



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

Pérez Dias, Javier

Facultad de Farmacia UCM, TFG Julio 2019

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

El envejecimiento de la población es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Existe una notable diferencia entre el progreso clínico para determinadas neoplasias, **con tratamientos en combinatoria, de acción muy específica y personalizados para cada paciente**; y la falta de evidencias, para el tratamiento sintomático de pacientes con demencias, ataxias o desordenes moto-neuronales.

Todas la enfermedades neurodegenerativas comparten mecanismos patogénicos, como:

- Agregación proteica
- Degeneración axonal temprana
- Difusión en el aclaramiento de proteínas
- Disfunción mitocondrial
- Desregulación de la respuesta inmune
- Muerte celular

Por qué no son eficaces los actuales planteamientos basados en la hipótesis de la cascada amiloide. Empleo de concentraciones de péptido amiloide mucho mayores a las patológicas, problemas en la reproducibilidad, interferencia de marcadores moleculares y una pobre descripción de la población y de las conformaciones de los oligómeros amiloides.

Por qué atenuar/modular la vía RhoA/ROCK. ROCK regula la morfología neuronal, el crecimiento de las neuritas y media la apoptosis. Su inhibición estimula la autofagia y evita la fosforilación de APP.

Ventajas de un medicamento multidiana. Optimización farmacocinética, reducción de toxicidad y RAMs.

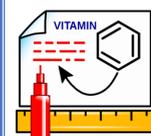
Fasudil. Anillo planar de isoquinolina y un anillo de homopiperazina unidos por un grupo sulfonilo. Híbrido con Edaravona. Acción antioxidante.

Docking. Predicción de la interacción proteína-ligando, genera hipótesis para un posible efecto farmacológico.

OBJETIVO: comprender las fortalezas, limitaciones, el alcance de la aplicación y la interpretación de las herramientas de modelado molecular a través de un ejemplo práctico.

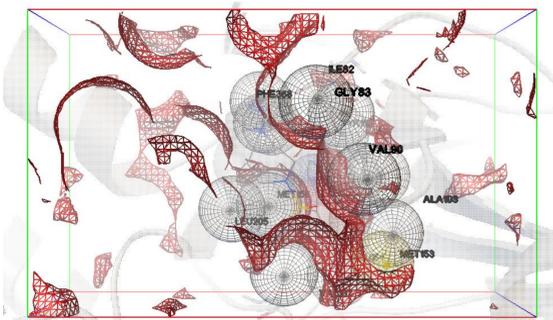
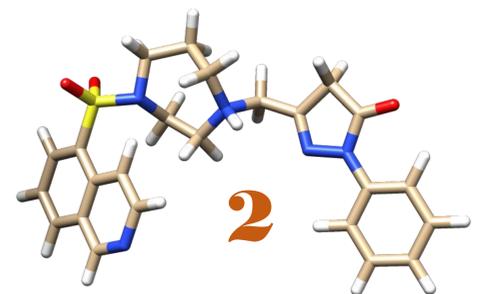
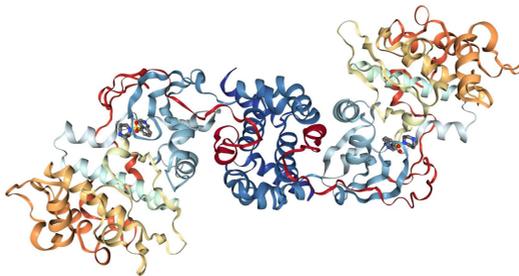
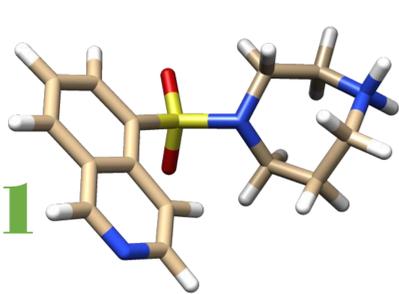
2. METODOLOGÍA

RCSB **PDB**
PROTEIN DATA BANK



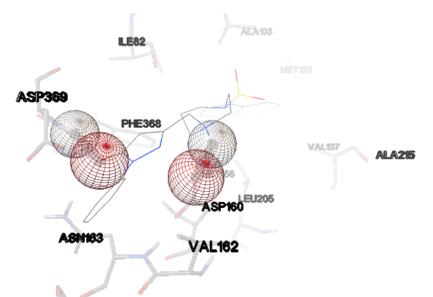
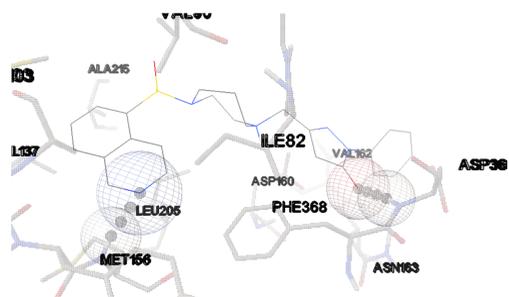
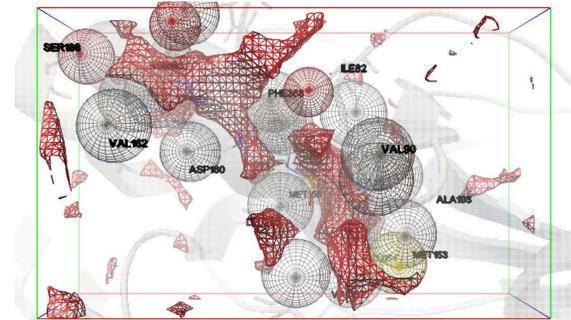
AutoDock 4

3. RESULTADOS Y DISCURSIÓN



Valor de p mayor a 0,05; **no se encuentran diferencias significativas** entre la interacción **1 con ROCK** y la interacción **2 con roxk** en términos de **energía libre**.

La interacción del anillo de isoquinolina en el bolsillo hidrofóbico **pierde fuerza**, para aportar mayor estabilidad la interacción entre el anillo de homopiperazina y los residuos ácidos responsables de la acción catalítica de la enzima.



6. BIBLIOGRAFÍA

Doig, A.J., 2017. Why Is Research on Amyloid- β Failing to Give New Drugs for Alzheimers Disease?
 Gupta, M., Sharma, R., Kumar, A., 2018. Docking techniques in pharmacology: How much promising?
 Koch, J.C., 2018. ROCK inhibition in models of neurodegeneration and its potential for clinical translation.
 Lai, A.Y., McLaurin, J., 2018. Rho-associated protein kinases as therapeutic targets for both vascular and parenchymal pathologies in Alzheimers disease.
 Nithin, C., 2018. Bioinformatics Tools and Benchmarks for Computational Docking and 3D Structure Prediction of RNA-Protein Complexes.
 Nogueira, M.S., Koch, O., 2019. The Development of Target-Specific Machine Learning Models as Scoring Functions for Docking-Based Target Prediction.
 Ravikumar, B., Aittokallio, T., 2018. Improving the efficacy-safety balance of polypharmacology in multi-target drug discovery.
 Shah, S., Savjani, J., 2016. A review on ROCK-II inhibitors: From molecular modelling to synthesis.
 Yamaguchi, H., 2006. Molecular Mechanism for the Regulation of Rho-Kinase by Dimerization and Its Inhibition by Fasudil.

5. CONCLUSIONES

- El descenso en la energía del sistema proteína ligando, indica que la proteína tenderá a permanecerá más tiempo en su estado nativo inactivo, ejerciendo un efecto inhibitor de la vía RhoA/ROCK.
- La estrategia terapéutica basada en la inhibición de ROCK, a la que se añaden otras funciones como captador de radicales libres, tiene un potencial muy prometedor, ya que una cantidad creciente de evidencias implica a la ROCK en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.
- Los programas de modelado molecular están diseñados para predecir el comportamiento de un compuesto dentro de un ambiente químico concreto idealizado y virtual.
- Una de las principales limitaciones, es el uso de modelos de proteínas con una resolución menor a 2 Å, mayores resoluciones solo representan los contornos básicos de la cadena proteica, y la estructura atómica debe inferirse.
- Por último, las puntuaciones de acoplamiento y las afinidades de unión experimentales todavía están mal correlacionadas. Además, no todos los programas de acoplamiento utilizan el mismo algoritmo de acoplamiento, es decir resuelven el "Docking" con unos resultados no comparables.
- Nuevas utilidades están surgiendo, como servidores accesibles a todos los investigadores, que permiten predecir, estimaciones de cómo sería el metabolismo de una molécula, que enzimas serían las más propensas a metabolizarla y como podría interaccionar con otras terapias.
- Otras aplicaciones, utilizan estos algoritmos de acoplamiento para el estudio de los complejos RNA-proteína o RNP. El RNA juega un papel poco estudiado por su difícil manejo en el laboratorio, muy baja estabilidad, por lo que emplear estas herramientas para sería muy útil.