

CAPITULO 4. ANTECEDENTES

La industria farmacéutica ha enfrentado varios retos en los últimos años, y la optimización de su línea de descubrimiento de fármacos es una área que es conveniente explorarla. Técnicas de alto rendimiento hacen posible esta exploración, sobre todo cuando se complementa con los enfoques computacionales destinados a la racionalización de la enorme cantidad de información que pueden producir. En las técnicas en silico, como el virtual screening o el diseño racional de medicamentos, son usados rutinariamente para guiar el descubrimiento de fármacos. Ambos dependen en gran medida de la predicción de la interacción molecular (acoplamiento) entre moléculas similares a las drogas y un objetivo terapéutico pertinente. Distintos programas están disponibles con esta finalidad, se ha señalado en varios estudios recientes que el problema de acoplamiento está lejos de estar resuelto, y ahora hay una necesidad de métodos capaces de identificar modos de unión con una alta precisión, que son esenciales para calcular de manera fiable la energía de enlace del ligando libre. Esta cantidad está directamente vinculada a su afinidad y puede estar relacionada con su actividad biológica. Algoritmos exactos de acoplamiento son por lo tanto críticos para el descubrimiento y la optimización racional de nuevos fármacos. [Aurélien Grosdidier, 2007].

El problema del Acoplamiento Molecular

En el campo del modelado molecular, el acoplamiento es un método que predice la orientación preferente de una molécula a una segunda cuando se unen entre sí para formar un complejo estable [Figura 1]. El acoplamiento molecular es la técnica que se utiliza para estudiar el enlace molecular y cómo se unen las moléculas. El término "acoplamiento" está en su mayoría relacionado con las interacciones de las moléculas de proteína. [Lengauer T, Rarey M, 1996]. El conocimiento de la orientación preferente a su vez puede ser utilizado para predecir la fuerza de asociación o de afinidad de unión entre dos moléculas utilizando, por ejemplo funciones de puntuación.

El acoplamiento se utiliza con frecuencia para predecir la orientación de las moléculas pequeñas candidatas a formar fármacos con sus proteínas

objetivos con la finalidad de predecir a su vez, la afinidad y la actividad de la molécula pequeña. Por lo tanto el acoplamiento desempeña un papel importante en el diseño racional de medicamentos. [Kitchen, 2004]. Dada la importancia biológica y farmacéutica del acoplamiento molecular, esfuerzos considerables se han dirigido hacia la mejora de los métodos utilizados para predecir el acoplamiento.

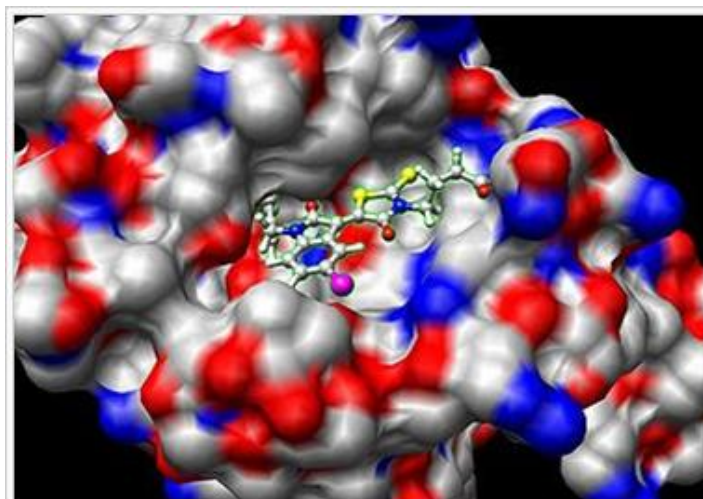


Figura 1. Complejo estable en una simulación de Acoplamiento Molecular, ligando en el sitio activo de una proteína

Implementaciones que existen para Acoplamiento Molecular

En la actualidad se pueden encontrar alrededor de unas 30 implementaciones para la simulación del Acoplamiento Molecular, dichas implementaciones se dividen por sus funciones en Acoplamiento Proteína-Ligando y Acoplamiento Proteína-Proteína; siendo los más referenciados y que representan el 65% de las citas en la literatura: Autodock (27%) [G. M. Morris and D. S. Goodsell, 1998], Gold (15%) [G. Jones, 1997], FlexX (11%) [M. Rarey, 1996], DOCK (6%) [T. J. Ewing, 2001] y el ICM (6%) [R. Abagyan, 1994]. Cabe señalar que tanto Autodock junto con Gold se basa en algoritmos evolutivos, proporcionando una manera conveniente de poner en práctica la función de puntuación, y el último se basa en un campo de fuerza. [Aurélien Grosdidier].

A continuación se describen brevemente los principales programas usados en la simulación del AC.

AutoDock

Autodock es la aplicación más mencionada, con el 27% de las citas. A diferencia de los otros cuatro programas más citados, su participación en las citas ha dejado de aumentar entre 2001 y 2005. Se basa en un algoritmo genético lamarckiano que se combina con una función de puntuación basada en el campo de fuerza AMBER [Y. Duan, 2003], se conoce por su robustez y exactitud. Es un software flexible que está disponible gratuitamente para uso académico, por lo que es de uso frecuente para investigar nuevos aspectos del acoplamiento y poner en práctica nuevas ideas [C. Hetényi, 2006].

Gold

La segunda implementación más citada es Gold (15%). Lo interesante es que también combina un algoritmo genético y un campo de fuerza basado en la función de puntuación. Alcanza una tasa de éxito muy buena en pruebas para la obtención de complejos [E. Kellenberger, 2004],

Flex X

El programa Flex X es la tercera aplicación, con el 11% de las citas. Su heurística de muestreo se basa en una reconstrucción incremental del ligando con fragmentos acoplados como anclas, y su función empírica de puntuación tiene en cuenta la entropía, de puentes de hidrógeno, iónicos, aromáticos y términos lipofílicos, que son escalados por la distancia y las funciones heurísticas que dependen del ángulo [B. D. Bursulaya, 2003]. La velocidad del algoritmo depende de la flexibilidad del ligando. [E. Kellenberger, 2004].

DOCK e ICM

DOCK e ICM representan el 6% de las citas cada uno. El primero realiza un muestreo similar al FlexX, que es muy rápido. Su función de puntuación no contiene explícitamente puentes de hidrógeno, ni solvatación / desolvatación, ni términos de hidrofobicidad, y su precisión es limitada. Varias extensiones están disponibles, por ejemplo, el acoplamiento a las estructuras de los receptores múltiples para dar cuenta de la flexibilidad de la proteína o un marcador en el modelo de solvatación BGUA [X. Zou. 1999].

ICM se basa en las técnicas de minimización de Monte Carlo usando para ello las coordenadas espaciales para la localización de los átomos de las moléculas. Su función de puntuación se basa en ECEPP / 3, la cual estima la entropía de las cadenas laterales, y contiene un término de solvatación electrostático [B. D. Bursulaya, 2003].

Algunas aplicaciones de acoplamiento en el diseño de fármacos

Los programas que se usan en el AC son instrumentos valiosos en la farmacia y la medicina, como la mayoría de las drogas son pequeñas moléculas (ligandos) diseñados para interactuar con las proteínas biológicamente (receptores) con el fin de actuar en la vía biológica que están involucrados. La identificación de un ligando eficiente (compuesto de plomo) es parte de un proceso que tiene lugar entre la necesidad de una actividad biológica y fármacos administrados a los pacientes.

Algunos de los impactos del Software de acoplamiento

El número de estructuras de proteínas resueltas experimentalmente está creciendo de manera exponencial gracias a enormes esfuerzos y mejoras en las técnicas cristalográficas. Varias de estas estructuras de las proteínas son objetivos potenciales para la industria farmacéutica, y la importancia en el diseño de fármacos basado en estructuras ha aumentado durante los últimos años. Varios enfoques computacionales basados en estas estructuras destinadas a la racionalización de los experimentos, centrándose en los compuestos más propensos a tener la actividad deseada, biodisponibilidad

y toxicidad. EL principio de filtrado es muy útil con respecto a los múltiples compuestos necesarios para obtener un solo fármaco. Los medicamentos comercializados para llegar a medicamentos comercializados primero es necesario tener los primeros compuestos activos identificados [J. R. Proudfoot, 2002], Por lo tanto, el éxito en el descubrimiento depende en gran medida de la toma de muestras del espacio químico, para lo cual los métodos computacionales son muy eficientes, especialmente cuando se consideran a las técnicas de Virtual Screening (VS) o Rational Drug Design (RDD) [G. M. Keseru, 2006]. Estos métodos in silico son ahora ampliamente utilizados, y generan beneficios sustanciales [K. A. Thiel, 2004]. Las herramientas de acoplamiento tienen un papel central entre estos métodos. Su aplicación más común, es el VS, tiene la intención de clasificar a varios miles de pequeñas moléculas (generalmente se toma de una base de datos) de acuerdo con algunas propiedades relacionadas con el enlace a un objetivo farmacéuticamente pertinente. Como complemento a VS se tiene a RDD, que como los enfoques basados en fragmentos, sugiere modificaciones basados en estructuras de un compuesto de plomo, o incluso conducir compuestos ellos mismos.

Tipos de Acoplamiento Molecular

Existen varios tipos de acoplamiento molecular en las interacciones de las proteínas:

- + Proteína que interactúa con un ligando: interacción proteína-ligando

- + Proteína que interactúa con otra proteína: la interacción proteína-proteína

- + Proteína que se une al ADN: las interacciones proteína-ADN

En su mayoría las interacciones proteína-ligando son las más utilizadas, y es por ello que molUDLAP se enfoca en este tipo de procesos.

Ventajas: Una de las principales ventajas del acoplamiento es que permite a los investigadores ver en la pantalla rápidamente grandes bases de datos de

medicamentos potenciales ya que de otro modo sería necesario realizar un trabajo costoso y prolongado en el laboratorio utilizando los procedimientos tradicionales de descubrimiento de fármacos.

Definición del problema

El Acoplamiento Molecular puede ser considerado como un problema de llave y cerradura [Figura 2], donde uno está interesado en encontrar la orientación correcta relativa de la llave que abrirá el candado o cerradura (donde el ojo de la cerradura está en la dirección para girar la llave una vez que se inserta, etc.) Aquí, la proteína puede ser considerado como el candado y el ligando puede ser pensado como una llave. El acoplamiento molecular también puede ser definido como un problema de optimización, que describe el mejor ajuste orientación de un ligando que se une a una proteína particular de interés. [Jorgensen WL, 1991]. Durante el proceso, el ligando y la proteína ajustan su conformación para conseguir una reducción global "best-fit" y este tipo de ajustes dan como resultado la conformación global vinculante. [Wei BQ, 2004].

El enfoque de acoplamiento molecular computacional es simular el proceso de reconocimiento molecular. El objetivo del acoplamiento molecular es lograr una conformación optimizando la orientación relativa entre la proteína y el ligando de manera que la energía libre del sistema en su conjunto se reduce al mínimo.

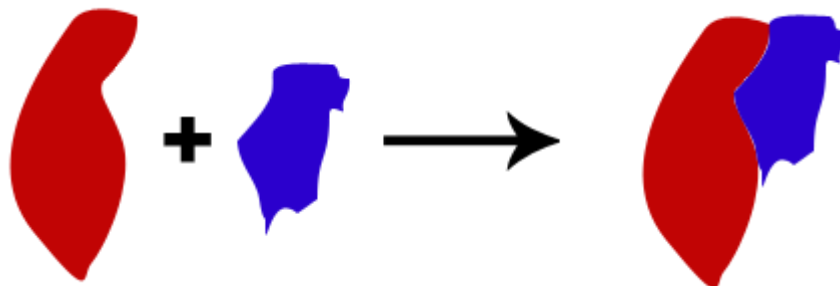


Figura 2. Llave y Cerradura

El principio detrás del Acoplamiento

El Acoplamiento Molecular depende de dos componentes que son el algoritmo de búsqueda y la función de puntuación. Es conveniente para el proceso de cálculo de la función de puntuación (energía de unión) la introducción de un sistema de coordenadas (grid) para la localización de los átomos del receptor y del ligando.

El Algoritmo de búsqueda da la posición de las moléculas en varias localizaciones, orientaciones y conformaciones dentro del sitio activo y considera al ligando 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 estrategias para muestrear el espacio de búsqueda, algunas de ellas son: Muestreo aleatorio, búsquedas tabú o algoritmos genéticos. El algoritmo de búsqueda encuentra el mejor acoplamiento (posición) planteado por la función de puntuación. Dado que es imposible hacer una búsqueda más exhaustiva del estado de acoplamiento para los ligandos, existen varias maneras para el muestreo del espacio de búsqueda.

Algunos algoritmos de búsqueda comunes incluyen:

Al azar:

- Algoritmos genéticos
- Métodos de Monte Carlo
- Búsqueda Tabú

Sistemática:

- Métodos basados en fragmentos
- Métodos de puntos complementarios
- Métodos de distancia geométrica
- Bases de datos

Simulación:

- Dinámica molecular
- Minimización de la Energía

La función de puntuación tiene 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. Una función de puntuación discrimina las configuraciones correctas de las incorrectas. En el acoplamiento, para comprobar si la configuración resultante es estable o no, el sistema se modifica por el algoritmo de búsqueda, y la misma función de puntuación se aplica de nuevo al rango de la nueva estructura; se utilizan varias funciones de energía de la física, como la energía libre de Gibbs, las fuerzas de Van Der Waals. La energía libre de Gibbs confirma una conformación estable en lugar de una de alta energía que muestra un complejo inestable. Otro enfoque de la función de puntuación es el de establecer una relación de conformación (basado en el análisis estadístico) de bases de datos grandes de la proteína y luego evaluar la estabilidad y la aptitud de la postura. Uno de los principales problemas de la utilización de una técnica de base de datos para la función de acoplamiento es el aumento en la tasa de falsos positivos.

Algunas funciones comunes de puntuación son

- Energía libre de funciones de puntuación empíricas
- Métodos de campos de fuerza
- Basada en el conocimiento potencial de fuerza media

Tipos de interacciones

Interacciones proteína-proteína en el Acoplamiento

Las interacciones proteína-proteína se producen entre dos proteínas que son similares en tamaño. La interfaz entre las dos moléculas tiende a ser más plana y suave que la de las interacciones proteína-ligando. Las interacciones proteína-proteína suelen ser más rígidas, las interfaces de estas interacciones no tienen la capacidad de alterar su conformación con el fin de mejorar la unión y la facilidad de movimiento. Los cambios conformacionales están limitados por las restricciones estéricas y por lo tanto se dice que son rígidos.

Receptor-ligando

También es conocida como la técnica de acoplamiento molecular, la proteína del receptor-ligando en el acoplamiento se utiliza para comprobar la estructura, posición y orientación de una proteína que interactúa con las moléculas pequeñas como ligandos. El receptor en la interacción proteína-ligando encaja perfectamente, y se refiere a menudo como un mecanismo de enclavamiento y clave. No es necesaria una alta especificidad y ajuste inducido dentro de estas interfaces, la especificidad cada vez es mayor con la rigidez. El receptor de la proteína-ligando puede tener un ligando rígido o flexible, un receptor, o un ligando flexible con un receptor rígido.

Ligando rígido con un receptor flexible

La estructura natural de los receptores flexibles con un ligando rígido a menudo maximiza la zona de contacto entre las moléculas. Se mueven dentro de uno respecto al otro en una dirección perpendicular con respecto a la interfaz. Esto permite la unión de un receptor con un ligando más grande que de costumbre permitiendo flexibilidad en el receptor del acoplamiento, agregando un ligando mayor de lo que se permite cuando se tiene a un receptor rígido.

Ligando flexible con un receptor rígido

En el caso en que el ajuste entre el ligando y el receptor no es necesario inducirse, el receptor puede conservar su rigidez, manteniendo la energía libre del sistema. Para el acoplamiento, el ligando debe ser ligeramente menor en tamaño que el receptor, el acoplamiento es completamente rígido, sin embargo, hay un movimiento intrínseco, que permite la adaptación de una conformación pequeña para la unión del ligando. Cuando se consideran los seis grados de libertad de movimiento de la proteína (tres de rotación y tres de traslación), el aporte de la flexibilidad inherente permitida por el receptor es mayor. Esto compensa cualquier adición de energía entre el receptor y el ligando, lo que facilita, una unión energéticamente favorable entre los dos.

Problemas de acoplamiento

El espacio de búsqueda se compone de todas las conformaciones y configuraciones posibles. Con los recursos informáticos actuales, sería imposible explorar exhaustivamente el espacio de búsqueda para todas las posibles poses planteadas (una pose es el nombre dado a la configuración de la conformación de una molécula en un sistema de coordenadas). Cabe decir que cada simulación de acoplamiento es un equilibrio entre precisión (función de energía) y velocidad (algoritmo de búsqueda); por lo que una buena herramienta de acoplamiento se espera mantenga un equilibrio bastante bueno entre los dos.

Aplicaciones que tiene el Acoplamiento Molecular

- Proyección virtual
- Descubrimiento de fármacos (optimización dirigida)
- Identificación del sitio vinculante o sitio activo (acoplamiento a ciegas)
- De afinidad de un receptor
- Interacciones Proteína – Proteína (o Proteína – Acido Nucleico)

- Estudios para la función de estructura
- Mecanismos de reacción enzimática
- Ingeniería de proteínas

Técnicas computacionales para hacer Acoplamiento Molecular

Dinámicas moleculares

Este método implica el cálculo de las soluciones de las ecuaciones de movimiento de Newton. Encontrar el mínimo de energía global de un conjunto acoplado es difícil ya que atravesar la hipersuperficie resistente de un problema biológico es problemático, el problema se aborda mediante algoritmos de optimización estándar, incluyendo búsquedas directas, utilizando sólo la función potencial, esta técnica es poco práctica para las moléculas de gran tamaño; apto sólo para la optimización de pequeñas moléculas muy lejos del mínimo

Métodos de Monte Carlo

El método de simulación de Monte Carlo ocupa un lugar especial en la historia del modelado molecular. La simulación de Monte Carlo es muy general y muchos algoritmos son llamados así porque siempre contienen un proceso estocástico o algún tipo de muestreo aleatorio. La expresión de acoplamiento molecular de Monte Carlo por lo general se refiere a la importancia en el muestreo o a los métodos de Metrópolis.

El método de Metrópolis, que es en realidad una cadena de Markov del método de Montecarlo, genera movimientos aleatorios para el sistema y luego acepta o rechaza el movimiento basado en una probabilidad de Boltzmann. Los métodos de Monte Carlo desempeñan un papel importante en el acoplamiento molecular; algunos de los programas que utilizan métodos de Monte Carlo incluyen Autodock, ProDock, ICM, MCDOCK, DockVision, QXP.

Algoritmos Genéticos

Los algoritmos genéticos y programación evolutiva son muy adecuados para la solución de problemas de acoplamiento molecular, debido a su utilidad en la solución de problemas de optimización complejos. La idea esencial de los algoritmos genéticos es la evolución de una población de posibles soluciones a través de operadores genéticos (mutaciones, cruces y migraciones) para obtener una población final.

El proceso de la aplicación de algoritmos genéticos comienza con la codificación de las variables; en este caso los grados de libertad como es el caso de un "código genético" de cadenas binarias; entonces se crea una población inicial aleatoria de soluciones. Los operadores genéticos se aplican luego a esta población que conduce a una nueva población. Esta nueva población se anota, se clasifica y se usa como prueba de supervivencia; sus probabilidades de llegar a la siguiente iteración dependen de su puntuación. Si el tamaño de la población se mantiene constante, las mejores soluciones ocuparán la población. Algunos programas que los utilizan son Gold, Autodock, Divali y Darwin.

Métodos basados en fragmentos

Los métodos basados en fragmentos pueden ser descritos como la división del ligando en porciones separadas o fragmentos de acoplamiento de los fragmentos vinculando estos fragmentos entre sí. Estos métodos requieren decisiones subjetivas sobre la importancia de los diferentes grupos funcionales en el ligando, porque una buena selección de fragmentos de base es esencial para estos métodos. Una mala elección puede significar un mal resultado. El fragmento de base debe contener la interacción predominante con el receptor. Algunos programas bien conocidos que utilizan métodos basados en fragmentos son Flexx y Dock.

Métodos de punto complementario

Estos métodos se basan en la evaluación de la forma y / o químico-complementariedad entre las moléculas que interactúan. El ligando se gira para obtener el número máximo de coincidencias entre el ligando y la superficie de la proteína menos el número de coincidencias.

Algunos utilizan como algoritmo a una red 3D, que se coloca sobre la proteína y el ligando. Cada punto de la cuadrícula determina las coordenadas en el espacio en el interior del ligando o de la proteína. Entonces se crea una función de correlación, y esta función se optimiza a través de la traducción de cuerpo rígido y de rotación. Esto a menudo implica el uso de algoritmos de reconocimiento de formas tradicionales como la Transformada Rápida de Fourier (FFT). Una puntuación alta de correlación denota que en la superficie se tiene una buena complementariedad entre las moléculas. Debido a que muchos de los métodos fueron creados originalmente para las interacciones proteína-proteína, se hace la suposición de un cuerpo rígido, siendo esto una limitante en el acoplamiento ligando-proteína. Sin embargo, algunos algoritmos están dirigidos a la interacción ligando-proteína. Ejemplos de programas que utilizan métodos de punto complementarios son FTDOCK, SANDOCK, FLOG y el algoritmo de acoplamiento suave.

Métodos de distancia geométrica

Muchos tipos de información estructural pueden ser expresados como distancias intermoleculares. La característica fundamental es que no es posible asignar arbitrariamente valores a las distancias entre átomos en una molécula y siempre obtener un valor más bajo de energía con la conformación. Más bien, las distancias entre átomos están estrechamente relacionadas entre sí y muchas combinaciones de distancias son geoméricamente imposibles. Esto permite un rápido muestreo del espacio de conformación, aunque no siempre se obtienen buenos resultados. Un ejemplo de un programa que utiliza la geometría de la distancia en el problema del AC es DockIt.

Búsquedas Tabú

Estos métodos se basan en procesos estocásticos, en el cual los nuevos estados son generados a partir de un estado inicial conocido como la solución actual. Estas nuevas soluciones se anotan y se clasifican en orden ascendente. La mejor solución se elige entonces como la solución, y el proceso se repite nuevamente. Para evitar bucles y garantizar la diversidad de la solución actual se utiliza una lista tabú. Esta lista actúa como una memoria, contiene información acerca de las anteriores soluciones actuales y una nueva solución es rechazada si reproduce a un solución previa. Un ejemplo de acoplamiento utilizando el algoritmo de búsqueda tabú es PRO LEADS.

Búsquedas sistemáticas

Estos métodos van sistemáticamente a través de todas las conformaciones posibles y representan la solución de fuerza bruta para el problema de acoplamiento. Todas las moléculas por lo general se suponen que son rígidas.

La función de puntuación en el Acoplamiento Molecular

Un estudio reciente informó del éxito de un programa de acoplamiento capaz de predecir correctamente los complejos a pesar de que el estado de protonación del ligando no se corresponde con la estructura experimental [N. P. Todorov, 2006], mientras que se sabe que la protonación tiene una considerable influencia sobre la orientación de un ligando [A. J. S. Knox, 2005]. Estas actuaciones abren cuestionamientos acerca de las funciones de puntuación, tales cuestionamientos son [B. D. Bursulaya, 2003]: ¿cómo se puede discriminar entre una buena y una mala solución si un modo de unión que se sabe malo es reconocido como el bueno? De hecho, la mayoría de los fallos de acoplamiento se pueden atribuir a la función de puntuación [N. P. Todorov, 2006]. La construcción de una buena función de puntuación (campo de fuerza o energía) apoyada con un buen algoritmo de búsqueda da los mejores resultados. Si la función de puntuación no representa de manera adecuada la interacción entre el ligando y el receptor y la flexibilidad en general del ligando aunque se tenga un buen algoritmo

de búsqueda, los resultados se espera que no sean del todo correctos. Muchas herramientas se utilizan para VS. Sus funciones de puntuación deben contener la interacción intermolecular de manera adecuada y requieren aproximaciones permisibles en una situación real. Las diferentes funciones de puntuación disponibles en la actualidad están en correlación con la energía libre de enlace [M. K. Gilson, 2007], que sería la función de puntuación ideal sobre todo para VS, y la mayoría de las veces, no se observa correlación [A. R. Leach, 2006].

Métodos usuales en la evaluación de la energía libre de enlace

Existen varios métodos exactos para calcular la energía libre de enlace, entre los cuales están la integración termodinámica (TI) y la perturbación de energía libre (FEP), son con mucho, programas muy lentos para ser combinados de forma rutinaria con el muestreo realizado por heurísticas de acoplamiento. La energía libre de enlace también se puede estimar por métodos aproximados basados en el muestreo de conformaciones diferentes (por ejemplo, LIE, MM-PBSA MM-BGUA). Desafortunadamente, el cálculo de trayectorias para cada vinculante en un promedio de las cantidades termodinámicas es también demasiado lento.

Para hacer frente al rendimiento requerido por el VS, la mayoría de las funciones de puntuación disponibles en la actualidad evalúan un modo de unión de muestreo [M. K. Gilson, 2007]. Esto se basa en el supuesto de que los estados atómicos están significativamente ocupados. El campo de fuerza, es sensible a pequeñas variaciones de las coordenadas atómicas [P. Ferrara, 2004]. Estos efectos deben ser considerados en las funciones de puntuación. Hay un gran interés en nuevas y más exactas funciones de puntuación para cerrar la brecha entre los cálculos costosos para energía libre [A. R. Leach, 2006].

Cálculo de la entropía

Incluso en las funciones más sofisticadas de puntuación, la contribución de la entropía a la energía libre de enlace está mal modelada o ignorada, a pesar de su gran importancia [J. Tirado-Rives, 2006]. Se supone generalmente que la contribución entrópica en tramos de enlace y ángulo es insignificante. La suposición se hace a menudo con la entropía de rotación y de traslación, aunque se sabe que varían no sólo de un complejo a otro, sino también entre distintas conformaciones del complejo.

La pérdida de flexibilidad del ligando al unirse, da como resultado una reducción de la energía libre, teniendo un impacto en la energía de enlace entre 4 y 5 kcal / mol. La incertidumbre global es de alrededor de 5.10 kcal / mol, y abarca varios registros de afinidad [E. Perola, 2004]. La función de puntuación ideal debe explicar esta reducción del espacio conformacional accesible, pero esta se suele calcular en función del número de ángulos diedros. Esta aproximación permite la clasificación coherente y exitosa de diversos compuestos cuando se utiliza la función de puntuación en el acoplamiento para estimar la energía libre de enlace [J. Tirado-Rives, 2006].

Papel de las moléculas de agua

Otro reto es el modelado del papel que juegan las moléculas de agua en la hidratación, desolvatación y la unión del ligando. A pesar que algunos enfoques han demostrado éxito en este campo, se espera que se desarrollen cálculos más precisos [J. Tirado-Rives, 2006].

La flexibilidad de la proteína

Una forma conveniente para representar implícitamente la flexibilidad de la proteína es usar potenciales de Van der Waals. Una flexibilidad explícita puede ser incorporada por la combinación de métodos de conformaciones diferentes de la estructura del receptor en un solo mapa de la energía de interacción [F. Osterberg, 2002]. El amarre puede ser directamente combinado con simulaciones de Dinámicas Moleculares si hay partes de la proteína que son libres de moverse [S. Radestock, 2005]. La flexibilidad de

la proteína es claramente un desafío para las investigaciones a desarrollar en los próximos años [P. H. J. Keizers, 2005], tanto en la heurística de muestreo y la función de puntuación planteada.

Muestreo heurístico

Aunque la necesidad de contar con funciones de puntuación más precisas es importante para la mayoría de los problemas, su mejora es probable que requiera la generación de modos de unión más refinados. El muestreo es una parte importante del problema, como una muestra perfecta la heurística puede resultar afectada por una mala función de puntuación, por lo que sería conveniente una función de puntuación adecuada combinada con un buen muestreo heurístico. Para mejorar la precisión de acoplamiento, se tiene que encontrar un equilibrio entre los resultados de muestreo heurístico y la precisión de las funciones de puntuación [M. Kontoyianni, 2005].

Sin embargo, hay programas de acoplamiento que ya se utilizan para diseñar nuevos fármacos.

Evaluación comparativa de los puntos de referencia

Los programas de acoplamiento son regularmente puntos de referencia [M. Kontoyianni, 2005]. Una evaluación crítica de la predicción de las interacciones (CAPRI, <http://capri.ebi.ac.uk/>) se mostro en 2001, se refiere exclusivamente a las interacciones proteína-proteína. La comparación entre los diferentes programas de acoplamiento no es trivial aunque el acoplamiento de moléculas pequeñas con proteínas podría ser significativamente un punto de referencia razonable. Un mejor punto de referencia lo proporciona el conocimiento experimental de interacciones proteína-proteína y proteína-ligando conocidas; este conocimiento permite la prueba del software existente y del nuevo software.

EL protein data bank (PDB)

A continuación se describe el Protein Data Bank (banco de datos de proteínas), abreviado como PDB (ver figura 3).

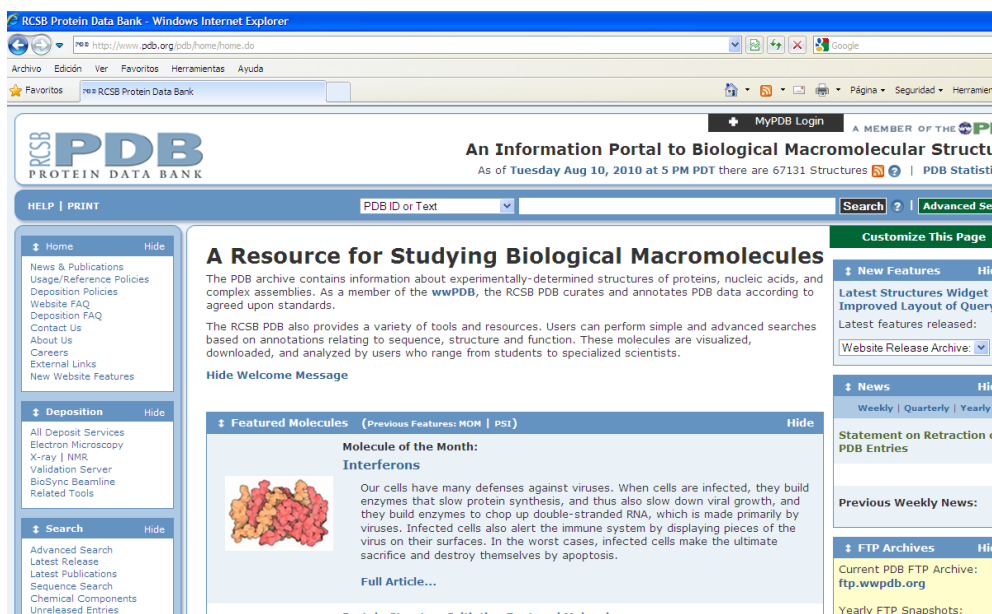


Figura 3. Protein Data Bank

Consiste en una base de datos en 3-D sobre estructuras de las proteínas y ácidos nucleicos. Estos datos, generalmente se obtienen por Cristalografía de rayos X o Resonancia Magnética Nuclear, son enviados por biólogos y bioquímicos de todo el mundo. Están bajo el dominio público y se pueden usar libremente.

Historia

El Protein Data Bank fue fundado en 1971 por el Dr. Edgar Meyer y el Dr. Walter Hamilton del Brookhaven National Laboratory, la gestión fue transferida en 1988 al Research Collaboratory for Structural Bionformatics (RCSB). Rutgers University es la sede principal y está actualmente dirigido por Helen M. Berman.

El Worldwide Protein Data Bank (wwPDB) consiste de organizaciones que actúan como centros de depósito, procesado y distribución de los datos PDB. Los miembros fundadores son RCSB PDB (EE.UU.), MSD-EBI

(Europa) y PDBj (Japón). El grupo BMRB (EE.UU) se unió al wwPDB en 2006. La misión del wwPDB es la de mantener un archivo único. El Protein Data Bank es gratuito y público para la comunidad global.

Crecimiento

Cuando se fundó, el PDB contenía tan sólo 7 estructuras de proteínas. Desde entonces ha experimentado un crecimiento aproximadamente exponencial en el número de estructuras y nada parece indicar que el ritmo vaya a decaer.