



FARMACOLOGÍA COMBINAN LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CON LA COMPUTACIÓN PARA OBTENER ENSAMBLAJES

# La dinámica molecular puede cambiar la investigación de futuros fármacos

→ La conferencia *Dinámica macromolecular*, que ha organizado en Barcelona el Instituto de Investigación en Biomedicina (IRB) con la colaboración de la Fundación BBVA, ha reunido a

relevantes expertos que han apuntado que el nuevo abordaje mediante la observación dinámica de proteínas puede revolucionar el campo de la investigación de fármacos.

■ **Javier Granda Revilla** Barcelona

Según Hashim Al-Hashimi, investigador de la Universidad de Michigan, en Estados Unidos, los motivos por los cuales es preciso conocer la dinámica de las moléculas se fundamentan en que la forma en que se descubren fármacos hoy en día está basada en un gran número de experimentos. "Una vez que has encontrado una proteína que es objetivo de una molécula, pones en marcha análisis experimentales en los que realizas un cribado en millones de compuestos. Por muchas razones, puede que este proceso no reaccione en función de la proteína sobre la que estás trabajando y, en ocasiones, es una mera cuestión de azar", ha explicado.

Existen diferentes métodos para el descubrimiento de fármacos por computadora: por un lado, se toma la información de la proteína y por otro, la del fármaco, y el ordenador responde si combinan o no. "Estos métodos fallan en la actualidad. Y el principal motivo es debido a que el abordaje que se ha intentado hasta ahora se basa en estructuras estáticas: se toma una proteína y una estructura o bien un ARN y una estructura y se intenta usar esa información, pero en función de qué fármaco combine con la proteína o el ARN se obtienen formas muy diferentes. Y es muy difícil para los modelos computacionales ver cómo cambian estas formas. Cuando sólo se mira a una estructura estática y se trata de hacer este tipo de análisis, se falla a la hora de realizar predicciones acerca de qué



Hashim Al-Hashimi y Xavier Salvatella, en la conferencia del IRB en Barcelona.

molécula combinará o no", ha descrito.

En su opinión, el ensamblado dinámico de la composición de las proteínas muestra las diferentes estructuras con las que puede combinar, lo que proporciona mejores resultados, con mayor precisión y, además,

puede realizarse desde cualquier ordenador de forma rápida y de manera más eficiente.

"Una vez que encuentras una molécula candidata, tienes que optimizarla y la mejor manera de hacerlo es conocer la estructura y cómo se ensambla con la proteína.

Con este nuevo abordaje se consigue una confirmación inicial de que la proteína y la molécula pueden ser útiles y los químicos expertos en medicamentos pueden estudiar esta información; así, en lugar de adivinar qué hacer para optimizar la molécula, pueden observar la estructura real y obtener algunas inferencias. Es un abordaje para conseguir fármacos con mucha más información y estamos cambiando el paradigma actual de prueba o error", ha destacado.

## Como una película

Las imágenes se obtienen en cuatro dimensiones, en una película que tiene un formato similar a Java y que puede pararse en diferentes momentos, de manera que cada molécula puede estar sujeta a cálculos. Como ha detalla-

Las imágenes se obtienen en cuatro dimensiones, en una película que puede pararse, de manera que cada célula puede estar sujeta a cálculos

do de forma muy expresiva, "es similar a un candado de diferentes formas, en el que es preciso tomar diferentes llaves y ninguna abre. Sin embargo, si se asume que tiene una forma diferente, se sabe que hay una llave. De esta manera, este nuevo abordaje permite conocer las distintas formas y así encontrar las llaves adecuadas".

Al-Hashimi reconoce que éste es el comienzo de un largo camino. "Ahora podemos combinar la resonancia magnética nuclear con la computación para obtener los ensamblajes de las estructuras. Lo hemos hecho con el ARN, aunque otros grupos, como el de Xavier Salvatella, lo han realizado con proteínas: son los primeros ensamblajes atómicos de su tipo y nos están permitiendo probar cómo podremos hacerlo. Los resultados son prometedores y, si tenemos éxito, será revolucionario porque el proceso de elaborar la película de la molécula en dos o tres meses implica un coste mucho menor que con el abordaje tradicional. Y pueden probarse moléculas que no existen todavía y crearlas posteriormente. Estoy seguro de que va a ser el futuro; la pregunta es cuánto tiempo vamos a tardar en disponer de este método", ha concluido.

## ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Xavier Salvatella, coordinador de la jornada e investigador principal Icrea de Química y Biología Molecular del IRB, ha destacado la dificultad de que las moléculas que se utilizan como dianas en terapia sean dinámicas, lo que ralentiza su estudio tanto desde el punto de vista teórico como a nivel experimental, por lo que el trabajo conjunto de diferentes expertos es imprescindible. El avance implica la comprensión del movimiento de las proteínas y hasta qué punto éste transfiere información a través de estructuras de proteínas. Como ha reiterado Salvatella, "tenemos la evidencia experimental de que esa información se transfiere, pero aún no sabemos cómo ocurre a nivel atómico".