

Acoplamiento Molecular y determinación de transferencia de carga de fármacos warfarina y furosemida.

Ángel David González Ortega, Dra. Norma Flores Holguín.
Grupo NANOCOSMOS

INTRODUCCIÓN.

Los diuréticos son utilizados en conjunto con drogas frecuentemente con coumarinas (Warfarina). La Furosemida, vendida mediante la marca Lasix entre otras, es un medicamento utilizado para problemas en el corazón y tratar altos niveles de presión en sangre, mientras que por su parte la Warfarina es un medicamento utilizado como anticoagulante para el tratamiento de trombosis de vena profunda y pulmonar. La Ocratoxina A (OTA) es una micotoxina neurotóxica, inmunosupresora, genotóxica, carcinógena y teratogénica de gran importancia en la actualidad, la OTA pasa a la circulación sistémica, detectándose en sangre y tejidos.

METODOLOGÍA COMPUTACIONAL.

Información sobre los cálculos de Autodock y Gaussian

El docking molecular fue calculado por el programa AutoDock 4.2 con el Algoritmo Genérico Lamarckiano (LGA), para explorar la interacción de la HSA con los ligandos. El área de docking fue seleccionada por una caja de tamaño 126×126×126 puntos, centrado en las coordenadas x,y y z de 9.324, -23.335 y 5.687 respectivamente. La molécula actúa como receptor es la albumina de suero humano HSA.

Los análisis de la transferencia de carga se llevaron a cabo utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) utilizando el funcional B3LYP y el conjunto de base 6-31G. Todos los cálculos se realizaron con Gaussian 09.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

DOCKING MOLECULAR DE LA HSA CON LOS LIGANDOS OCRATOXINA A, WARFARINA Y FUROSEMIDA.

La energía de enlace entre la albumina de suero humano (HSA) y sus ligandos se obtuvo mediante la realización de docking molecular, obteniendo ciertos residuos conformando el sitio activo para los ligandos Ocratoxina A (OTA), Warfarina (WARF) y Furosemida (FUR) de menor energía siendo de -4.04 kcal/mol, -6.1 kcal/mol y -4.08 kcal/mol.

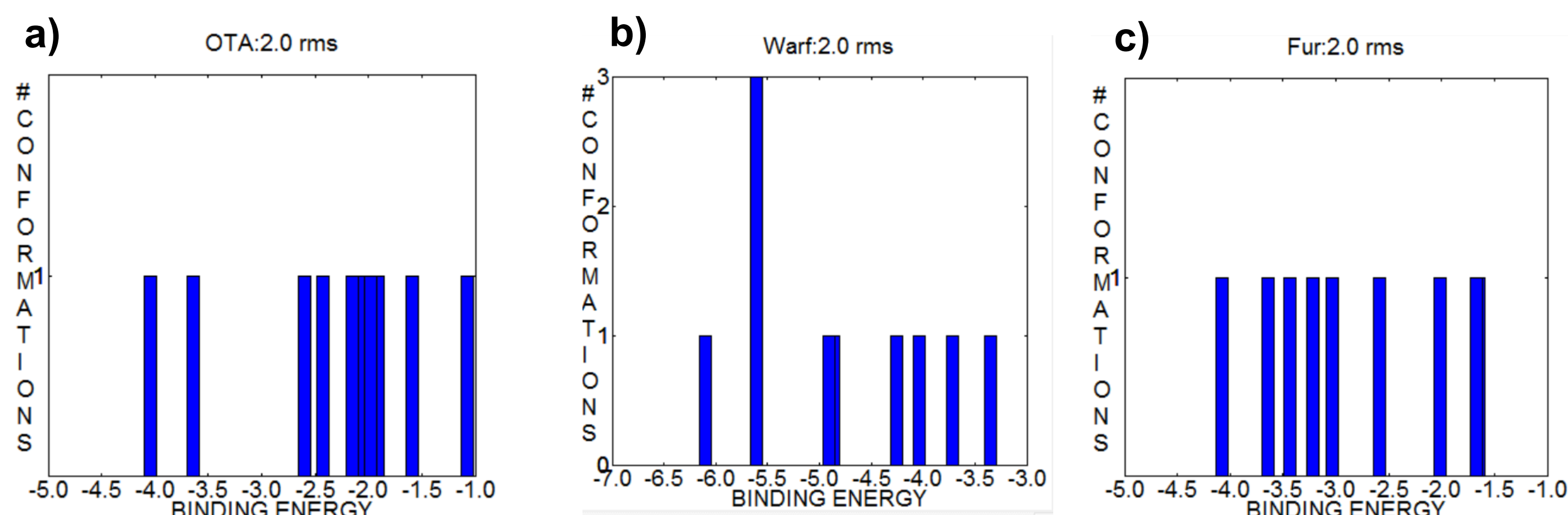


Figura 1. Resultados de niveles de energía por medio de docking molecular con la HSA a)Ocratoxina A b)Warfarina c)Furosemida

DESCRIPTOR DE TRANSFERENCIA DE CARGA DEL LIGANDO A LOS RESIDUOS.

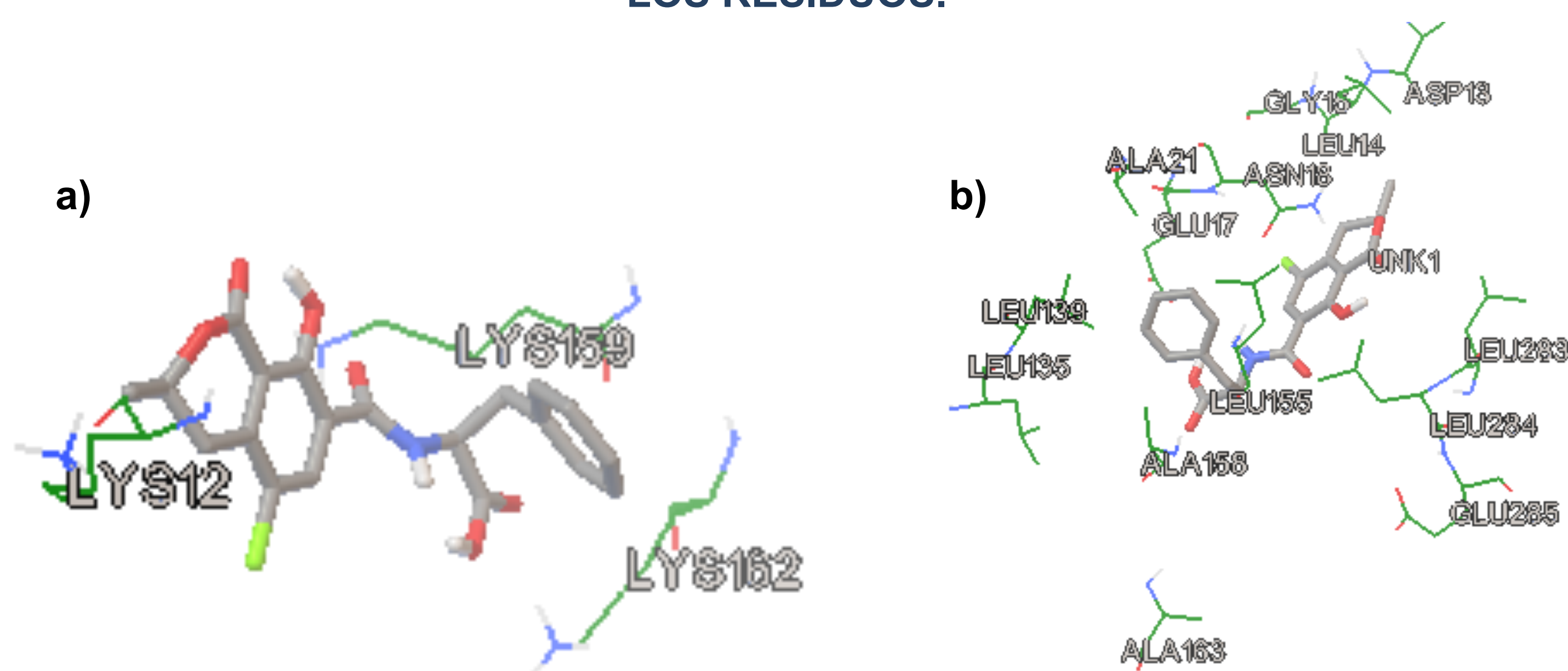


Figura 2. Ocratoxina A con los residuos del sitio activo a) Residuos aceptores de carga b) Residuos donadores de carga.

La transferencia de carga entre el fármaco y los residuos se calculó utilizando el parámetro de transferencia de carga ΔN . En presencia del OTA los residuos del sitio activo actuaron como donadores o aceptores de carga, teniendo como resultado que los residuos LYS12, LYS159 Y LYS162 actúan como aceptores de electrones mientras que el resto funcionan como donadores de electrones.

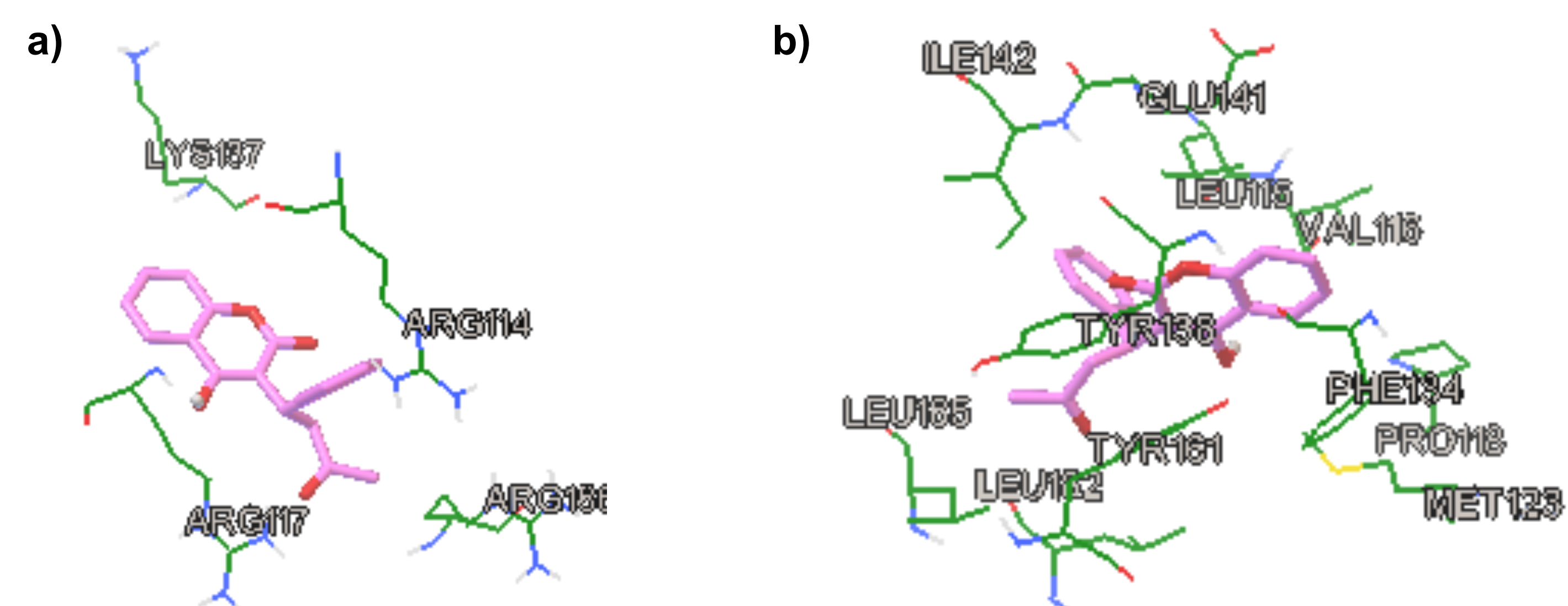


Figura 3. Warfarina con los residuos del sitio activo a) Residuos aceptores de carga b) Residuos donadores de carga.

La transferencia de carga entre el fármaco y los residuos se calculó utilizando el parámetro de transferencia de carga ΔN . En presencia de la Warfarina los residuos del sitio activo actuaron como donadores o aceptores de carga, teniendo como resultado que los residuos ARG114, ARG117, LYS137 y ARG186 actúan como aceptores de electrones mientras que el resto funcionan como donadores de electrones.

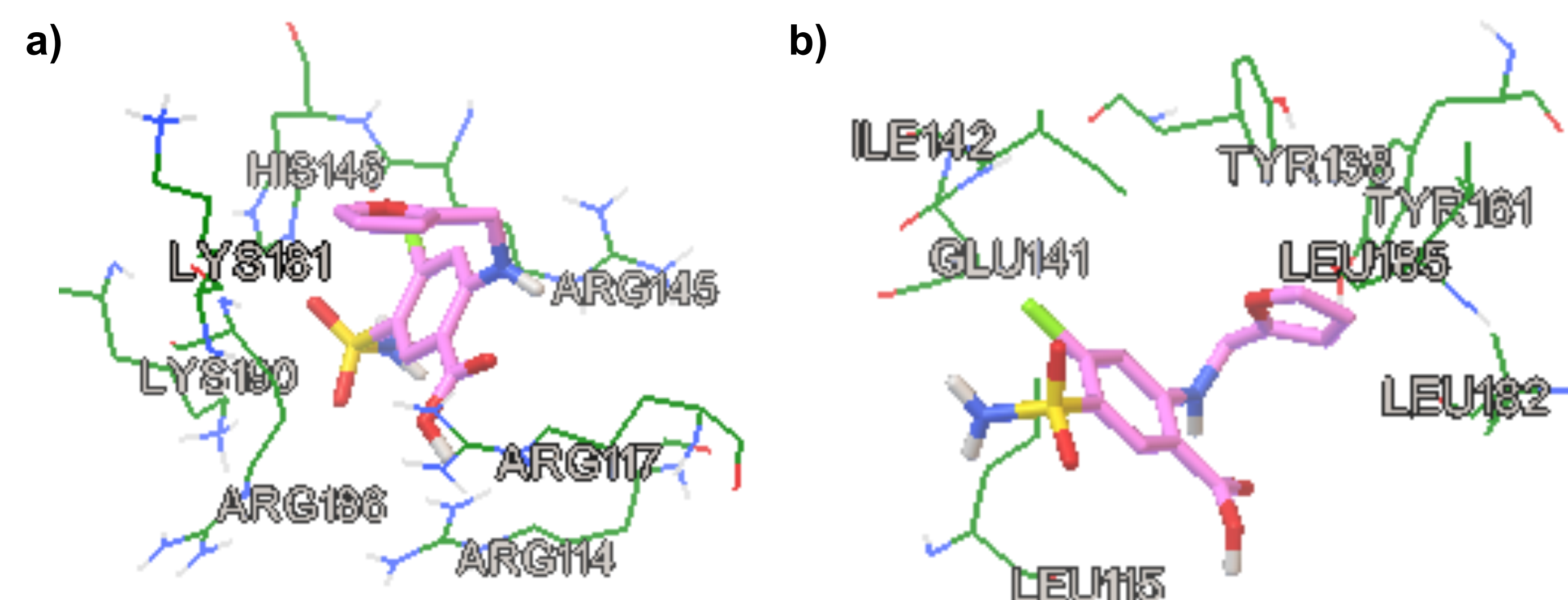


Figura 4. Furosemida con los residuos del sitio activo a) Residuos aceptores de carga b) Residuos donadores de carga.

La transferencia de carga entre el fármaco y los residuos se calculó utilizando el parámetro de transferencia de carga ΔN . En presencia del OTA los residuos del sitio activo actuaron como donadores o aceptores de carga, teniendo como resultado que los residuos ARG114, ARG117, ARG145, HIS146, LYS181, ARG186 y LYS190 actúan como aceptores de electrones mientras que el resto funcionan como donadores de electrones.

Receptor	GAP	AE (eV)	I (eV)	η (eV)	μ (eV)
Ocratoxina A	4.4371	0.5224	8.1634	7.6410	-4.3429
Warfarina	4.1699	0.3945	7.7335	7.3389	-4.0640
Furosemida	4.4768	0.4979	8.1879	7.6899	-4.3429

Tabla 1. Valores de descriptores de reactividad de los ligandos.

Nota: En el transcurso de la estancia en NANOCOSMOS se realizó una guía para el uso y manejo del programa de acoplamiento molecular Autodock Tools.



CONCLUSIONES

1. La Warfarina tiene mayor facilidad de adhesión a la albumina gracias a una energía de enlace de -6.1 kcal/mol.
2. El sitio activo para la Furosemida y la Warfarina se encuentra localizada donde mismo, por lo que puede desarrollarse inhibición competitiva.
3. Los procesos de modelado molecular y química computacional permiten conocer el proceso de transferencia de carga, con lo que se puede determinar el mecanismo de acción de los fármacos sobre los receptores.

REFERENCIAS

- [1] Gao, L.; Yaoquan, T.; Pia W.; Sten W.; Leif E. Conformational Enantiomerization and Estrogen Receptor R Binding of Anti-Cancer Drug Tamoxifen and Its Derivatives. *J.Chem.Inf.Model.* 2011, 51, 306-314.
- [2] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. and Olson, A. J. (2009) Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Computational Chemistry* 2009, 16: 2785-91.
- [3] Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

AGRADECIMIENTOS

Coordinación de posgrado del Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S.C. NANOCOSMOS por el espacio que se otorgo para poder realizar el proyecto Dra. Norma Flores Holguín.