

**PROYECTO Nº 3 Análisis de la estructura de dos compuestos diseñados para actuar como drogas antivirales (inhibidores de la sialidasa).**

La infección por el virus de la influenza ha llevado a la muerte de millones de personas a nivel mundial. El desarrollo de una vacuna contra el mismo es un trabajo complejo, pues existen distintas variedades. Una estrategia de ataque para detener la enfermedad ha sido la de desarrollar fármacos capaces de inhibir la actividad de la enzima neuroaminidasa (sialidasa), la cual es requerida para lograr la replicación del virus en la célula huésped y cuyo sitio activo es altamente conservado entre las distintas variaciones del virus. En los años 70 se desarrolló un primer fármaco inhibidor, el ácido 2-desoxi-2,3-dehidro-N-acetilneuramínico (Neu5Ac2en, Fig 1b en la ref 1) que inhibe a la mayoría de las sialidasas, mostrándose que el ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac, Fig.1a del mismo artículo) es un inhibidor débil de la sialidasa del virus de la influenza. Años más tarde, Glaxo desarrolló un nuevo inhibidor por sustitución del grupo OH en posición 4 del ciclo por un grupo guanidinio obteniendo el 4-guanidinio-Neu5Ac2en (GG167) que es mucho más potente y específico para el caso de la neuroaminidasa del virus de la influenza.

**Objetivo:** Partiendo del conocimiento de la fórmula química desarrollada de estos fármacos y de la estructura cristalográfica del complejo enzima-inhibidor, elija una estrategia de modelado que permita hallar elementos para justificar la diferencia de afinidad hacia enzima.

Se proporciona a los estudiantes copia de los siguientes artículos:

- 1 Taylor, G. Sialidasas: structures, biological significance and therapeutic potential. *Current Op. Biol. Struct.* **1996**, 6, 830.
- 2 Oxford, J.S.; Lambkin, R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy. *DDT* **1998**, 3, 448.

**Instrucciones generales.** Realice una búsqueda de información adicional sobre el tema que incluya la obtención de las estructuras cristalográficas o cualquier otro tipo de dato estructural disponible. Escoja uno o más métodos de los introducidos en el curso para realizar el estudio solicitado, fundamentando en base a qué elementos realiza su elección. Elabore un protocolo detallado (en el que se indique si es necesario construir las estructuras a estudiar o si las mismas se obtienen de archivos, si es necesario realizar optimizaciones de geometría o cálculos *single-point*, etc.) y como procesaría la información a obtener. Recuerde incluir en el informe escrito las referencias bibliográficas consultadas.

La fecha límite para la entrega del informe grupal es en la semana del 8 al 14 de noviembre.

**Tutor asignado para el desarrollo del trabajo: Alicia Merlino**