

Projecte per beques d'estiu 2017

Dades del projecte:

Títol:	Com un fàrmac interacciona amb el seu receptor? Estudi computacional del mecanisme molecular de la interacció fàrmac-receptor en proteïnes implicades en la tuberculosi.
Supervisor:	Dr. Ferran Feixas
E-mail supervisor:	ferran.feixas@udg.edu
Grup de recerca:	QTMEM
Destinat a estudiants:	3r i 4t any
Lloc de treball:	Parc UdG
Places ofertes:	1 (3r any) i 1 (4t any)
Data d'inici:	a concretar amb l'estudiant
Data d'acabament:	a concretar amb l'estudiant
Seguiment:	Diària

Coneixements específics que ha de tenir l'estudiant: Nocions bàsiques de química computacional o bioinformàtica.

Estudis en curs requerits: Haver cursat Química Quàntica (Grau en Química) o Bioinformàtica (Grau en Biotecnologia o Biologia)

Formació que adquirirà l'estudiant en realitzar aquesta activitat:

Ús de les eines pròpies del disseny biomolecular: dinàmica molecular, tècniques de docking molecular, i eines bioinformàtiques.

Descripció de l'activitat que ha de fer l'estudiant:

Tot fàrmac ha d'interaccionar amb una molècula receptora per a poder dur a terme una acció sobre l'organisme. Aquest receptor, normalment una proteïna, està involucrat en processos relacionats amb alguna malaltia. La interacció entre el fàrmac i el receptor provoca un canvi a nivell cel·lular que permet aturar aquest procés. Des del punt de vista farmacològic és molt important que el fàrmac sigui altament selectiu, és a dir, que interaccioni només amb el receptor desitjat. Els fàrmacs que interaccionen amb més d'un receptor són els causants dels anomenats efectes secundaris. Per tal de dissenyar fàrmacs més selectius i potents cal entendre com els fàrmacs interaccionen amb els seus receptors.

Els fàrmacs exploren la superfície de les proteïnes fins a trobar el receptor amb el que presenta una millor interacció. Les forces intermolecular són determinants a l'hora de determinar l'encaix entre la proteïna i el fàrmac. És a dir, els grups funcionals que formen el fàrmac i els aminoàcids de la proteïna determinen quina és la zona del receptor a la qual es produeix una millor interacció. Tot i això, les proteïnes són objectes altament dinàmics i això fa que aquest procés d'interacció sigui altament complex. L'estudi d'aquest procés a partir de tècniques experimentals és molt complicat ja que és un fenomen que té lloc molt ràpidament (de l'ordre de nanosegons a milisegons). La química i biologia computacionals poden ser de gran utilitat en el camp del disseny de fàrmacs.

Al llarg de la última dècada, el ràpid avanç de les eines computacionals ha permès reconstruir el camí que segueix un fàrmac des del solvent fins a trobar el centre actiu o centre alostèric de la proteïna receptora.[1,2] La tècnica computacional utilitzada s'anomena dinàmica molecular i permet obtenir no només informació sobre el camí que segueix el fàrmac fins arribar al centre d'unió sinó també l'energia requerida per a què aquest procés es porti a terme. Aquesta tècnica proporciona informació molt rellevant sobre quines característiques ha de tenir un fàrmac per interaccionar amb un determinat receptor.

L'objectiu d'aquest treball, és estudiar mitjançant eines computacionals (simulacions de dinàmica molecular, tècniques de docking i altres eines pròpies de la química computacional i bioinformàtica) el procés d'unió entre un conjunt de fàrmacs i un grup de receptors. Aquests receptors són dues proteïnes involucrades en la síntesi de la paret cel·lular del bacteri *Mycobacterium tuberculosis*. Per tal d'aconseguir aquest objectiu es realitzaran simulacions de dinàmica molecular en GPUs utilitzant el programa AMBER. Per a cada un dels fàrmacs es calcularà l'energia lliure del procés i s'introduiran modificacions per tal d'aconseguir una energia d'interacció el més favorable possible.

Referències

[1] I. Buch, T. Giorgino and G. De Fabritiis, "Complete reconstruction of an enzyme-inhibitor binding process by molecular dynamics simulations", PNAS 108, 10184-10189 (2011).
<http://www.pnas.org/content/108/25/10184.abstract>

[2] Yibing Shan, Eric T. Kim, Michael P. Eastwood, Ron O. Dror, Markus A. Seeliger, and David E. Shaw, "How Does a Drug Molecule Find Its Target Binding Site?" Journal of the American Chemical Society, vol. 133, no. 24, 2011, pp. 9181–9183.
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja202726y>