

CAPITULO 2. INTRODUCCION

Introducción

La Computación es un área muy extensa y prácticamente se encuentra en constante interacción con otros campos de la ciencia, en este caso en particular el interés se centra en el papel que juega la Computación en la Química, más específicamente en el campo del “Acoplamiento Molecular, (Molecular Docking)”, dicho campo ha venido creciendo mucho en los últimos años, entre algunas de las principales aportaciones se encuentran las de David S. Goodsell, quien fue el creador del programa llamado AutoDock, cuyo objetivo es el estudio de compatibilidad de moléculas pequeñas llamadas ligandos (key) con moléculas grandes llamadas receptores (lock) como candidatas a la formación de fármacos, también está el Kuntz Group creador del programa llamado DOCK, y recientemente Mark Thompson creador del Software ArgusLab [Sepúlveda, 2010].

Básicamente la predicción del acoplamiento proteína-proteína, que en bioinformática se conoce como “Docking proteína-proteína”, es la determinación de la estructura molecular de complejos formados por dos o más proteínas [Boisson, 2008]. Es conocido que la actividad de fármacos se obtiene a través de la unión de una molécula (el ligando) a otra, generalmente una molécula más grande (el receptor), que es comúnmente una proteína [Teodoro, 2001]; por lo que el Diseño Computacional del Acoplamiento Molecular es una herramienta esencial que se usa para el diseño de fármacos, ya que ayuda a los científicos a saber rápidamente si dos moléculas, ligando y receptor, se pueden combinar para obtener un complejo estable.

La aplicación de métodos computacionales para el estudio de la formación de complejos intermoleculares, ha sido objeto de intensa investigación durante las dos últimas décadas; de ahí que hoy en día existan diversas opciones computacionales (Software) para el estudio del Docking, siendo la implementación de uno u otro algoritmo computacional así como la fórmula para la optimización de la función de energía que se implemente, los que determinan un mejor funcionamiento de un Software en comparación con otros.

Dos aproximaciones son las más populares dentro de la comunidad del “Docking”. La primera usa una técnica de “matching” que describe a la proteína y al ligando como superficies complementarias. La segunda aproximación simula el proceso de Docking como el par ligando-proteína y se calculan las energías de unión, energías libres, o alguna cantidad numérica medible como una función para determinar cuál es el complejo más estable.

La simulación en Acoplamiento Molecular es un proceso mucho más complicado, la proteína y el ligando son separados por alguna distancia física y el ligando encuentra su posición en el sitio activo de la proteína, después de un cierto número de movimientos en el espacio conformacional, los movimientos se incorporan como transformaciones de cuerpo rígido tales como traslaciones y rotaciones, también como cambios internos en la estructura del ligando incluyendo torsiones. Cada uno de estos movimientos en el espacio conformacional del ligando induce un costo en la energía total del sistema, después de cada movimiento se calcula la energía total del sistema. La ventaja de este método es que es mucho más manejable para incorporar la flexibilidad en el ligando, otra ventaja es que el proceso es físicamente mucho más cercano a lo que sucede en la realidad. Una desventaja de esta técnica es que lleva una cantidad grande de tiempo para evaluar los óptimos para la unión de la molécula estable y se tiene que explorar una gran cantidad de posibilidades.

Para llevar a cabo un proceso de Acoplamiento Molecular el primer requerimiento es obtener la estructura de la proteína de interés, usualmente esta estructura ha sido determinada con el uso de técnicas biofísicas tales como la cristalografía con rayos X o por técnicas de espectroscopia. La estructura de esta proteína y la estructura de un ligando sirven como entrada a una ventana que permite visualizarlos. La segunda parte del proceso consiste en manipular a estas estructuras, generalmente se considera a la proteína (receptor) como un cuerpo rígido y los movimientos se inducen en el ligando (cuerpo flexible). El Docking depende de dos componentes que son el algoritmo de búsqueda y la función de puntuación. Es conveniente para el proceso del cálculo de la función de puntuación (energía de unión) la introducción de un sistema de coordenadas (grid) para calcular la interacción entre los átomos del receptor y del ligando.

El Algoritmo de búsqueda muestra la posición de las moléculas en varias localizaciones, orientaciones y conformaciones dentro del sitio activo y considera al ligando en general, como un cuerpo no completamente rígido; así que se puede decir que el espacio de búsqueda consiste de todas las posibles orientaciones y conformaciones del par Proteína-ligando, es casi imposible explorar este espacio ya que sería muy difícil enumerar todas las posibles distorsiones del ligando y todas las posibles rotaciones y traslaciones. De tal manera que se requiere de muchas estrategias para muestrear el espacio de búsqueda, algunas de ellas son: Muestreo aleatorio, búsquedas tabú, algoritmos genéticos.

La función de puntuación toma como entrada una posición del sistema “receptor-ligando” y da como salida la energía de unión de dicho sistema o bien alguna otra función de puntuación.

Resulta importante elaborar software académico de tal manera que se tenga control sobre cada una de las etapas en el proceso del Acoplamiento molecular. Esto permitiría la simulación por computadora de procesos reales de tal manera que se disminuirían las pruebas de laboratorio y permitiría explorar una mayor cantidad de ligandos para la producción de complejos estables.