

La tiocoralina A “grapa” el ADN de células tumorales

Científicos de la Universidad de Alcalá (UAH) esclarecen las bases moleculares del reconocimiento de secuencias de ADN por parte de este antibiótico antitumoral de origen marino.

UAH

10/3/2008 15:39 CEST

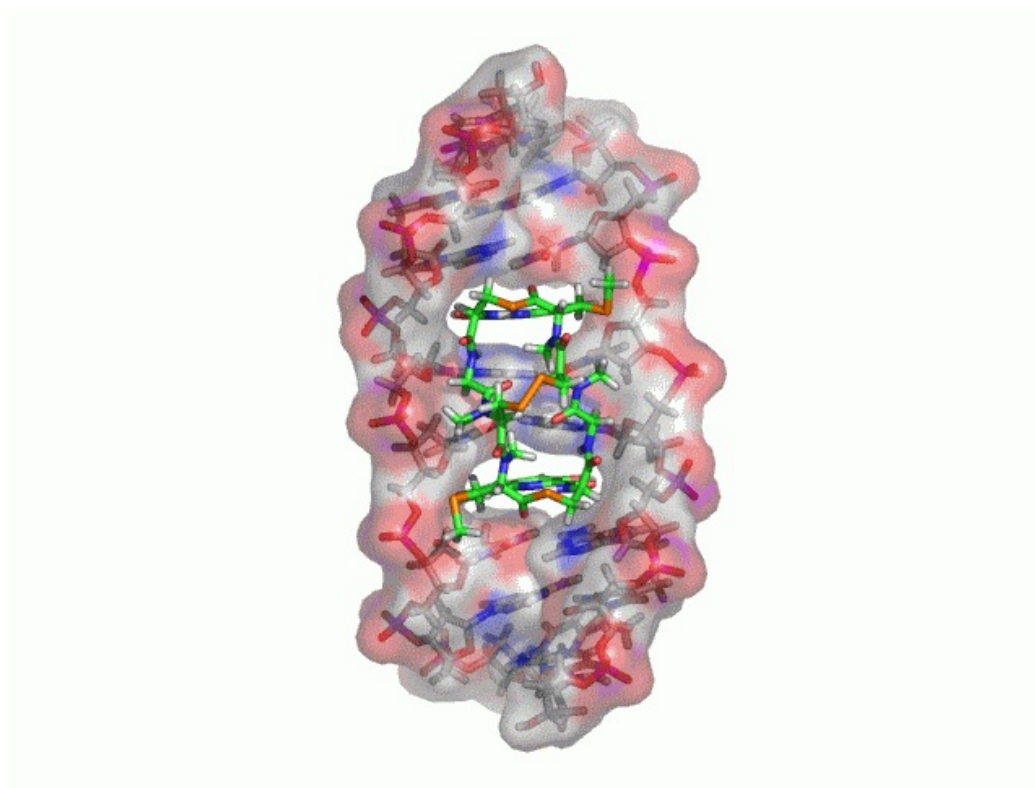


Imagen: UAH.

Investigadores de la Universidad de Alcalá (UAH) coordinados por el profesor Federico Gago, del departamento de Farmacología han esclarecido las bases moleculares del reconocimiento de secuencias de ADN por parte de un antibiótico antitumoral de origen marino llamado tiocoralina A. Los resultados de esta investigación aparecen en la revista *Journal of Medicinal Chemistry*.

Esta molécula, que forma parte de los productos de la empresa farmacéutica [PharmaMar](#), ha demostrado poseer una potente actividad

anticancerosa sobre un amplio panel de células tumorales animales y humanas. La estructura tridimensional de la tiocoralina, resuelta mediante cristalografía de rayos X por investigadores de la Universidad de Santiago de Compostela, muestra una característica forma de grapa que explica sus propiedades bisintercalativas en la doble hélice del ADN (ver figura), así como una original y novedosa disposición de pares autoencajados que se apilan en columnas dentro del cristal.

Debido a este proceso de doble intercalación, la tiocoralina puede reconocer de forma específica ciertas secuencias de ADN, a las que se une con alta afinidad, dificultando así la separación de las dos hebras que constituyen la doble hélice. Para cuantificar este fenómeno se ha utilizado una técnica muy precisa puesta a punto por el profesor Alberto Domingo, del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAH, que hace uso de cantidades mínimas de pequeños trozos de ADN unidos a un marcador fluorescente y de una instrumentación estándar de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR).

La información proporcionada por este método miniaturizado, que se ha demostrado superior a otras técnicas habitualmente utilizadas en este tipo de experimentación, ha permitido conocer con mucho detalle las preferencias de unión de la tiocoralina al ADN, las cuales se han podido racionalizar mediante estudios de modelado molecular y simulaciones por ordenador.

Así, se ha podido comprobar que los dos anillos planos de esta molécula intercalan entre dos pares de bases contiguos, dejando al mismo tiempo otros dos pares de bases entre ellos, de acuerdo con el conocido como “principio de exclusión del sitio vecino”, mientras que el resto de la molécula establece interacciones de enlace de hidrógeno con los dos pares de bases centrales.

El complejo resultante recuerda a un bocadillo en el que el pan lo constituyen los anillos del fármaco y el relleno, los pares de bases atrapados por la tiocoralina (figura). Son mayoritariamente estos enlaces de hidrógeno los que confieren la especificidad de unión a este antibiótico, que continúa en desarrollo por parte de la compañía PharmaMar, del grupo Zeltia, la cual consiguió recientemente la aprobación por parte de las autoridades

sanitarias españolas de otro producto de origen marino, la trabectedina (*Yondelis*), indicada para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos.

Copyright: **Creative Commons**

TAGS

TIOCORALINA | PHARMAMAR | ADN | ANTITUMORAL |

Creative Commons 4.0

You can copy, distribute and transform the contents of SINC. [Read the conditions of our license](#)