



MODELADO MOLECULAR COMO HERRAMIENTA PARA EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON PROTEÍNAS

Autor: Laura Castellana Iglesias
Facultad de Farmacia UCM 2016-2017

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La hemostasia es un proceso dinámico de regulación de la fluidez de la sangre, reparación de lesiones vasculares y limitación de la pérdida de sangre, a la vez que también evita la formación de trombos que dificulten la circulación sanguínea.

El elemento clave que nos interesa en el presente estudio es la antitrombina III (AT III), una α -glicoproteína plasmática que inhibe la actividad de la trombina formando un complejo con esta proteasa. La formación del complejo está asociado con la escisión de un enlace peptídico entre una arginina y un resto de serina del inhibidor.

Los fármacos inhibidores de dicha glicoproteína que evita la formación de trombos y mantiene el equilibrio de la hemostasia serían compuestos procoagulantes que favorecerían la formación de trombos en el organismo. Estos posibles fármacos aún están por desarrollarse por lo que no hay información acerca de ellos.

OBJETIVOS

- Estudio de posibles fármacos que interactúen impidiendo la unión de la antitrombina-trombina
- Estudio de la coagulación y efectos procoagulantes
- Empleo del modelado molecular para la búsqueda de nuevas moléculas procoagulantes

METODOLOGÍA

Búsquedas bibliográficas en base de datos como SciFinder y PubMed combinando las palabras clave "trombina", "antitrombina", "coagulación", "inhibidor", entre otras. Se emplea el programa informático de *Docking* para llevar a cabo la modulación de una nueva molécula que interactúe con la antitrombina y evite la unión de ésta a la trombina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La modelación molecular o *docking* consiste en diseñar los modelos estructurales de las moléculas en un ordenador y proporcionarles distintas conformaciones para conseguir diseños de fármacos de una manera racional.

El mecanismo por el cual la AT y la trombina interactúan no ha sido del todo elucidado. Se intenta identificar las fracciones específicas de trombina y antitrombina III que reaccionan durante la formación del complejo y se encontró que el residuo de serina en el sitio activo de la trombina y la arginina de AT eran esenciales para las asociaciones eficaces de trombina-AT. Debido a la estabilidad de la AT-trombina y sus requerimientos de pH para su disociación se requiere un éster carboxílico entre las dos proteínas.

La información obtenida en la búsqueda bibliográfica sobre el complejo trombina-antitrombina III es hipotética y por tanto no es útil para el empleo del programa de docking que se quería emplear para obtener posibles moléculas con actividad procoagulante.

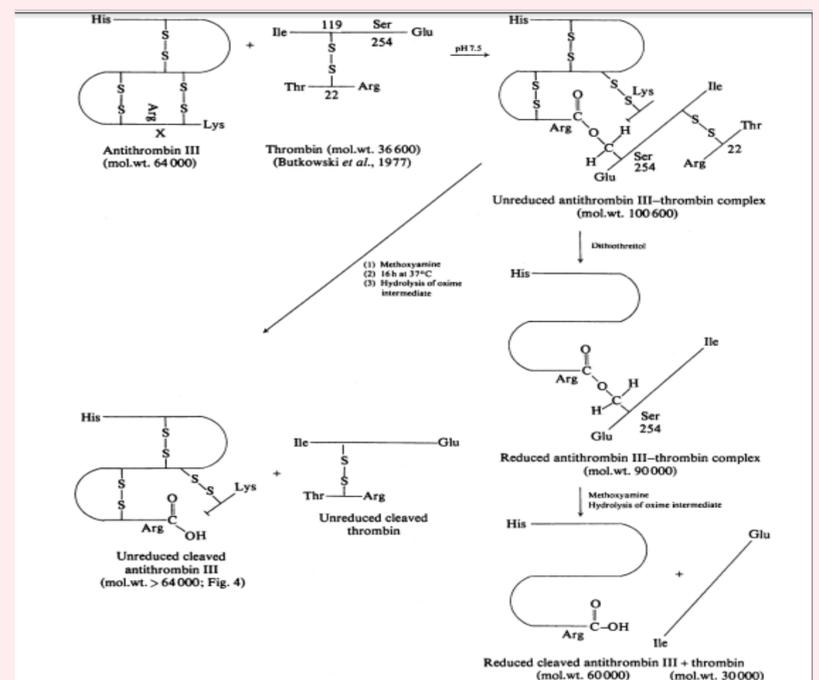


Figura 1. Formación hipotética y escisión del complejo antitrombina III-trombina

CONCLUSIONES

El modelo Molecular o Docking consiste en que la forma de una molécula nos determina cómo va a interactuar con sus receptores y por tanto, si dicha molécula tendrá actividad biológica. Esto quiere decir, que al diseñar un fármaco se busca que interactúe lo mejor posible con la diana terapéutica objeto del estudio, para realizar una determinada actividad.

En este caso, en el que no había bibliografía detallada y específica acerca de la unión y formación del complejo trombina-antitrombina III, no se ha podido establecer con claridad los aminoácidos implicados en dicha unión y por tanto no se ha podido emplear el modelado molecular para obtener estas nuevas moléculas procoagulantes que podrían actuar como fármacos procoagulantes en patologías hemorrágicas.

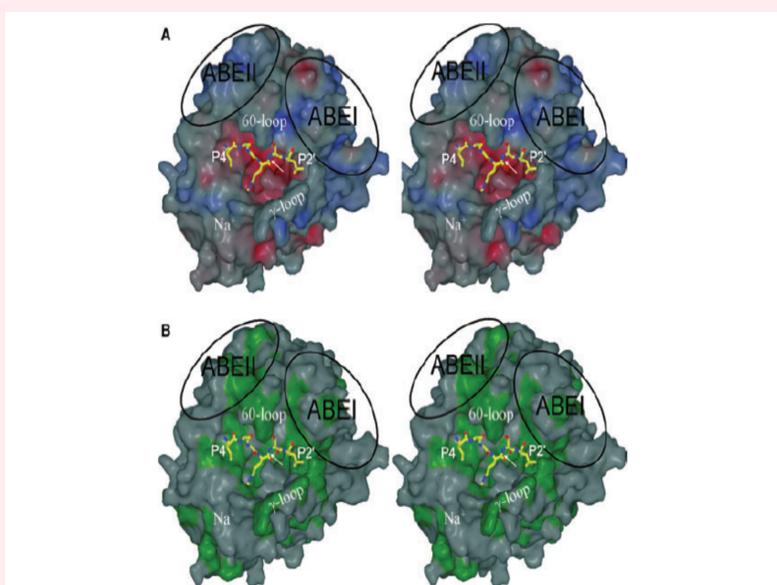


Figura 4. Geografía de la trombina.

B. El sitio activo está ocupado en esta figura por el Centro reactivo de AT de P4 a P2 ζ (varillas amarillas). El reconocimiento de sustrato dentro del sitio activo depende de las interacciones favorables entre el residuo P1 y la cavidad S1 profunda y ácida, y entre los restos hidrofóbicos N-terminales a P1 (a menudo prolina P2 y un residuo aromático en P4) en el surco hidrofóbico conocido como aril- Bolsillo de unión.

BIBLIOGRAFÍA

- Charles R and Erkki Ruoslahti. Association of Thrombin-Antithrombin I11 Complex with Vitronectin in Serum. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY [Internet]. 1985 [citado 2 mayo 2017]. 260, [15610-1561].
- Concepción A.D Delfina A.V. Estado actual del mecanismo de la coagulación sanguínea. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2001 [citado 13 febrero 2017]; 17 (2): 77-89.
- Henri M.H. Spronk, José W.P. Govers-Riemslog, and Hugo ten Cate. The blood coagulation system as a molecular machine. BioEssays [Internet]. 2003 [citado 13 febrero 2017]; 25 (12): 1220-1228.
- Hezekiel Mathambo Kumalo, Soumendranath Bhakat and Mahmoud E. S. Soliman. Theory and Applications of Covalent Docking in Drug Discovery: Merits and Pitfalls. Molecules [Internet]. 2015 [citado 27 enero 2017]; 20: 1984-2000.
- J. Sans-Sabrafen and co. Hematología clínica. 3ª edición Mosby/Doyme Libros. Madrid, España 1994.