



El modelado molecular como herramienta para el descubrimiento de nuevos fármacos que interaccionan con proteínas

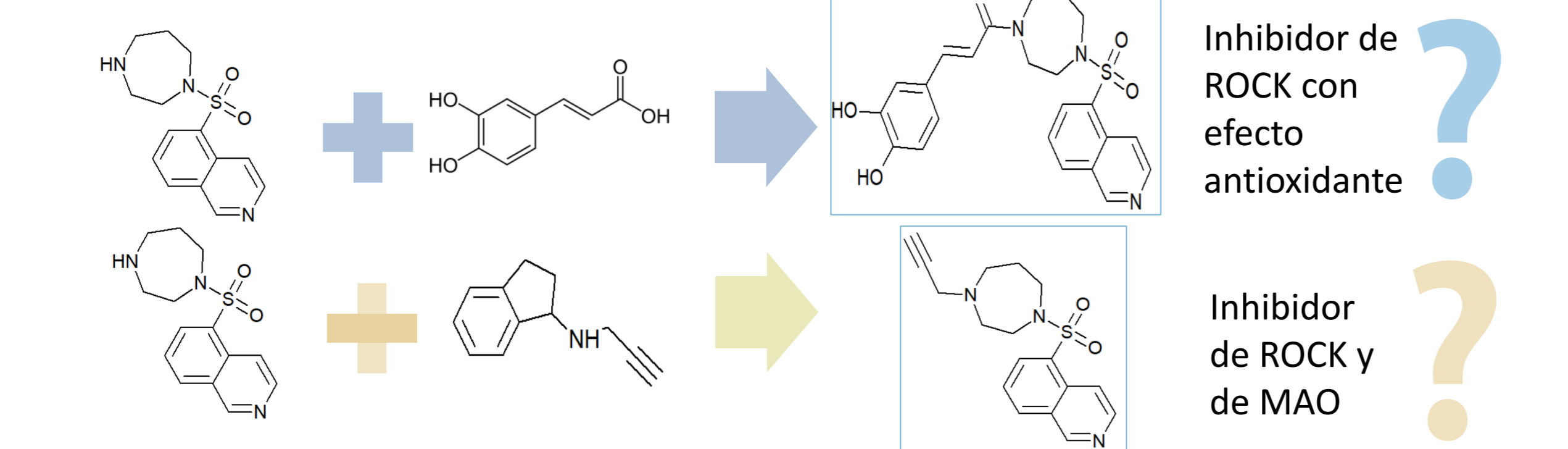
Luis Checa Ruano. Trabajo de Fin de Grado, junio 2018

Introducción

Tres dianas para las enfermedades neurodegenerativas

Inhibidores	Dianas
 Fasudil	ROCK Kinasa que regula el citoesqueleto por fosforilación de sus dianas, entre ellas la miosina. Provoca el colapso del crecimiento axonal en tejido nervioso. Tiene efectos negativos en la neuroregeneración y supervivencia neuronal.
 Clorgilina Rasagilina	MAO Flavoenzima con dos isoformas MAO A y MAO B. Cataliza la desaminación oxidativa de catecolaminas como la dopamina. Su inhibición sirve como tratamiento en el Parkinson al aumentar la transmisión dopaminérgica y disminuir el estrés oxidativo.
 Ácido cafeico	RADICALES LIBRES El tejido nervioso es muy vulnerable al estrés oxidativo, provoca peroxidación de los fosfolípidos de membrana y neurodegeneración.

Fármacos multidiana



Objetivos

- Exponer y explicar las diferentes aproximaciones en el descubrimiento de fármacos asistido por ordenador, haciendo especial hincapié en el cribado virtual y la técnica del *docking*.
- Aplicar el *docking* para conseguir fármacos multidiana inhibidores de ROCK, de MAO-A, de MAO-B, y efecto antioxidante, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Material y métodos

Búsqueda bibliográfica



Términos de búsqueda:

- Docking
- Virtual screening
- Structure-based
- Ligand-based
- Drug discovery

Realización del docking

Obtención y preparación de las proteínas: ROCK, MAO A, MAO B

Dibujo y preparación de las moléculas a ensayar

AutoDock

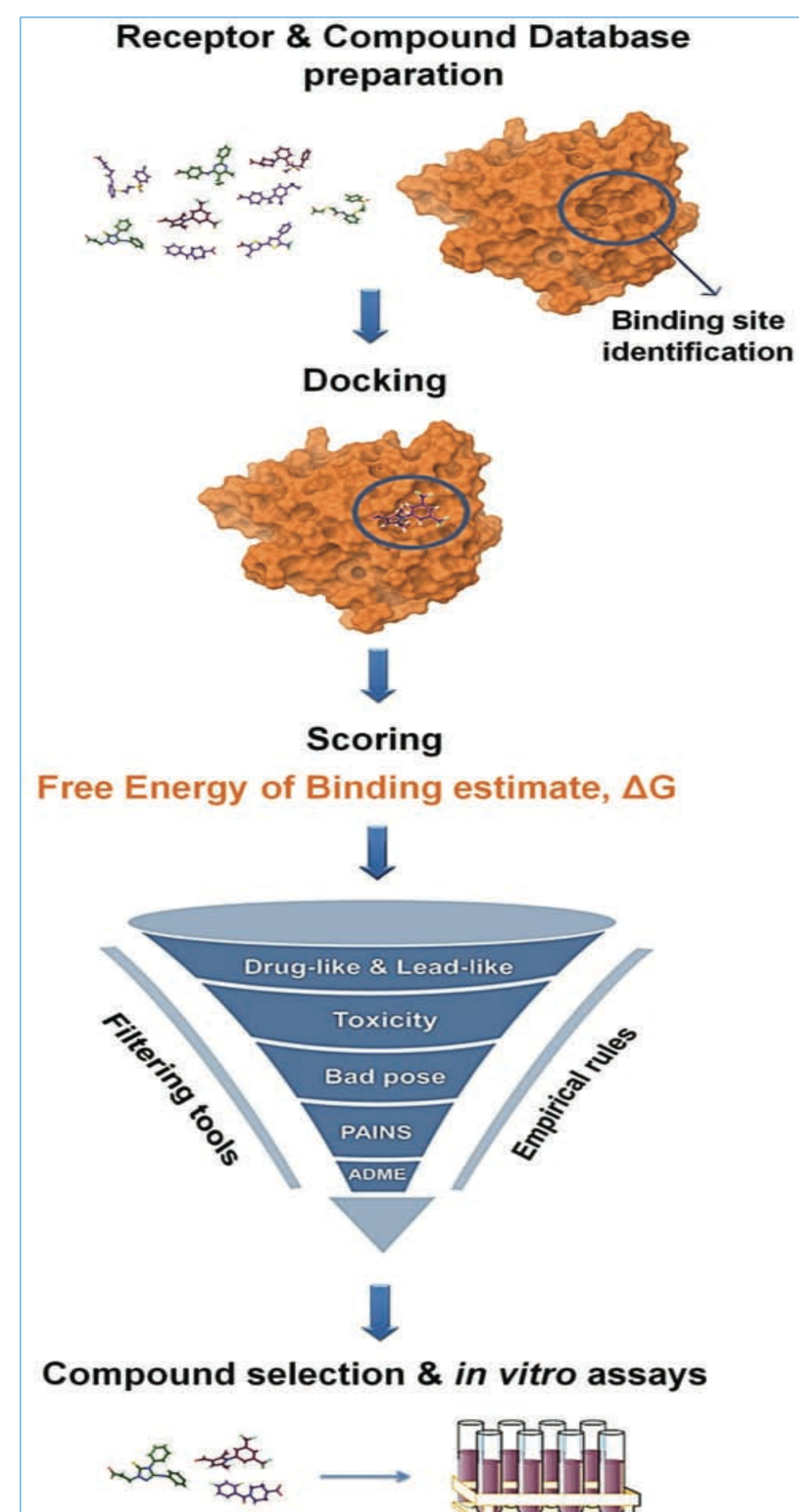
Realización del *docking*: obtención de la energía libre de unión y de las interacciones fármaco-diana

Resultados y discusión

Diseño de fármacos asistido por ordenador

Cribado virtual: Consiste en puntuar y clasificar las moléculas de una colección según su probabilidad de presentar actividad biológica.

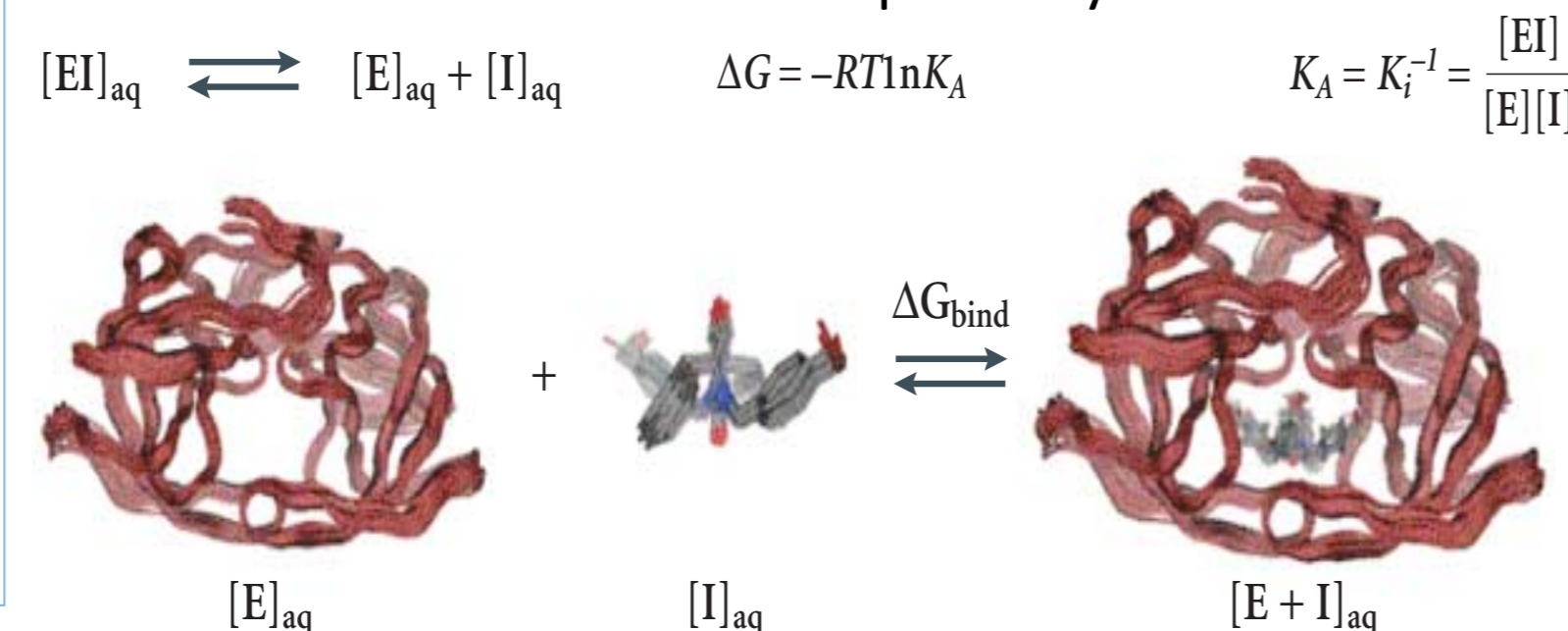
Cribado virtual basado en la estructura: docking



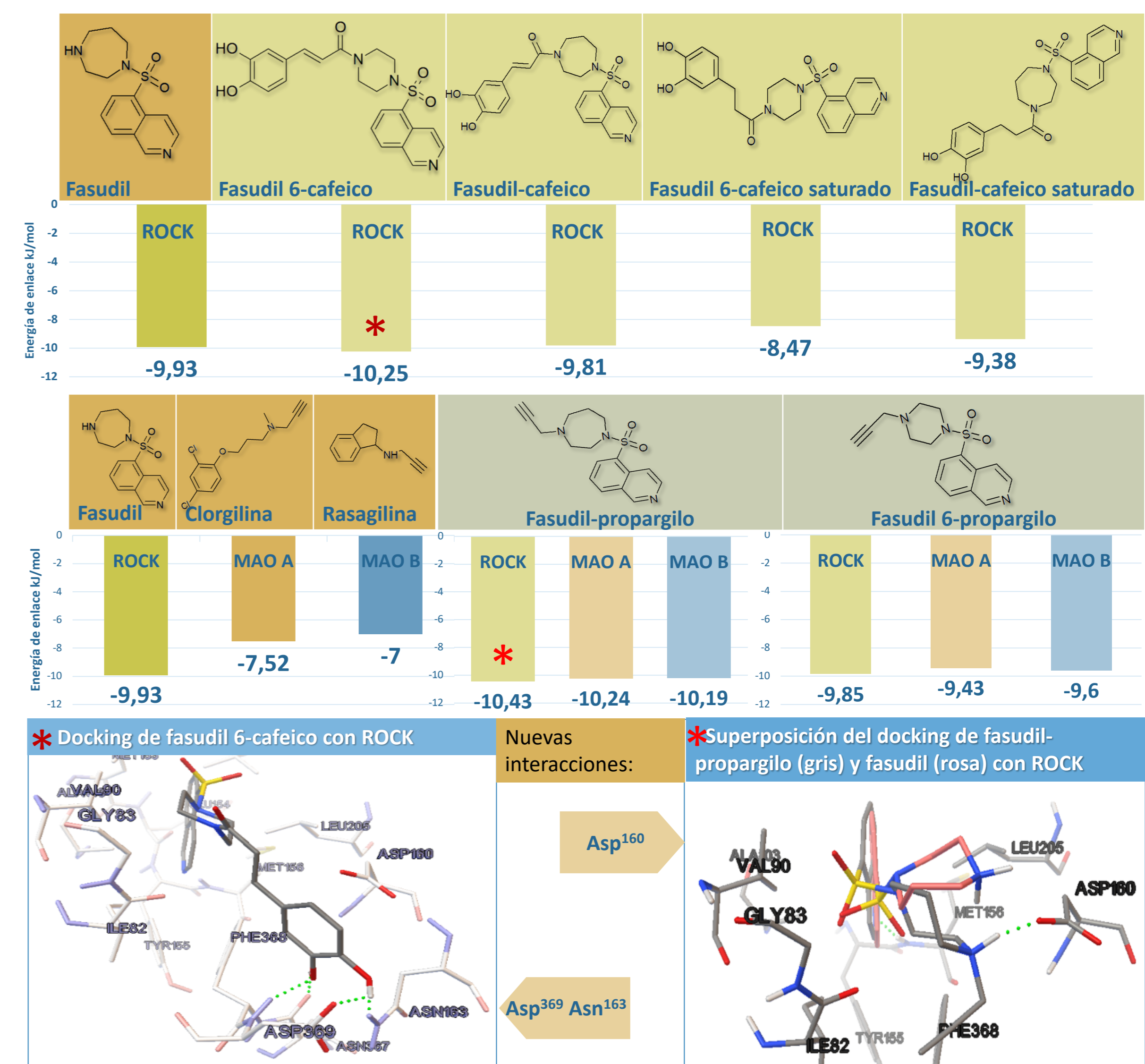
Se enfrenta cada compuesto de una colección con una diana de estructura conocida.

Fases:

- Procesamiento de la proteína diana: conformación más estable, identificación del sitio activo... Preparación de la colección de compuestos: tautomerías, estados de protonación...
- Realización del *docking*:
 - Posing:** un algoritmo genera las posibles conformaciones de unión de la molécula dentro del sitio activo.
 - Scoring:** estimación cuantitativa de la energía libre de unión del ligando, en una conformación determinada, a partir de las interacciones que se establecen entre el compuesto y la diana.



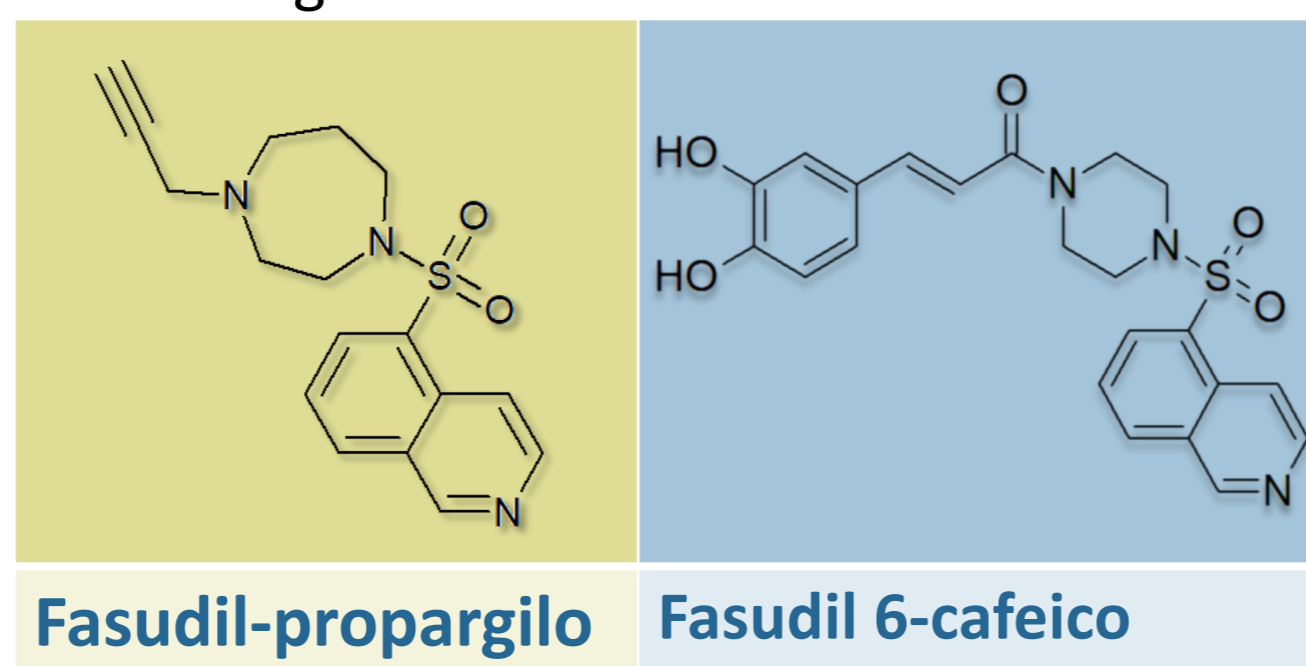
Resultados del docking: energías de unión (kJ/mol)



Conclusiones

- El diseño de fármacos asistido por ordenador es un método en auge por dos motivos:
 - Permite hacer un cribado de grandes colecciones de compuestos de una forma totalmente virtual, reduciendo así costes y tiempo en las siguientes etapas de desarrollo.
 - El desarrollo *in silico* abre la puerta al diseño racional de nuevas estructuras, gracias al estudio de las interacciones diana-ligando.

- De las moléculas ensayadas, los mejores candidatos a fármaco multidiana para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas son:



Bibliografía destacada

- Mueller BK, Mack H, Teusch N. Rho kinase, a promising drug target for neurological disorders. *Nat Rev Drug Discov.* mayo de 2005;4(5):387-98.
- Jacobs M, Hayakawa K, Swenson L, Bellon S, Fleming M, Taslimi P, et al. The Structure of Dimeric ROCK I Reveals the Mechanism for Ligand Selectivity. *JBiolChem.* 2006;281:260-8.
- Hert J, Willett P, Wilton DJ, Acklin P, Azaoui K, Jacoby E, et al. Enhancing the Effectiveness of Similarity-Based Virtual Screening Using Nearest-Neighbor Information. *J Med Chem.* noviembre de 2005;48(22):7049-54.
- Hawkins PCD, Skillman AG, Nicholls A. Comparison of Shape-Matching and Docking as Virtual Screening Tools. *J Med Chem.* enero de 2007;50(1):74-82.
- Lionta E, Spyrou G, Vassiliadis DK, Cournia Z. Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Curr Top Med Chem.* 2014;14(16):1923-38.
- Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov.* noviembre de 2004;3(11):935-49.