



# DISEÑO DE FÁRMACOS BASADO EN LA ESTRUCTURA

Guillermo Albaladejo Agudelo

Facultad Farmacia, Universidad Complutense de Madrid



Introducción

Objetivos

Material y métodos

Resultados y discusión

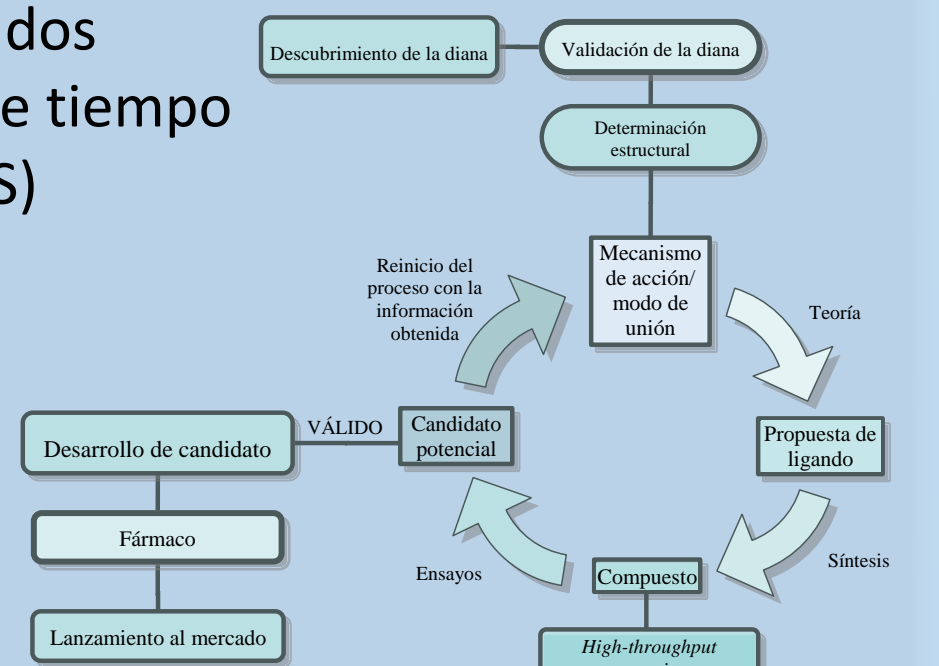
Ejemplos representativos

Bibliografía

Primeros compuestos químicos obtenidos por casualidad → Ensayo y error  
Desarrollo de la química combinatoria y de sistemas robotizados  
↳ Ensayos biológicos a escala masiva en un corto periodo de tiempo  
↳ *High-throughput screening* (HTS) → *Virtual HTS* (vHTS)

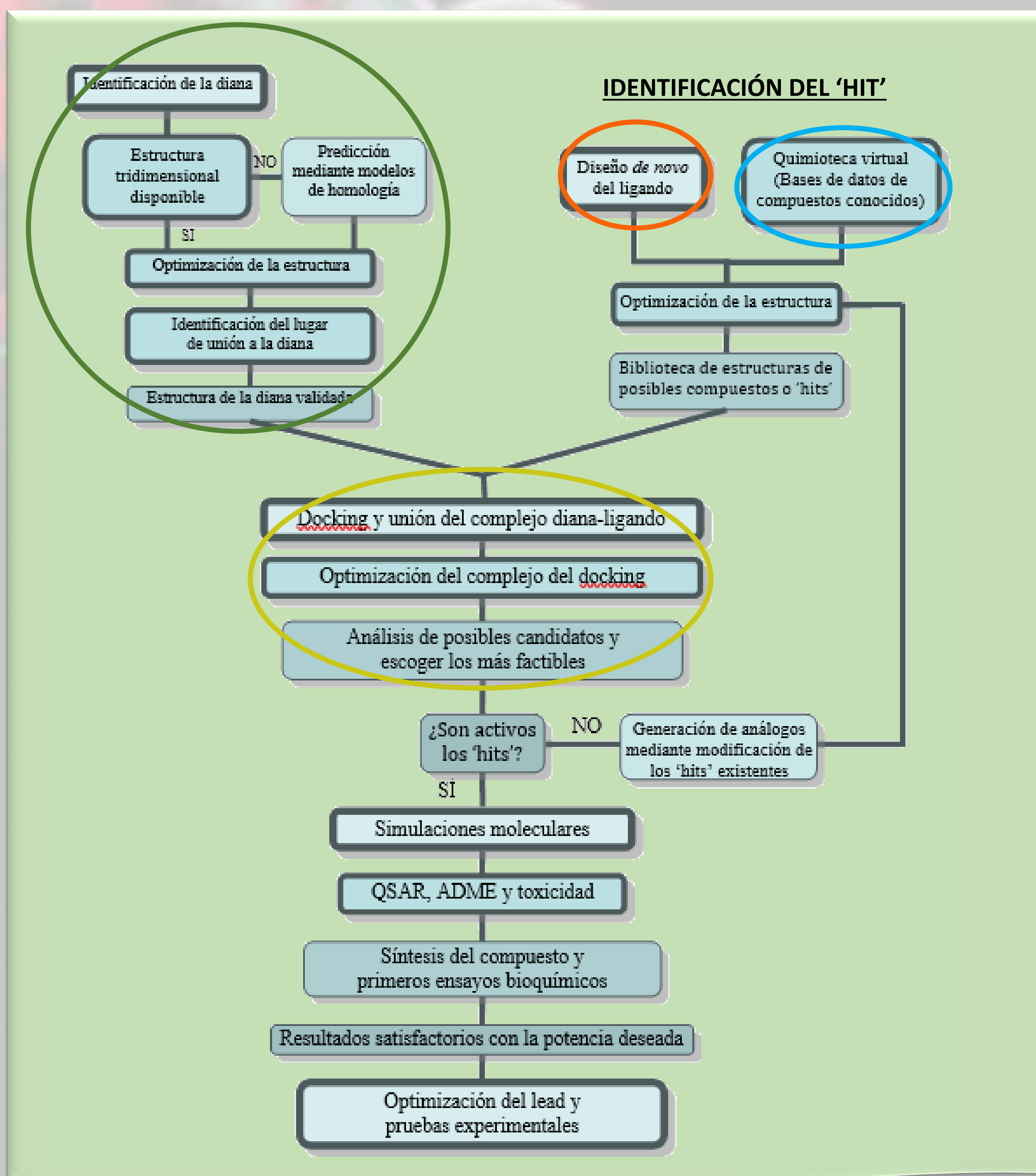
Química computacional en el diseño de fármacos  
(*Computer Assisted Drug Design* o CADD)

Diseño de fármacos basado en la estructura (*Structure-based drug design* o SBDD)



- Explicar el enfoque que ofrece el diseño de fármacos basado en la estructura, enmarcándolo dentro del proceso del diseño de fármacos convencional.
- Hacer una comparativa en las ventajas y desventajas que ofrece este enfoque en el descubrimiento de compuestos candidatos con cierta actividad sobre una diana.

- Revisión bibliográfica descriptiva de artículos científicos en PubMed, Nature y Elsevier.
- Búsqueda de información relacionada con el SBDD, programas de modelización molecular, screening virtual basado en la estructura y acoplamiento molecular asistido por ordenador (docking).
- Libros de Química Farmacéutica que describieran el proceso del descubrimiento de los fármacos con ejemplos representativos.



1. Identificación y validación de la estructura tridimensional de una diana terapéutica.
2. En dominio público o construir una estructura mediante un proceso de homología.
  - a) Validar la estructura → Plegamiento de aminoácidos (Método Ramachandran)
3. Identificar el centro activo o el lugar de unión del ligando *in silico*
  - ↳ Complejo enzima-ligando cristalizado facilita la búsqueda

El cribado virtual, o vHTS, ha sustituido al screening tradicional cuando se trata de estudios que requieren un uso elevado del espacio y de materiales → Tasa de aciertos x 10  
Búsqueda de compuesto 'hit' en bibliotecas virtuales y elaboración de una lista de candidatos usando cálculos de docking.

El diseño *de novo* utiliza la estructura tridimensional de la diana para crear un ligando que encaje con los aminoácidos circundantes y que posea los grupos funcionales necesarios para interactuar con el centro activo. Hay dos vías de diseño:

1. Por vinculación de pequeños fragmentos moleculares colocados automáticamente y posteriormente uniéndolos en una única molécula.
2. Por crecimiento de una molécula inicial ubicada en el centro activo y vamos añadiendo cadenas y grupos funcionales.

El proceso de docking se lleva a cabo en dos fases:

1. Mecanismo de "presentación": el ligando se coloca dentro del receptor en diferentes orientaciones para facilitar la identificación del modo de unión real del ligando.
  - ↳ Nos dará una puntuación o score en función de la afinidad y del nivel de estabilidad. Se utilizan distintos algoritmos en función del tipo de posicionamiento más óptimo que queremos alcanzar.
2. Clasificar los compuestos en función de la puntuación.
  - Exploración exhaustiva del espacio conformacional que ocupa el ligando
  - Discrimina entre los diferentes modos de unión que pueda adoptar
  - Estima la afinidad de unión con el receptor

Fármaco	Mecanismo de acción	Aplicación terapéutica	Estructura molecular
Captopril, Enalapril y Lisinopril	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Antihipertensivos: Tto. HTA, insuf. cardiaca sintomática e ICC	
Raltitrexed	Análogo de folato (anti-metabolito) inhibidor de timidilato sintetasa.	Antineoplásico: Tto. paliativo de cáncer colorrectal avanzado	
Zanamivir y Oseltamivir	Inhibidores de la neuraminidasa vírica en Influenzavirus.	Antiviral: Tto. de la gripe estacional (subtipo A y B del virus Influenza)	

Técnica empleada mediante SBDD	Ventajas	Desventajas
<b>Cribado virtual, screening virtual o vHTS</b>	Permite filtrar millones de compuestos desde una base de datos para identificar potenciales 'hits' en menos tiempo y con menos recursos	No se tiene en cuenta factores esenciales como la tautomería ni los diferentes estados de ionización Es difícil incluir las múltiples conformaciones que puede adoptar el complejo ligando-diana en un screening sin el material computacional necesario Al utilizar distintas bases de datos podemos redundar en compuestos químicos similares
<b>Diseño de novo del ligando</b>	Permite crear ligandos mediante fragmentos de distintos grupos funcionales que encajen en lugares discretos del centro activo de la diana que de otro modo no sabríamos que existen	El proceso de unión de los fragmentos y de síntesis de los ligandos formados puede resultar ser difícil o inviable No tiene en cuenta restricciones conformacionales de la diana No existen programas de diseño de novo que permitan flexibilizar la diana
<b>Docking</b>	Incluye diversos programas de puntuación de la afinidad de un ligando por el lugar de unión utilizando distintos algoritmos que permiten flexibilidad en el complejo para predecir el modo de unión	La elección del programa o del algoritmo a utilizar resulta complicado para cada tipo de ligando Las predicciones del cálculo de energía de unión entre el ligando y el receptor no son todavía del todo precisas

- Pouplana R.; Barril X.; Luque F. J. Química computacional en diseño de fármacos. *LifeSciencesLab* **2009**; (003): 28-31.
- Kalyanamoorthy, S.; Chen, Y. P. Structure-based drug design to augment hit discovery. *Drug Discov. Today*; **2011** 9; 16(17-18): 831-839.
- Vijayakrishnan R. Structure-based drug design and modern medicine. *J. Postgrad. Med.* **2009**; 55: 301-304
- Patrick G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5ª Ed. Reino Unido: *Oxford University Press*; **2013**.
- Gill N.S.; Mahajan A.; Arora R. A review on molecular docking. *Int. J. Recent. Adv. Pharm. Res.* **2014**; 4(2): 1-7.
- Segarra V.; Crespo M.I.; Pujol F.; Beleta J.; Doménech T.; Miralpeix M. Phosphodiesterase inhibitory properties of losartan. Design and synthesis of new lead compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**; 8: 505-10.
- von Itzstein M.; Wu WY.; Kok GB.; Pegg MS.; Dyason JC.; Jin B.; et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*; **1993**; 363: 418-23.