

Sonsoles Martín-Santamaría

Científica Titular
smsantamaria@cib.csic.es



PhD in Organic and Pharmaceutical Chemistry, 1998
University Complutense of Madrid (ES)

Postdoctoral, 1998-2000
Imperial College London (UK)

Postdoctoral, 2001-2003
University of Alcalá (ES)

Researcher "Ramón y Cajal", 2004-2008
University CEU San Pablo, Madrid (ES)

Assistant Professor, 2008-2011

Associate Professor (Profesora Titular), 2011-2014

Principal Investigator, 2012
University CEU San Pablo, Madrid (ES)

Staff Scientist (Científica Titular) 2014
CIB-CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Javier Klett Arroyo
Alessandra Lacetera
Lucía Pérez Regidor
Joan Guzmán Caldentey

<http://www.cib.csic.es/en/grupo.php?idgrupo=79>

Química Biológica Computacional

Nuestro interés como investigadores se sitúa en la interfase entre la Química y la Biología. Aplicamos Modelado Molecular y Química Computacional al estudio de interacciones ligando-receptor y procesos de reconocimiento molecular con relevancia para el diseño de fármacos y sondas biológicas. Combinamos esta investigación con estudios estructurales y biológicos dentro de una aproximación multidisciplinar e integradora.

Nuestro trabajo está centrado fundamentalmente en el modelado molecular y estudio computacional de procesos de reconocimiento molecular en los que están implicados receptores para el reconocimiento de patrones moleculares (PRRs), concretamente los receptores Toll-like (TLRs) y las galectinas.

1- Los receptores Toll-like son los actores principales en la inmunidad innata y reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Empleamos metodologías computacionales, como simulaciones de dinámica molecular y *docking* proteína-proteína, para estudiar los mecanismos moleculares involucrados en la funcionalidad de los TLRs y en el reconocimiento de PAMPs, como lipopolisacáridos, lipopéptidos y glicopéptidos. También empleamos técnicas de *docking* ligando-proteína y cribado virtual como fuente de nuevos compuestos capaces de modular el comportamiento de los

TLRs con posibles aplicaciones terapéuticas en infección, inflamación, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, o bien como sondas biológicas.

2- Las galectinas son lectinas de unión de β -galactósidos que juegan un papel importante en infección, enfermedades inflamatorias y progresión tumoral. Nuestro trabajo se centra en la dilucidación del mecanismo que gobierna el reconocimiento de oligosacáridos, naturales y sintéticos, por parte de las diferentes galectinas. Combinamos *docking*, simulaciones de dinámica molecular y técni-

cas de cribado virtual para entender cómo se transfiere la información biológica contenida en la estructura química de los glicanos a procesos biológico/patológicos a través de estas lectinas.

Combinamos nuestro trabajo computacional con estudios biológicos y estructurales, así como con la síntesis de nuevos compuestos y mutagénesis dirigida, en colaboración muy próxima con grupos experimentales.

Financiación | Funding

- BQU2011-22724 (MINECO)
- ITN-2012-317297 (EU, FP7 Marie Curie Actions)
- ETN-2014-642157 (EU, H2020, Marie Skłodowska-Curie Actions)
- BES-2012-053653 (FPI Lucía Pérez Regidor; MINECO)
- COST Action BM1003 (EU COST)
- P2010/BMD-2353 (Comunidad de Madrid)



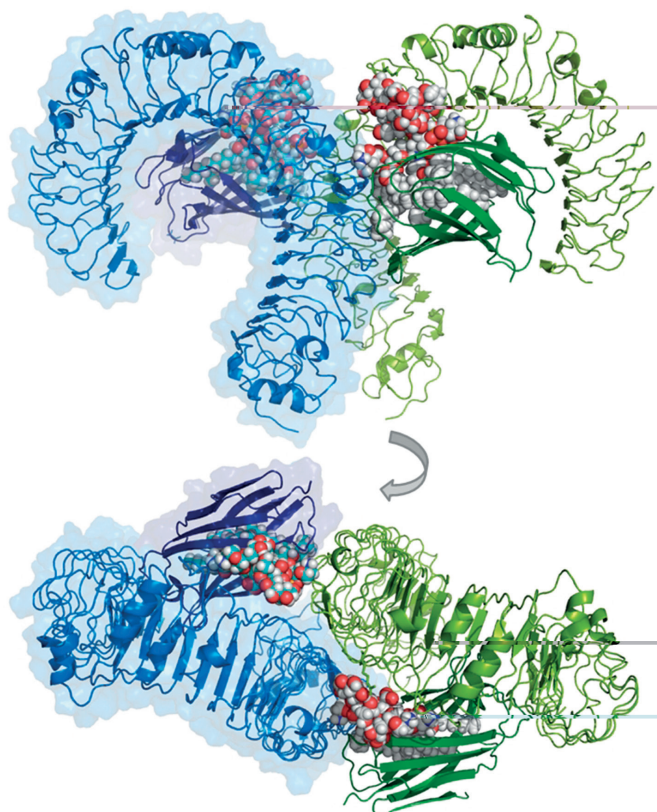


Figura 1 | Figure 1

Modo de unión teórico del lípido A de *Burkholderia cenocepacia* al complejo TLR4/MD2. Predicción a partir de cálculos de *docking* y simulaciones de dinámica molecular.

Predicted binding mode of *Burkholderia cenocepacia* lipid A to TLR4/MD2 complex, from docking and MD simulations.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Klett J, Reeves J, Oberhauser N, Pérez-Regidor L, Martín-Santamaría S* [2014] *Modulation of Toll-like receptor 4. Insights from X-ray crystallography and molecular modeling.* **Curr Top Med Chem** 14: 2672-83.
- Goya P,* Martín-Santamaría S* [2014] Editorial (Thematic Issue: *Chemistry Bordering Biology: Highlights from the XXXIV Biennial Meeting of the RSEQ*). **Curr Top Med Chem** 14: 2625-6.
- Molinero A,* Holst O, Di Lorenzo F, Callaghan M, Nurisso A, D'Errico G, Zamyatina A, Peri F, Berisio R, Jerala R, Jiménez-Barbero J, Silipo A, Martín-Santamaría S* [2015] *Chemistry of lipid A: at the heart of innate immunity.* **Chem Eur J** 21: 477.
- Molinero A,* Holst O, Di Lorenzo F, Callaghan M, Nurisso A, D'Errico G, Zamyatina A, Peri F, Berisio R, Jerala R, Jiménez-Barbero J, Silipo A, Martín-Santamaría S* [2015] *Chemistry of lipid a: at the heart of innate immunity.* **Chem Eur J** 21: 500-19.
- Madariaga D, Martínez-Sáez N, Somovilla VJ, García-García L, Berbis MÁ, Valero-González J, Martín-Santamaría S, Hurtado-Guerrero R, Asensio JL, Jiménez-Barbero J, Avenzo A, Busto JH, Corzana F, Peregrina JM. [2014] *Serine versus threonine glycosylation with α -O-GalNAc: unexpected selectivity in their molecular recognition with lectins.* **Chem Eur J** 20:12616-27.
- Xu B, Unione L, Sardinha J, Wu S, Ethève-Quekquejeu M, Pilar Rauter A, Blériot Y, Zhang Y, Martín-Santamaría S, Díaz D, Jiménez-Barbero J, Sollogoub M [2014] *gem-Difluorocarbadiisaccharides: Restoring the exo-Anomeric Effect.* **Angew Chem Int Ed Engl** 53:9597-602.
- Cighetti R, Ciaramelli C, Sestito SE, Zanon I, Kubik L, Ardá-Freire A, Calabrese V, Granucci F, Jerala R, Martín-Santamaría S, Jiménez-Barbero J, Peri F [2014] *Modulation of CD14 and TLR4/MD-2 activities by a synthetic lipid A mimetic.* **ChemBioChem** 15:250-8.
- Marcelo F, Huecas S, Ruiz-Ávila LB, Cañada FJ, Perona A, Poveda A, Martín-Santamaría S, Morreale A, Jiménez-Barbero J, Andreu JM [2013] *Interactions of bacterial cell division protein FtsZ with C8-substituted guanine nucleotide inhibitors. A combined NMR, biochemical and molecular modeling perspective.* **J Am Chem Soc** 135:16418-28.
- Vidal P, Roldós V, Fernández-Alonso Mdel C, Vauzeilles B, Blériot Y, Cañada FJ, André S, Gabius HJ, Jiménez-Barbero J,* Espinosa JF,* Martín-Santamaría S* [2013] *Conformational selection in glycomimetics: human galectin-1 only recognizes syn-type conformations of β -1,3-linked lactose and its C-glycosyl derivative.* **Chem Eur J** 19:14581-90.

Computational Chemical Biology

Our research interests lie at the interface between Chemistry and Biology. We apply Molecular Modeling and Computational Chemistry to the understanding of ligand-receptor interactions and molecular recognition processes relevant for the design of drugs and biological probes. We combine these investigations with structural and biological studies, within a multidisciplinary and integrative approach.

Our work is focused in the molecular modeling and computational study of molecular recognition processes involving Pattern Recognition Receptors (PRRs): Toll-like receptors, and Galectins.

1- Toll-like receptors (TLRs) are the main actors in innate immunity and are specialized in the recognition of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). We apply computational methodologies, such as molecular dynamics simulations and protein-protein docking, to the study of the molecular mechanisms involved in the TLRs functionality, and

in the recognition by PAMPs, such as natural lipopolysaccharides, lipopeptides and glycopeptides. We also make use of ligand-protein docking and virtual screening as a source of new compounds able to modulate the TLRs behaviour with possible therapeutic applications in infection, inflammation, cancer, and neurodegenerative diseases, and also as biological probes.

2- Galectins are β -galactoside-binding lectins that play an important role in infection, inflammatory diseases and tumor progression. Our work is focused on the elucidation of the mecha-

nisms that govern natural and synthetic oligosaccharides recognition by different galectins. Combination of docking, molecular dynamics simulations and virtual screening techniques are exploited to understand how the bioinformation contained in the glycans chemical structure is transferred to biological/pathological processes via lectins.

We combine our work with biological and structural studies, site-directed mutagenesis, and synthesis of novel compounds, in close collaboration with experimental groups.

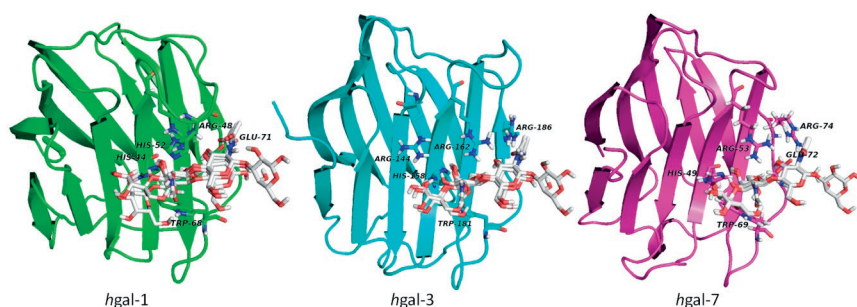


Figura 2 | Figure 2

Las diferencias sutiles en la unión a galectinas pueden determinar un reconocimiento diferente del glicano y una respuesta biológica diferente. Modo de unión teórico de varios glicanos en complejo con las galectinas humanas 1, 3 y 7.

The relevance of the subtle differences in galectin binding may determine different glycan recognition and biological outcomes. Theoretical binding mode of several glycans in complex with human galectins 1, 3, and 7.