

Descubrimiento de nuevas moléculas con afinidad al sitio de unión de la colchicina en la β -tubulina por screening virtual basado en la estructura.

Elizeth Pioquinto Avila^a, Eder Ubaldo Arredondo Espinoza^a, Mónica Azucena Ramírez Cabrera^a, Fabián Olazarán Santibáñez^a, Gildardo Rivera Sánchez^b, Isaías Balderas Rentería^a.

^aLaboratorio de Ingeniería Genética y Genómica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Nuevo León. ^bCentro de Biotecnología Genómica, Instituto Politécnico Nacional, Reynosa, 88710, México. E. mail: elizeth.pioquintovl@uanl.edu.mx

Palabras Clave: antimetabólicos, colchicina, acoplamiento molecular.

Introducción

La quimioterapia es una de las principales modalidades de tratamiento para el cáncer y casi siempre se usa como tratamiento sistémico. Existen fármacos citotóxicos que perjudican a los microtúbulos, los cuales son componentes del citoesqueleto, esenciales para muchos procesos, incluyendo la mitosis¹. Algunos de los agentes de unión a microtúbulos (MTAs) pertenecen a los más exitosos fármacos quimioterapéuticos. Existen dos clases de MTAs, los agentes estabilizadores de unión al sitio de taxano, laulimalida y los agentes desestabilizadores de unión al sitio de alcaloides de la vinca, colchicina y maitansina².

Los agentes inhibidores al sitio de unión de la colchicina (CBSIs) en la tubulina, se han estado investigando para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, sin embargo, hasta el momento no han alcanzado la fase comercial. La metodología de diseños de fármacos asistidos por computadora se ha aplicado para el desarrollo de nuevos fármacos incluyendo anticancerígenos³. Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue realizar un screening virtual, con el fin de identificar nuevos compuestos antimetabólicos.

Parte experimental

El análisis se realizó en un cluster de computación de alto rendimiento (HPCC por sus siglas en inglés). La estructura de β -tubulina humana fue obtenida de archivos de banco de datos de proteínas (PDB)⁴. Las moléculas fueron obtenidas a través de la librería química (ZINC Clean Drug-Like); primeramente se procedió a realizar un cribado con la finalidad de obtener moléculas prometedoras para el acoplamiento molecular, eliminando moléculas orgánicas que tuvieran menos de 30 átomos y más de 50 átomos y todas las inorgánicas. Posteriormente las moléculas seleccionadas fueron estudiadas a través de acoplamiento molecular mediante el programa de vna AutoDock³, también se realizó un mapeo auto-organizado (SOM por sus siglas en inglés) con la finalidad de determinar compuestos afines al sitio de unión de la colchicina en la β -tubulina.

Resultados y Discusión

Se realizó un primer tamizaje de las 13, 195, 609 moléculas de la biblioteca virtual. 1, 750, 000 compuestos fueron idóneos para el acoplamiento molecular, finalmente se organizaron en grupos, en función de su configuración estructural, obteniendo 20 grupos de moléculas, las cuales cuentan con alta afinidad al sitio de la unión de la colchicina en la β -tubulina. En la tabla 1 se muestra el mejor compuesto de cada grupo.

Tabla 1. Resultados del acoplamiento molecular y propiedades fisicoquímicas de los compuestos.

| Molécula | Valor de Docking (Kcal/mol) | Log P | Peso molecular (g/mol) |
|------------|-----------------------------|-------|------------------------|
| G311 | -11.6 | 3.81 | 446.422 |
| G900 | -11.5 | 4.39 | 468.428 |
| G753 | -11.0 | 4.84 | 313.4 |
| G757 | -10.8 | 2.01 | 332.383 |
| G890 | -10.8 | 4.50 | 350.381 |
| G885 | -10.7 | 3.12 | 343.386 |
| G898 | -10.7 | 2.19 | 343.386 |
| G899 | -10.7 | 3.76 | 397.43 |
| G309 | -10.6 | 1.16 | 392.411 |
| G52 | -10.5 | 4.90 | 371.412 |
| G117 | -10.5 | 1.42 | 319.364 |
| G310 | -10.5 | 4.44 | 440.908 |
| G429 | -10.5 | 3.09 | 368.44 |
| G882 | -10.5 | 2.48 | 313.376 |
| G888 | -10.5 | 3.91 | 389.414 |
| G884 | -10.5 | 1.53 | 337.399 |
| G698 | -10.4 | 4.26 | 394.434 |
| G266 | -10.4 | 4.51 | 339.374 |
| G556 | -10.4 | 3.99 | 377.875 |
| G876 | -10.4 | 3.35 | 343.43 |
| Colchicina | -7.4 | 1.10 | 399.443 |

Conclusiones

Se obtuvieron compuestos con alta afinidad al sitio de unión de la colchicina con potencial actividad antimetabólica. Dicho potencial será evaluado con pruebas de actividad anticancerígena y citotóxica *in vitro*.

Referencias:

- Chandrasekaran, G.; Tátrai, P.; Gergely, F.; Br J Cancer. **2015**, 113, 693-698.
- Ana, A.; Michel, O. Mol Cell Bio. **2015**, 16, 711-726.
- Garrett, M.; Ruth, H.; William, L. J Comput Chem. **2009**, 30, 2785-2791.
- RCSB Protein Data Bank PDB. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Consultado el 08 de agosto de 2016).