

COMPUESTOS CON ACTIVIDAD INHIBITORIA POTENCIAL DE DESACETILASAS DE HISTONAS POR DOCKING MOLECULAR

Soto Valladares Ana Guadalupe^a, Arregui Mena Ana Leticia^b, Rojo Domínguez Arturo^b.
^aDoctorado en Ciencias Naturales e Ingeniería, ^bDepartamento de Ciencias Naturales,
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa. Vasco de Quiroga 4871, 05370, CDMX.
anlutar@hotmail.com, arregui.leticia@gmail.com, arturorojod@gmail.com.

Introducción

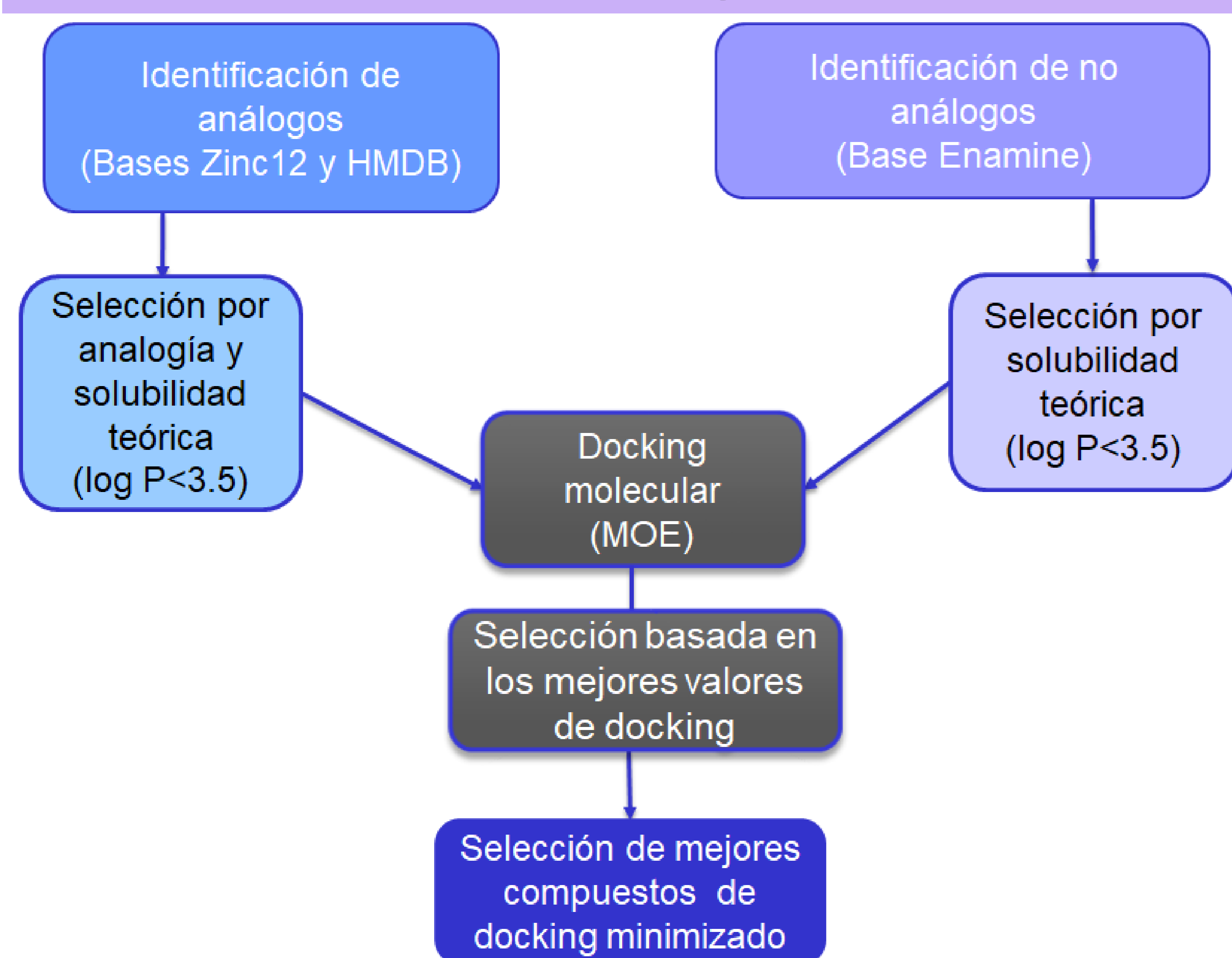
El ácido valproico (AVP) es un coadyuvante utilizado en el tratamiento de los glioblastomas, que actúa inhibiendo desacetilasas de histonas (HDAC) de clase I¹. Éstas regulan los niveles de acetilación de histonas y en glioblastomas aumentan su expresión^{2,3}. La acetilación de las histonas tiene un papel importante en la regulación de procesos biológicos como diferenciación y proliferación⁴.

Recientemente se diseñaron y sintetizaron algunos análogos de amidas aminofenólicas del ácido valproico que presentaron una mayor capacidad inhibitoria del crecimiento celular⁵. Sin embargo, éstos presentan baja solubilidad lo que dificulta su aplicación terapéutica.

Objetivo

Identificar compuestos análogos y no análogos a amidas aminofenólicas mediante *docking* molecular con mayor solubilidad y que tengan mayor actividad inhibitoria de HDAC, para que puedan administrarse en dosis menores.

Metodología



Resultados

En la primera parte de este trabajo los ensayos se concentraron en identificar análogos al AVP que además presentaran una solubilidad teórica (log P) menor al de las amidas aminofenólicas (3.5); también se consideró la capacidad de interacción con el átomo de Zn del sitio activo para incrementar la afinidad del compuesto.

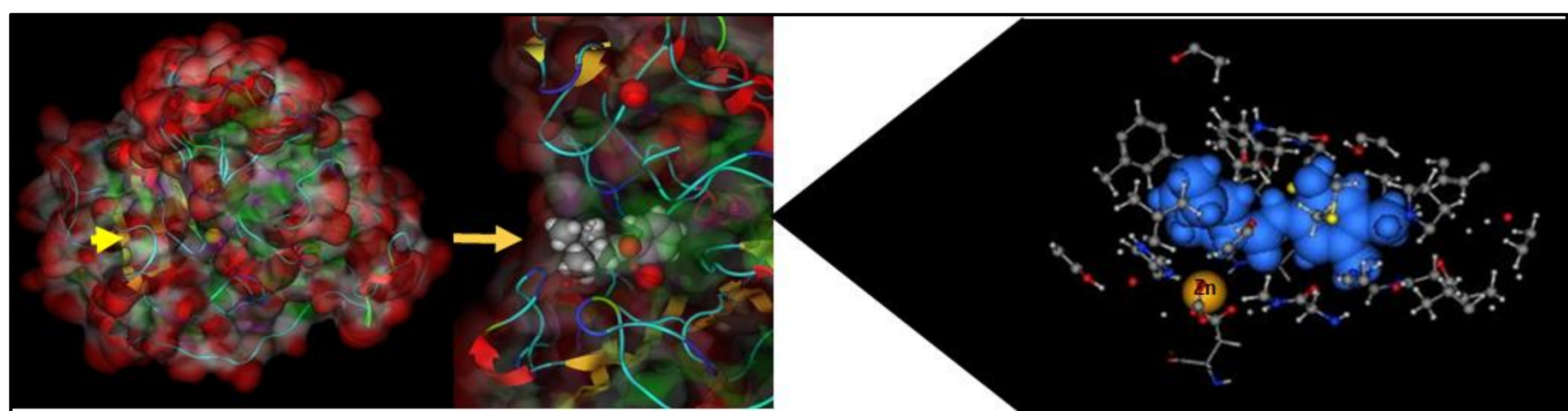


Figura 1. Estructura de HDAC perteneciente a la clase I donde se muestra el sitio activo (flecha). En éste se encuentra un átomo de Zn. Se muestra la interacción del compuesto AV1 en el sitio activo, modelado mediante ensayos de docking.

Resultados

La búsqueda de análogos se realizó en ZINC12 y en HMDB con 35 millones de compuestos y 114,110 metabolitos humanos respectivamente. A partir del docking se seleccionaron dos compuestos y un metabolito (Fig. 2a), al comparar con los valores obtenidos para las amidas aminofenólicas y otros inhibidores como AVP y SAHA.

Una búsqueda más amplia se está realizando en la base de datos Enamine la cual consta de 50,240 compuestos, y de la cual ya se tiene una selección del análisis de aproximadamente el 60% de esta base (Fig. 2b). Para la selección de los compuestos se tomó en cuenta el log P, la robustez y los mejores valores de un protocolo de docking minimizado. Éste permite más flexibilidad a los átomos del compuesto y mejores afinidades, pero requiere de un costo computacional mayor.

Todos los ensayos computacionales se dirigieron hacia el sitio activo de la HDAC. Se espera que los compuestos seleccionados muestren un mayor efecto sobre las líneas celulares de glioblastoma y la inhibición de HDAC, con base en los valores obtenidos en los ensayos de docking respecto a los valores de las amidas aminofenólicas valproicas y a la diferencia en el log P.

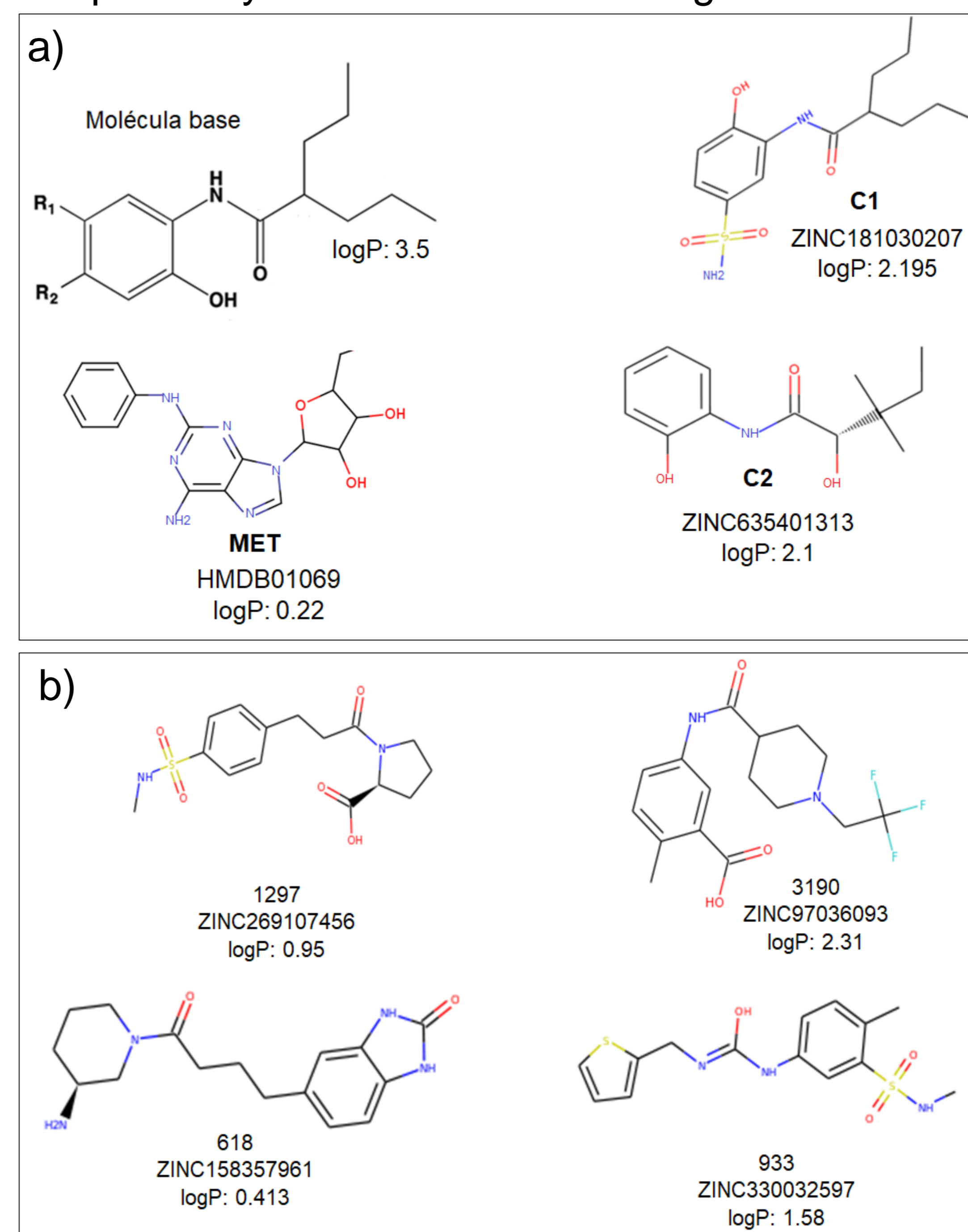


Figura 2. a) Estructuras de la molécula base y los compuestos análogos seleccionados de las bases de datos ZINC12 (C1 y C2) y HMDB (MET). **b)** Estructuras de los compuestos no análogos, seleccionados de una fracción de la base de datos Enamine.

Conclusiones

Se identificaron compuestos análogos y no análogos al AVP con mejor solubilidad y afinidad teóricas respecto a las amidas aminofenólicas valproicas y otros inhibidores ya conocidos. Se diseñó un protocolo de docking para refinar los resultados. Los compuestos seleccionados serán adquiridos y ensayados *in vitro*.

Agradecimientos

Se agradece al CONACYT por el apoyo económico (CVU): 508608.

Referencias

- Michaelis, M., et al. (2007). *Current pharmaceutical design*, 13(33), 3378-3393.
- Wang, Z., et al. (2016). *Cancer Letters*, 379 (1), 134-142.
- Weichert, W. (2009). *Cancer Letters*, 280 (2), 168-176.
- Chrun, E. S., et al. (2017). *Pathology - Research and Practice*, 213 (11), 1329-1339.
- Alpuche-García, A., et al. (2017). *RSC Advances*, 7 (20), 12391-12399.