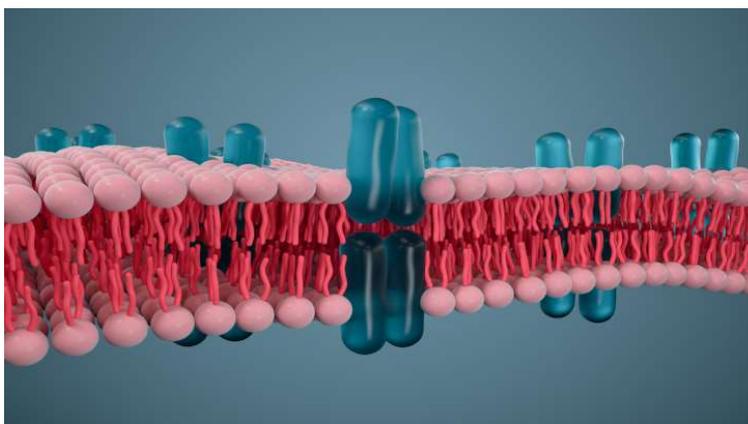


11/06/2021

Métodos computacionales ayudan a encontrar sitios de unión a fármacos en receptores celulares



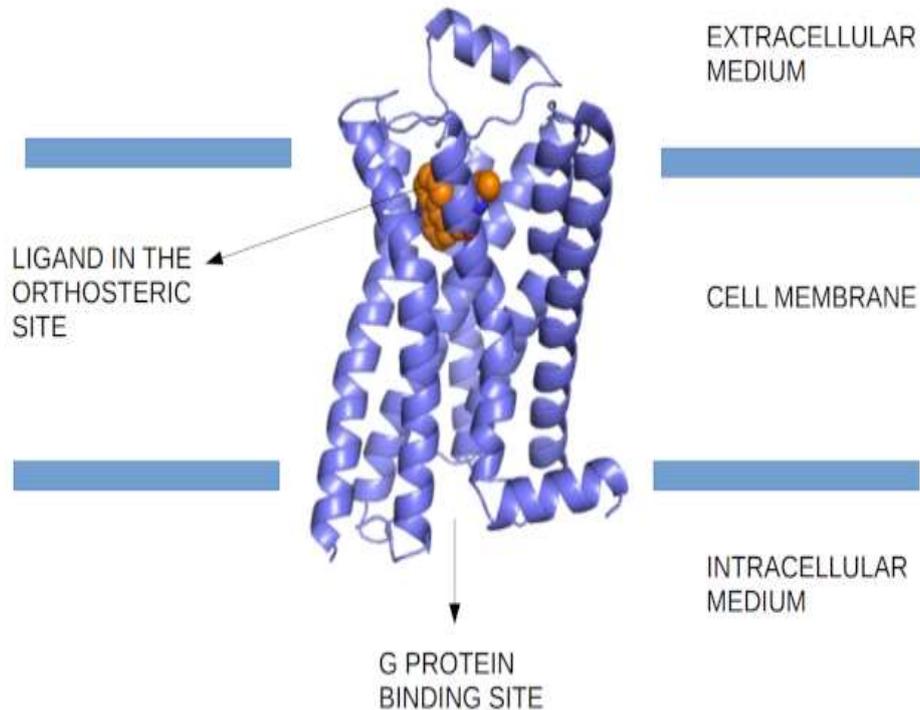
La disfunción de los receptores acoplados a proteína G, conocidos como GPCRs, se asocia a desarreglos neurológicos, cardíacos y psiquiátricos, entre otros. Los fármacos que se dirigen a un GPCR específico pueden causar efectos no deseados, ya que generalmente se unen a un sitio en el receptor que está bastante conservado evolutivamente; por lo tanto, estos fármacos pueden terminar interactuando con otros distintos del objetivo original. En este artículo, el grupo de investigación liderado por el Dr. Jesús Giraldo del Instituto de Neurociencias propone el uso de modelos computacionales para buscar otros sitios de unión a fármacos menos conservados en estos receptores. Los resultados, que deberán ser verificados experimentalmente, refuerzan el papel de la computación como aliada de la investigación en este campo.

iStock-Jian Fan

En la superficie de nuestras células hay proteínas llamadas receptores, que son capaces de detectar una señal del entorno circundante y enviar ese mensaje a la célula. Entre ellos, un grupo muy especial está formado por los receptores acoplados a proteínas G, o GPCRs. Los GPCRs atraviesan la membrana celular: un extremo del receptor mira hacia afuera (al medio extracelular) y el otro mira hacia el interior de la célula. Estos receptores se activan cuando una molécula se une a la cavidad del receptor frente al medio extracelular — el sitio

ortostérico — dando lugar a un cambio conformacional que abre una cavidad hacia el otro extremo, favoreciendo así la interacción del receptor con moléculas que se encuentran dentro de la célula, especialmente las llamadas proteínas G. Esta activación conduce a una respuesta celular compleja resultante de la señal que proviene del exterior.

Esquema: Disposición del receptor GPCR en la membrana de la célula y del sitio ortostérico

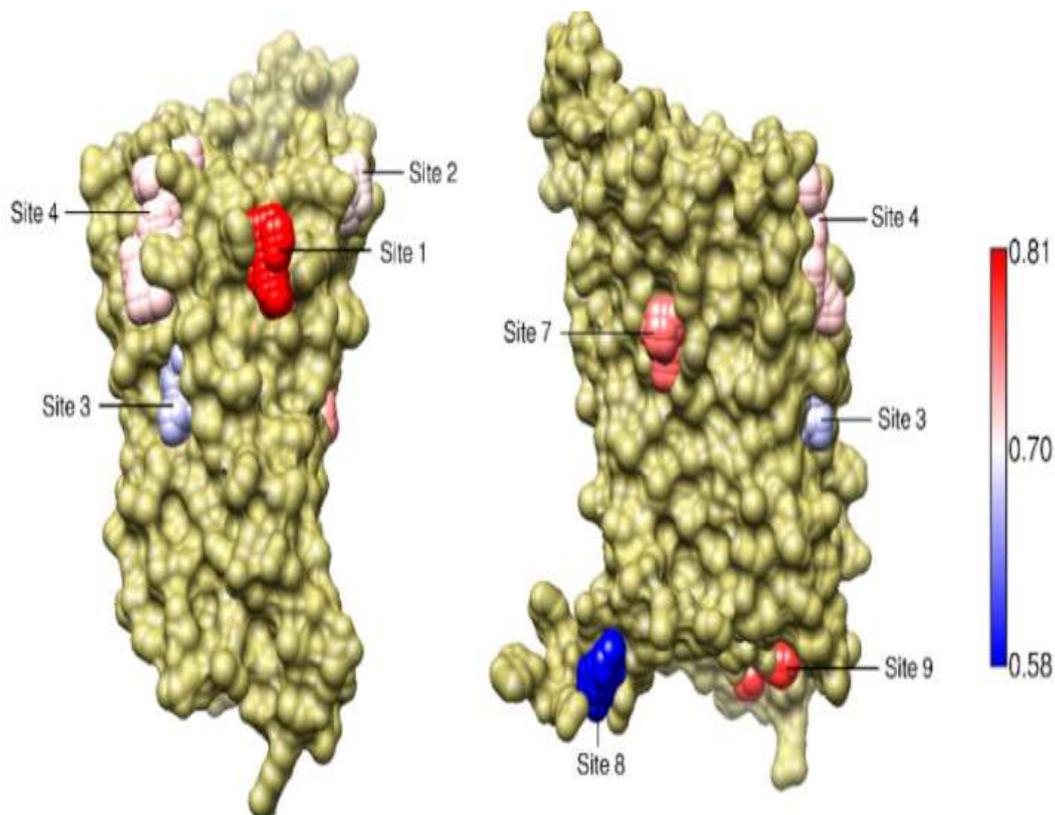


Los GPCRs están involucrados en prácticamente todos los procesos fisiológicos y el mal funcionamiento de uno de estos receptores puede derivar en trastornos neurológicos, cardíacos o psiquiátricos, entre otros. En consecuencia, son dianas terapéuticas muy importantes y se estima que alrededor del 30% de los medicamentos en el mercado actúan sobre éstos. Por lo general, estos fármacos regulan la activación del receptor al unirse al sitio ortostérico, pero esto tiene desventajas: estos sitios tienden a estar más conservados (es decir, a nivel evolutivo a penas han sufrido cambios) entre diferentes GPCRs, por lo que un fármaco dirigido a un receptor específico puede terminar interactuando con otro, y provocar efectos no deseados. Una alternativa es dirigir los medicamentos a otras cavidades que se encuentran en el mismo receptor, llamadas sitios alostéricos. Suelen estar menos conservados que los ortostéricos y, por tanto, ofrecen la posibilidad de una mayor especificidad.

Para explorar estos sitios, primero debemos encontrarlos: debemos mapear las cavidades y verificar cuáles tienen el mayor potencial de modular el funcionamiento del receptor cuando son ocupadas por un fármaco. Este fue el objetivo del trabajo que desarrollamos en el Laboratorio de Neurofarmacología Molecular y Bioinformática del Instituto de Neurociencias, coordinado por el Dr. Jesús Giraldo. Realizamos un estudio computacional en el que evaluamos en qué medida la geometría interna de las cavidades, en la superficie de los GPCRs, acompaña al cambio conformacional global del receptor en el proceso de activación. Examinamos estructuras obtenidas por cristalografía de rayos X y también

simulaciones que generan diferentes conformaciones de un receptor. Lo que encontramos fue que las cavidades cuya geometría está más fuertemente correlacionada con la dinámica global del receptor corresponden a sitios alostéricos conocidos experimentalmente. Nuestros resultados sugieren que estas correlaciones entre la dinámica local de las cavidades y la dinámica colectiva del receptor pueden ayudar a predecir la ubicación de los sitios alostéricos.

Figura 1 Acoplamiento entre la dinámica local de las cavidades en un GPCR y la dinámica colectiva del receptor. Las cavidades están representadas por esferas, que están coloreadas según la fuerza de acoplamiento (de azul, que denota un acoplamiento más débil, a rojo, que indica un acoplamiento más fuerte). [Visita el artículo original para ver la imagen completa.](#)



Nuestra hipótesis debe ser probada por experimentos, que dirán si nuestro método tiene valor predictivo. En caso de éxito, tendremos a nuestra disposición una herramienta más para aunar esfuerzos en la búsqueda de medicamentos más eficaces y seguros.

Pedro Renault y 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

Referencias

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](#)