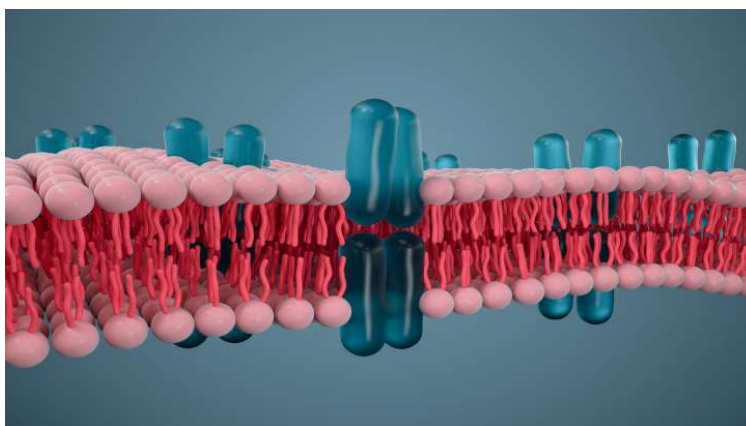


11/06/2021

Mètodes computacionals ajuden a trobar llocs d'unió a fàrmacs en receptors cel·lulars



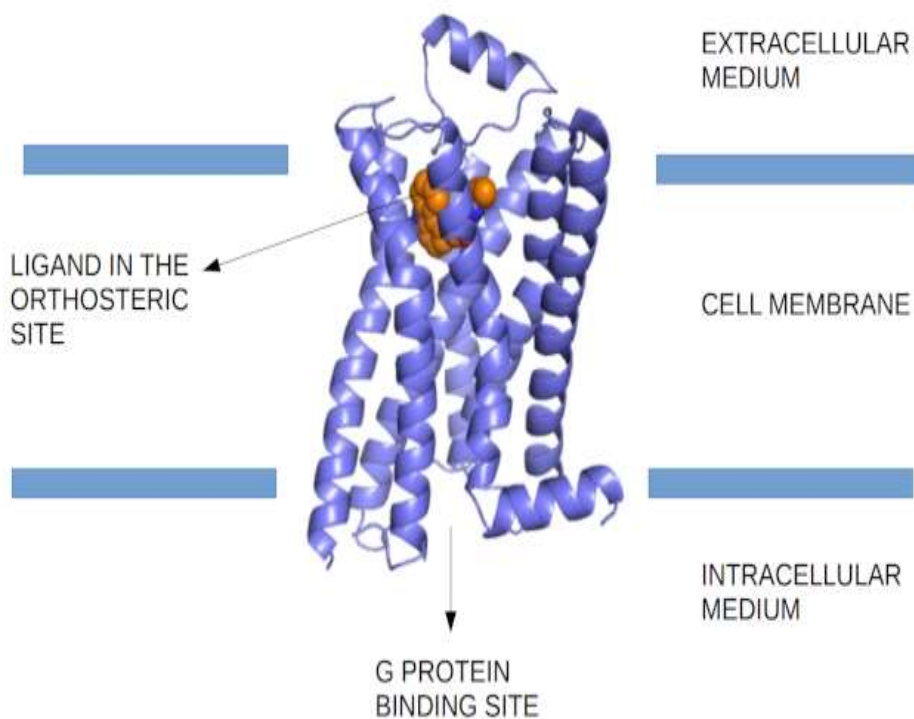
La disfunció dels receptors acoblats a proteïna G, coneguts com a GPCRs, s'associa a desordres neurològics, cardíacs i psiquiàtrics, entre altres. Els fàrmacs que es dirigeixen a un GPCR específic poden causar efectes no desitjats, ja que generalment s'uneixen a un lloc al receptor que està bastant conservat evolutivament; per tant, aquests fàrmacs poden acabar interactuant amb altres diferents de l'objectiu original. En aquest article, el grup de recerca liderat pel Dr. Jesús Giraldo de l'Institut de Neurociències proposa l'ús de models computacionals per a buscar altres llocs d'unió a fàrmacs menys conservats en aquets receptors. Els resultats, que hauran de comprovar-se experimentalment, reforcen el paper de la computació com a aliada per a la recerca en aquest camp.

iStock-Jian Fan

A la superfície de les nostres cèl·lules hi ha proteïnes anomenades receptors, que són capaços de detectar un senyal de l'entorn circumdant i enviar aquest missatge a la cèl·lula. Entre ells, un grup molt especial està format pels receptors acoblats a proteïnes G, o GPCRs. Els GPCRs travessen la membrana cel·lular: un extrem del receptor mira cap a fora (al mitjà extracel·lular) i l'altre mira cap a l'interior de la cèl·lula. Aquests receptors s'activen quan una molècula s'uneix al receptor en el mitjà extracel·lular — el lloc ortostèric — donant lloc a un canvi conformacional que obre una cavitat cap a l'altre extrem, afavorint així la

interacció del receptor amb molècules que es troben dins de la cèl·lula, especialment les anomenades proteïnes G. Aquesta activació condueix a una resposta cel·lular complexa resultant del senyal que prové de l'exterior.

Esquema: Disposició del receptor GPCR a la membrana de la cèl·lula i del lloc ortostèric

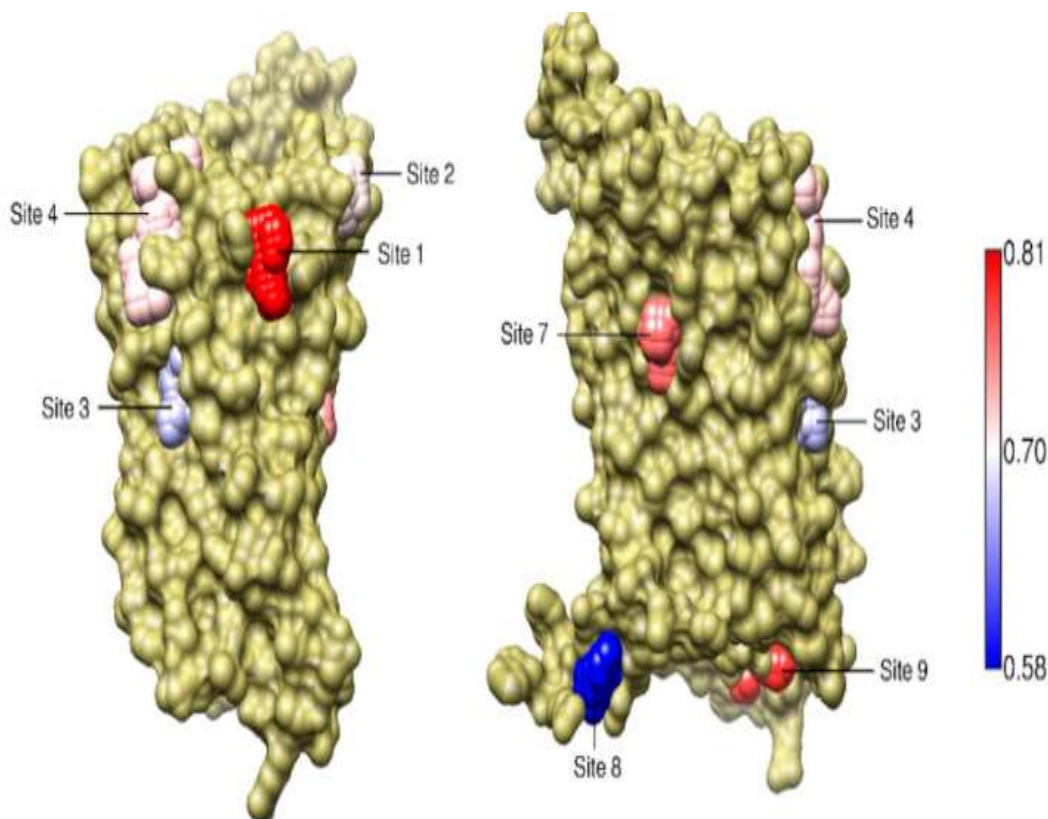


Els GPCRs estan involucrats en pràcticament tots els processos fisiològics i el mal funcionament d'un d'aquests receptors pot derivar en trastorns neurològics, cardíacs o psiquiàtrics, entre altres. En conseqüència, són dianes terapèutiques molt importants i s'estima que al voltant del 30% dels medicaments en el mercat actuen sobre aquests. En general, aquests fàrmacs regulen l'activació del receptor en unir-se al lloc ortostèric, però això té desavantatges: aquests llocs tendeixen a estar més conservats (és a dir, a nivell evolutiu tot just han sofert canvis) entre diferents GPCRs, per la qual cosa un fàrmac dirigit a un receptor específic pot acabar interactuant amb un altre, i provocar efectes no desitjats. Una alternativa és dirigir els medicaments a altres cavitats que es troben en el mateix receptor, anomenades llocs al·lostèrics. Solen estar menys conservats que els ortostèrics i, per tant, ofereixen la possibilitat d'una major especificitat.

Per explorar aquests llocs, primer hem de trobar-los: hem de fer un mapa de les cavitats i verificar quines tenen el major potencial de modular el funcionament del receptor quan són ocupades per un fàrmac. Aquest va ser l'objectiu del treball que desenvolupem en el Laboratori de Neurofarmacologia Molecular i Bioinformàtica de l'Institut de Neurociències, coordinat pel Dr. Jesús Giraldo. Realitzem un estudi computacional en el qual avaluem en quina mesura la geometria interna de les cavitats, en la superfície dels GPCRs, acompanya al canvi conformacional global del receptor en el procés d'activació. Examinem estructures obtingudes per cristal·lografia de raigs X i també simulacions que generen diferents conformacions d'un receptor. El que vam trobar va ser que les cavitats la geometria de les quals està més fortament correlacionada amb la dinàmica global del receptor corresponen a

llocs al·lostèrics coneguts experimentalment. Els nostres resultats suggereixen que aquestes correlacions entre la dinàmica local de les cavitats i la dinàmica col·lectiva del receptor poden ajudar a predir la ubicació dels llocs al·lostèrics.

Figura 1 Acoblament entre la dinàmica local de les cavitats en un GPCR i la dinàmica col·lectiva del receptor. Les cavitats estan representades per esferes, que estan acolorides segons la força d'acoblament (de blau, que denota un acoblament més feble, a vermell, que indica un acoblament més fort). [Visita l'article original per a veure la imatge completa.](#)



La nostra hipòtesi ha de ser provada per experiments, que diran si el nostre mètode té valor predictiu. En cas d'èxit, tindrem a la nostra disposició una eina més per a conjuminar esforços en la cerca de medicaments més eficaços i segurs.

Pedro Renault i Jesús Giraldo

Laboratory of Molecular Neuropharmacology and Bioinformatics, Unitat de Bioestadística and Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona.

Unitat de Neurociència Traslacional, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona. Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

jesus.giraldo@uab.cat

Referències

Renault, P., and Giraldo, J. 2021. **Dynamical Correlations Reveal Allosteric Sites in G Protein-Coupled Receptors.** *International Journal of Molecular Sciences* 22(1), 187; <https://doi.org/10.3390/ijms22010187>

[View low-bandwidth version](#)