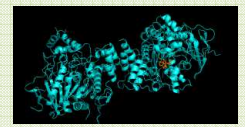




Diseño Basado en la Estructura Fundamentos y un Caso Práctico

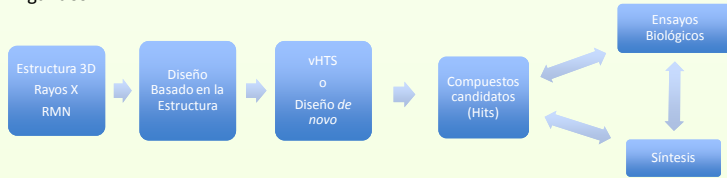


José Manuel de la Torre Moreno

Trabajo Fin de Grado

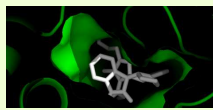
Introducción

La determinación de las estructuras 3D de muchas dianas biológicas ha permitido obtener información detallada de las interacciones entre dichas dianas y sus ligandos.



Estas estructuras se encuentran recogidas en bases de datos como Protein Data Bank (PDB) y Cambridge Structural Database (CSD).

- El diseño de fármacos basado en la estructura es un método para el descubrimiento de compuestos que presenten complementariedad estructural con un sitio de unión de una diana biológica.
- El conocimiento de la estructura tridimensional de dicha diana es esencial para el desarrollo de esta técnica.
- El docking es la herramienta que se emplea para este diseño racional de fármacos. Predice las conformaciones y orientaciones (poses) preferidas de una molécula con respecto a la proteína cuando ambas se unen para formar un complejo.
- El proceso se completa con la evaluación de la afinidad (scoring) que tienen las distintas conformaciones del ligando por la diana, basada en las energías de unión calculadas.



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best rmsd l.b. / rmsd u.b.
1	-7.6	0.000 / 0.000
2	-5.0	8.866 / 11.623

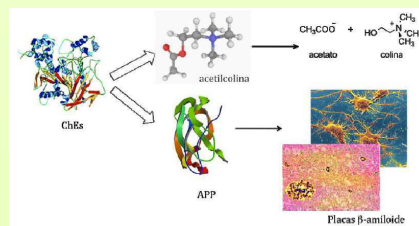
Se ha llevado a cabo el diseño racional basado en la estructura de un inhibidor enzimático. Se han elegido como dianas las enzimas acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE), dada el importante papel que desempeñan en la enfermedad de Alzheimer.

Esta enfermedad se caracteriza por una destrucción progresiva de neuronas colinérgicas por la formación de placas del péptido β -amiloide (β A).

A través de un sitio periférico aniónico (PAS), favorecen el plegamiento incorrecto de la proteína β A.

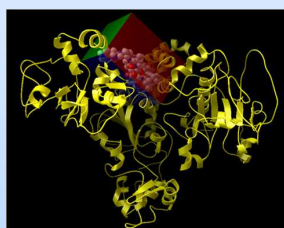
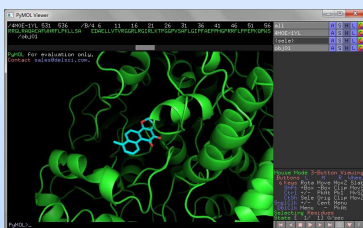
El objetivo de la inhibición es doble:

- Frenar la formación de placas de β A
- Disminuir la degradación de acetilcolina (ACh)



Metodología

- Búsqueda bibliográfica en bases de datos informatizadas (PubMed, SciFinder). También se ha recurrido a la consulta de libros para recabar información.
- Búsqueda en la base Protein Data Bank de las estructuras 3D de las dos enzimas a estudiar.
- Dibujo y diseño de estructuras químicas, mediante el programa ChemSketch.
- El diseño *in silico* se ha realizado con los programas PyMol, Autodock Tools y AutoDock Vina.



Resultados

Se ha llevado a cabo un diseño *de novo* de un inhibidor alostérico dual de AChE y BuChE. Este compuesto posee un esqueleto central tipo diespirooxindol (**compuesto 1**), empleando como herramienta métodos computacionales, en concreto, el docking.

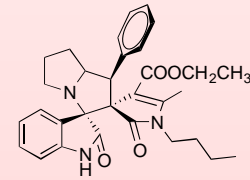
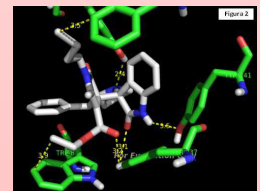
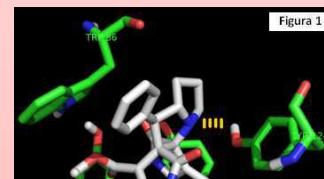


Figura 1. Se observa una interacción de enlace de hidrógeno entre el nitrógeno pirrolizidínico del **compuesto 1** y el grupo hidroxilo del Tyr124 de la AChE, así como diferentes interacciones hidrofóbicas en el PAS.

Figura 2. Se observan las siguientes interacciones:

- Enlace de hidrógeno entre los dos carbonilos del oxindol y del éster y el grupo hidroxilo de la Tyr337.
- Interacción hidrofóbica entre el fenilo del Trp86 y el grupo etilo del éster. También se observa que la cadena alifática de *n*-butilo se acomoda en un bolsillo hidrofóbico que se encuentra delimitado por la Phe295.



Hemos observado que el compuesto establece interacciones con la estructura diana.

El siguiente paso sería sintetizar el compuesto y realizar los ensayos biológicos iniciales.

Conclusión

- El diseño de fármacos basado en la estructura es un método que simplifica el descubrimiento de moléculas con potencial actividad biológica.
- De la revisión bibliográfica de la enfermedad del Alzheimer se deduce que la AChE y la BuChE son enzimas clave para el desarrollo de la enfermedad. La inhibición de ambas proteínas podría disminuir la formación de β A, ralentizando la progresión de la patología. Además el aumento de la vida media de la acetilcolina aliviaría la sintomatología.
- Se ha diseñado un inhibidor alostérico dual de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa basado en la estructura del PAS. Es interesante dicha inhibición debido a la doble implicación de estas proteínas en la patología.

Bibliografía

- Kalyanamoorthy S, Chen Y-PP. Structure-based drug design to augment hit discovery. *Drug Discov. Today* **2011**, *16*, 831-839.
- Leach A. R. Molecular Modelling: Principles and Applications. Pearson Education, **2001**.
- Gameiro Ros I. M, León Martínez, R. Trabajo Fin de Máster. Máster en Investigación Farmacológica. Universidad Autónoma de Madrid, **2010**.
- Sánchez-Chávez G, Salceda R., Enzimas Polifuncionales: El caso de la acetilcolinesterasa. *REB* **2008**, *27*, 44-51.
- González Naranjo, P. J. Una nueva estrategia basada en el diseño de fármacos multidiana para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, **2013**.