

Búsqueda de antimitóticos con afinidad por el sitio de la vinca en la tubulina, por cribado virtual de la base de datos moleculares del NCI (E.U.)

Rubícel Cardoza Díaz^a, Litzia Christell Cerón-Romero^a, Omar Aristeo Peña-Morán^{a,*}.

^aDivisión Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Carretera Cunduacán-Jalpa Km. 1, Col. La Esmeralda, C.P. 86690, Cunduacán, Tabasco, México.

*omar.pena@ujat.mx.

Palabras clave: vinblastina, tubulina, cáncer, microtúbulos, docking.

Introducción

El desarrollo de fármacos ha cambiado drásticamente gracias a la incorporación de nuevas tecnologías, que permiten la identificación de numerosas macromoléculas diana; gracias a esto, se ha hecho posible la implementación de nuevos métodos asistidos por computadora para examinar y determinar interacciones moleculares entre moléculas blanco y ligandos específicos, esta estrategia forma parte del Diseño de Fármacos Asistido por Computadora.¹

Al proceso de identificar un compuesto de interés farmacológico entre una multitud de moléculas se le conoce como cribado virtual e incluye cuando menos tres pasos: la preparación de las estructuras, el filtrado y las pruebas *in silico*¹.

Este trabajo se centra en la búsqueda de *hits* computacionales a partir de 5000 moléculas la base de datos de la National Cancer Institute (NCI), con afinidad por el sitio de la vinca,² y que trae como efecto celular la desestabilización de los microtúbulos y, en consecuencia, posible utilidad en el tratamiento del cáncer.

Metodología

Se obtuvieron descriptores de 5000 modelos moleculares de la biblioteca molecular del NCI³: peso molecular 610-1010 g/mol (peso de la vinblastina, utilizada como criterio base $\pm 25\%$), LogP ≤ 5 , donadores de puente de hidrógeno (D-H) ≤ 5 , aceptores de puente de hidrógeno (A-H) ≤ 10 ; además de descriptores ADMETox (ADMET-Predictor[®]) sobre predicción metabólica vía citocromos (CYP) de importancia farmacológica y clínica, cardiotoxicidad (receptores hERG⁺), hepatotoxicidad (ALT, AST, FA, GGT y LDH), carcinogenicidad, entre otros.

Los modelos resultantes del filtrado con las reglas de Lipinski y ADMETox, fueron optimizadas con el campo de fuerza MMFF94, el heterodímero de la tubulina fue descargada de la *Protein Data Bank* (PDB id: 5j2t)⁴ y minimizada con el campo de fuerza AMBER. El docking se realizó con Autodock vina con 25 corridas por ligando (proteína rígida–ligandos flexibles). Se seleccionaron y analizaron los ligandos con menor energía de afinidad y los primeros diez fueron nuevamente analizados con un docking de residuos semiflexibles (residuos en el sitio de la vinca) mediante Autodock vina. Las poses con la menor energía de afinidad fueron analizadas y con ello se estableció un orden ascendente de energías de afinidad entre los ligandos y la tubulina isoforma β . Finalmente, se realizó una búsqueda en la literatura sobre los modelos propuestos con el servidor SciFinder.

Resultados y discusión

Se obtuvieron 4 hits computacionales, cuyos resultados son presentadas a continuación:

- Modelo 409663: ΔG_b de -14 Kcal/mol, peso molecular (PM): 772.903 g/mol, D-H: 0, A-H: 13, LogP: 5.5, sugiere alteración de niveles séricos en 2 de 5 enzimas hepáticas

evaluadas, no sugiere afinidad a los canales hERG⁺. No hay reportes en la literatura de estudios previos.

- Modelo 21205: ΔG_b de -12.3 Kcal/mol, PM: 772.903 g/mol, D-H: 0, A-H: 13, LogP: 5.5, sugiere alteración de niveles séricos de 2 de las 5 enzimas hepáticas evaluadas, no sugiere afinidad a los canales hERG⁺. Presenta estructura similar a la pluramicina, conocido por sus propiedades antibióticas y anicancerígenas⁵.
- Modelo 295662: ΔG_b de -11 Kcal/mol, PM: 629.738 g/mol, D-H: 2, A-H: 13, LogP: 2.6, sugiere alteración de niveles séricos de 2 de las 5 enzimas hepáticas evaluadas, no sugiere afinidad a los canales hERG⁺. No hay reportes en la literatura de estudios previos.
- Modelo 34928: ΔG_b de -12.4 kcal/mol, PM: 850.895 g/mol, D-H: 8, A-H: 19, LogP: 5.2, sugiere alteración de niveles séricos en 4 de las 5 enzimas hepáticas evaluadas, no sugiere afinidad a los canales hERG⁺. Con estructura similar a las autotaxinas asociada a la proliferación celular⁶.

Los resultados *in silico* sugieren como mejor modelo al 21205, sin embargo, será de interés comparar estos análisis con ensayos *in vitro* o *in vivo*.

Conclusiones

Se obtuvo un equivalente al 0.08% de las moléculas totales (4 de 5000), con características aceptables para ser evaluadas en estudios celulares.

El modelo 21205 se propone como el modelo de mayor prioridad en evaluar, debido a los datos encontrados en la literatura que suponen una actividad antibiótica y anicancerígena⁵.

Agradecimientos

A la división Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, por el apoyo en la utilización de medios y recursos electrónicos.

Referencias

1. Saldívar-Gonzales, F.; Prieto-Martínez, F. D.; Medina-Franco, J. L.; Edu. Quim. **2017**; 28, 51-58.
2. Waight A.B, Bargsten K., Doronina S., Steinmetz M.O., Sussman D. y Prota A.E. PLoS ONE. **2016** 11(8).
3. National Cancer Institute. <https://cactus.nci.nih.gov/download/nci/> (consultado el 25 de enero del 2019).
4. Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org/structure/5J2T> (consultado el 25 de enero del 2019).
5. Hansan M. R., y Hurley L. H. Acc Che Res. **1996**, 29(5), 249–258.
6. North E. J., Howard A. L., Wanjala I. W., Pham T. C. T., Baker D. L., y Parrill A. L. Jou Med Chem. **2010**. 53(8), 3095–3105.