



PREDICCIÓN IN SILICO DE LA INTERACCIÓN ENTRE LA PRAVASTATINA Y LA MIOCARDINA

L.M. Osorio¹, L.M. Pinzón¹, D.E. Granados¹, D.L. Villa¹, L. D.; J. González¹, G. Barreto ¹.

¹Departamento de Nutrición y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha reportado que el factor de respuesta al suero (SRF) 19 y la miocardina (MYOCD) 20, 21, dos factores de transcripción que interactúan entre sí y controlan la diferenciación de VSMC, se encuentran sobre expresados en el Alzheimer produciendo una hipercontracción de las VSMC, en pequeñas arterias cerebrales a través de la expresión directa de los genes contráctiles regulados por la interacción SRF–MYOCD [1]. La miocardina es una proteína normal necesaria para el desarrollo del corazón y las funciones coronarias, sin embargo su sobre expresión está asociada con el Alzheimer [1].

Existen algunas medicinas que impiden la producción de miocardina, las cuales actualmente se usan para tratar enfermedades coronarias y no en el tratamiento del Alzheimer. Un ejemplo importante es la Pravastatina conocida en el mercado como Pravachol® [2], que es usada como agente disminuyente de colesterol y pertenece a la clase de medicamentos conocidos como estatinas. Este medicamento es utilizado principalmente para el tratamiento de la Dislipidemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para este estudio, se realizó un modelo de interacción y el reporte de posibles sitios de unión de la Pravastatina en la proteína Miocardina. Para esto se utilizó la secuencia fasta de la proteína “myocardin [Homo sapiens]” encontrada en NCBI con el ID de GenBank: AAV33439.1. Como la estructura cristalográfica de la miocardina no se encontraba disponible, se utilizó un modelo en 3D (Fig. 1), que fue evaluado con la herramienta Swiss-ModelWorkspace, que provee un reporte, del cual se utilizaron los resultados de PROCHECK.

RESULTADOS

La estructura de la droga Pravastatina (Fig. 1), junto con todas las propiedades químicas y físicas, fueron extraídas de DrugBank, con el ID de acceso DB00175 (APRD00328). Luego de tener las estructuras, se buscaron los sitios de unión utilizando Pocket-Finder, se determinaron los patrones de plegado de la proteína miocardina haciendo uso del programa PFP-Pred y para predecir las posibles flexibilidades de la macromolécula, fue utilizado el Elastic Network Model (El Nemo), con el fin de medir las flexibilidades de la pravastatina en la unión a la proteína miocardina (miocardina [Homo sapiens]) durante simulaciones de acoplamiento

(Docking). El acoplamiento (Docking) se realizó con el programa HexProteinDocking Server, para posterior análisis en base a la bibliografía y datos obtenidos con este estudio.

[1] R. D. Bell, R. Deane, N. Chow et al., "SRF and myocardin regulate LRP-mediated amyloid-[beta] clearance in brain vascular cells," *Nat Cell Biol*, vol. 11, no. 2, pp. 143-153, 2009.

[2] C. Knox, V. Law, T. Jewison et al., "DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs. ," *Nucleic Acids Research*, vol. 39, no. D1035-41, 2005.

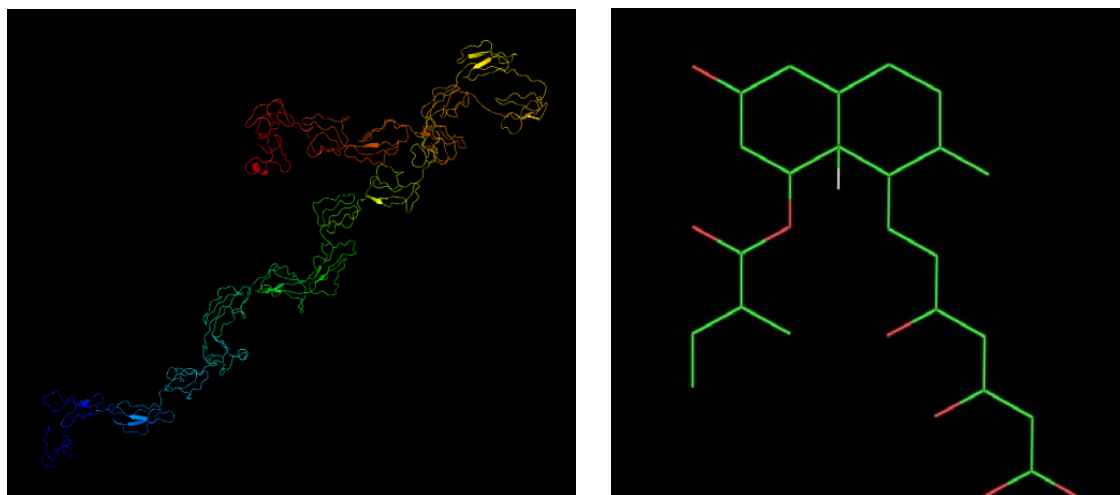


Fig 1: Estructuras 3D de la proteína miocardina (izquierda) y la droga pravastatina (derecha)