos motores que favorecen el ingreso a la célula huésped. Se ha demostrado una importante actividad de los derivados de 4-tiazolidinonas sobre el sitio activo de proteínas quinasas calcio dependientes de *Toxoplasma gondii*, teniendo altos índices terapéuticos y baja citotoxicidad. En este estudio se pretende evaluar *in silico* las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de 4-tiazolidinonas N- alquilsustituidas sobre la proteína CDPK1 de *Toxoplasma gondii*

Se realizó un acoplamiento molecular de doce compuestos diseñados a partir del núcleo estructural 2-hidrazono-4-tiazolidinona sobre el sitio activo de la proteína TgCDPK1 realizando modificaciones estructurales de tipo alifático, aromático, bumped kinase y (-OH) terminal sobre la posición -3; para esto, se adaptó un protocolo de modelamiento molecular utilizando el software Autodock 4.2.6. La estructura tridimensional de la proteína CDPK1 se obtuvo de Protein Data Bank (PDB ID: 3SX9) y se usó el inhibidor cocrystalizado para validar resultados. Se evaluaron parámetros de absorción, digestión, metabolismo, excreción y toxicidad (ADME-T) siguiendo las reglas de Lipinski por medio de los softwares libres Data Warrior V.5.5.0 y SwissADME.

Los compuestos 8A, 2B y 1C presentaron bajos puntajes en la energía de unión -9.51 kcal/mol (K_i : 0,101 μM); -9,19 kcal/mol (K_i : 0,182 μM) y -10,58kcal/mol (K_i : 0,0176 μM) respectivamente, al visualizar las interacciones de los residuos del sitio activo con cada uno de los ligandos, se encontró que en comparación con el inhibidor BK7, se conservan dos residuos esenciales y homólogos (GLY:128 y GLU:129) como también interacciones electrostáticas con al menos diez aminoácidos.

El ligando 1C es quien presenta una mejor puntuación, pues este posee una sustitución asociada a inhibidores de tipo (bumped-kinase), además establece un puente de hidrogeno con el residuo GLU:178 debido a la disposición de la molécula sobre un área de baja

hidrofobicidad, asimismo se establecen interacciones de Van der Waals con nuevos residuos como ASN:179. La disposición que adopta la molécula no permite que el residuo MET:112 pueda formar interacciones π -sulfuro, sin embargo, logra formar interacciones π -sigma con el sustituyente aromático del ligando y a su vez también participa en interacciones de Van der Waals.

Al evaluar las propiedades ADME-T de las moléculas, se determinó que estos derivados presentan un buen perfil toxicológico, elevada absorción gastrointestinal y ninguna violación de las cinco reglas de Lipinski, siendo candidatos a síntesis para una evaluación *in vitro*.