



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA**

TESIS:

**“COMPARACIÓN *IN SILICO* DE DOS ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS”**

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Licenciada en Nutrición Humana

BACHILLER: FRANCIA CHUMPITAZ, Cynthia Lee

ASESOR: Blgo. VELA HUANILO, Henry

LIMA – PERÚ

2016

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios por darme las fuerzas en culminar mis metas y saber guiarme, a mi familia y a personas en mi entorno por su apoyo incondicional en cada etapa de mi carrera.

AGRADECIMIENTO

A Dios en primer lugar, a mi familia por su apoyo incondicional de este trabajo, a mi asesor de tesis Blgo. Henry Vela y mi metodólogo Dr. Paul Mendoza quienes han sido mis guías en el desarrollo de mi trabajo.

RESUMEN

La presente tesis se ve orientada al manejo de un software que es una nueva tecnología computacional utilizada hace algunos años como herramienta de diseño de medicamentos, sus componentes y algunas de sus interacciones enzimáticas. Se ha desarrollado una inclinación principal por los llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que se han utilizado para reducir síntomas; su efecto se realiza en el bloqueo de la producción de prostaglandina, permitiendo la modulación central del dolor.

Los antiinflamatorios no esteroideos se unirá a la enzima Ciclooxigenasa, bloqueando la transformación de ácido araquidónico en prostaglandina; la inhibición explicaría sus efectos terapéuticos en los lugares de inflamación, y también los efectos tóxicos en la mucosa gástrica.

El objetivo es comparar los efectos antiinflamatorios entre la Ácido Acetil Salicílico e ibuprofeno mediante este método computacional llamado *in silico*.

Las herramientas informáticas y moleculares empleadas fueron la base de datos Protein Data Bank para la búsqueda de secuencias de proteínas; y el software Swiss Pdb Viewer un programa para realizar las mediciones correspondientes de la Ciclooxigenasa en su centro activo con las moléculas antiinflamatorias como el ibuprofeno y la Ácido Acetil Salicílico.

Las mediciones dieron como resultado para la Ácido Acetil Salicílico dos interacciones con los aminoácidos tirosina y fenilalanina en una distancia de 3.66 y 4.69 angstrom (A); y del ibuprofeno obtuvo una interacción con tres aminoácidos los cuales son tirosina y fenilalanina en una distancia de 3.57 y 4.20 angstrom respectivamente.

Con estos resultados se concluye que a mayor número de interacciones entre los aminoácidos del centro activo y los grupos de los antiinflamatorios se puede obtener una mayor actividad y efectividad, sin embargo esto nos llevaría a preguntarnos sobre el incremento de los efectos adversos.

Palabras claves: cristalografía, difracción de rayos X, Métodos de modelamiento y alineamiento, Swiss pdb viewer, tamizaje virtual y Protein Data Bank.

ABSTRACT

This thesis is oriented management software that is used new computer technology some years ago as a tool for drug design, its components and some of its enzymatic interactions. It has developed a penchant for antiinflammatory principal called drugs (NSAIDs) have been used to reduce symptoms; its effect is done in blocking prostaglandin production, allowing central pain modulation

Nonsteroidal antiinflammatory drugs will bind to the enzyme cyclooxygenase, blocking the conversion of arachidonic acid into prostaglandin; inhibition explain its therapeutic effects in inflammatory sites, and toxic effects on the gastric mucosa. The aim is to compare the anti-inflammatory effects between aspirin and ibuprofen this computational method called in silico.

Computer and molecular tools were used database Protein Data Bank for finding protein sequences; and Swiss .pdb Viewer software program to perform corresponding measurements in its active center Cyclooxygenase with anti-inflammatory molecules such as ibuprofen and aspirin.

Measurements resulted aspirin for two interactions with tyrosine and phenylalanine amino acid at a distance of 3.66 angstroms and 4.69 (A); and ibuprofen obtained an interaction with three amino acids which are tyrosine and phenylalanine at a distance of 3.57 angstroms and 4.20 respectively.

With these results it is concluded that the greater the number of interactions between amino acids of the active center and groups of anti-inflammatories can get more active and effective, however this would lead us to wonder about the increased adverse effects

Keywords: crystallography, X-ray diffraction, methods of modeling and alignment, Swiss Pdb viewer, virtual screening and Protein Data Bank.

ÍNDICE

CARÁTULA	i
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE TABLAS	xii
ÍNDICE DE GRAFICOS	xiii
INTRODUCCIÓN	xiv
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.1 Descripción de la Realidad Problemática	15
1.2 Formulación del Problema	16
1.2.1 Problema General	16
1.2.2 Problema Específico	16
1.3 Objetivos de la Investigación	16
1.3.1 Objetivo General	16
1.3.2 Objetivos Específicos	16
1.4 Hipótesis de la Investigación	17
1.4.1 Hipótesis General	17
1.4.2 Hipótesis Secundarias.....	17

1.5 Justificación e Importancia de la Investigación	18
1.5.1 Justificación	18
1.5.2 Importancia	19
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	20
2.1 Antecedentes de la Investigación	20
2.1.1 Antecedentes Nacionales	21
2.1.2 A nivel Internacionales	23
2.2 Bases Teóricas	25
2.2.1 Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos.	25
2.2.2 Clasificación Química	26
2.2.2.1 salicilatos	26
2.2.2.2 derivados pirazolónicos	26
2.2.2.3 derivados del para-aminofenol	26
2.2.2.4 derivados del ácido acético	26
2.2.2.5 derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos	26
2.2.2.6 derivados del ácido fenilacético	26
2.2.2.7 derivados del ácido n-acetilntranílico	26
2.2.2.8 derivados del ácido propiónico	26
2.2.2.9 derivados enólicos	26
2.2.3 Acción Antiinflamatoria de los fármacos	28
2.2.3.1 Inflamación aguda	28
2.2.3.2 Inflamación crónica	28

2.2.4 Efectos adversos de los fármacos	30
2.2.4.1 Gastrointestinales.....	30
2.2.4.2 Renal	30
2.2.4.3 Cardiovascular	30
2.2.4.4 Encefálico	30
2.2.4.5 Hematológicas	30
2.2.4.6 Respiratorio	30
2.2.4.7 Dermatológicas	30
2.2.4.8 Sistema nervioso central.....	30
2.2.5 Antiinflamatorios No Esteroideos	31
2.2.6 Mecanismo de Acción de la Ciclooxygenasa	32
2.2.7 Definición de in silico	33
2.2.8 Historia	33
2.2.9 Nacimiento de la Biotecnología.	34
2.2.10 Descubrimiento de moléculas candidatas	35
2.2.11 Bioinformática estructural	36
2.2.12 Bases de la Bioinformática Estructural	37
2.2.13 Aplicaciones Exitosas y Perspectivas	38

2.3 Definición de términos básicos	39
2.3.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	39
2.3.2 In silico	39
2.3.3 Los inhibidores enzimáticos	39
2.3.4 Ciclooxigenasa	39
2.3.5 Inflamación	39
2.3.6 Enzimas	40
2.3.7 Los leucotrienos	40
2.3.8 Los eicosanoides	40
2.3.9 Prototipo	40
2.3.10 Genómica	40
2.3.11 La proteómica	40
2.3.12 Cristalografía	41
2.3.13 Difracción de rayos X	41
2.3.14 Métodos de modelamiento y alineamiento	41
2.3.15 Swiss pdb viewer	41
2.3.16 Tamizaje virtual o “Virtual Screening”	41
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	42
3.1 Tipo de Investigación	42
3.1.1 Nivel de Investigación.....	42
3.1.2 Método de Investigación.....	42
3.1.3 Diseño de Investigación.....	42
3.2 Población y Muestreo de la Investigación	43
3.2.1 Población	43
3.2.2 Muestra	43

3.3 Variables e Indicadores	44
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	45
3.4.1. Técnicas	45
3.4.1.1. Descarga del “Protein Data Bank”	45
3.4.1.2. Manejo del “Swiss Pdb Viewer”	47
3.4.2 Instrumentos	49
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E	
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	50
4.1 RESULTADOS DE LA DESCARGA DEL SOFTWARE	
PROTEIN DATA BANK	51
4.2 RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE AMINOACIDOS	
CON EL CENTRO ACTIVO	52
DISCUSIÓN	55
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	62

ÍNDICE DE TABLAS

CUADRO N° 1: RESULTADO DE MEDICIÓN	54
---	-----------

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA N° 1: Molécula de Ácido Acetil Salicílico	51
FIGURA N° 2: Molécula de Ibuprofeno	51
FIGURA N° 3: Medida de la molecula de Ácido Acetilsalicílico	52
FIGURA N° 4: Medida de la molecula de Ibuprofeno	53
FIGURA N° 5: Búsqueda por el nombre “5F19”	63
FIGURA N° 6: Seleccionar “acetilado humano”	63
FIGURA N° 7: Descarga de la molécula.	64
FIGURA N° 8: Búsqueda por el nombre “4PH9”	64
FIGURA N° 9: Seleccionar “acetilado humano”	65
FIGURA N° 10: Descarga de la molécula.	65
FIGURA N° 11: Descarga del programa para mediciones.	66
FIGURA N° 12: Aceptar el permiso de licencia.....	66
FIGURA N° 13: Elegir el sistema MICROSOFT WINDOWS.....	67
FIGURA N° 14: Abrir el programa instalado para la medición.	67
FIGURA N° 15: Apertura de la molécula a estudiar	68
FIGURA N° 16: Apertura del panel de control	68
FIGURA N° 17: Medición entre los diferentes aminoácidos y el centro activo de la molécula inhibidora	69
FIGURA N° 18: Partes del software.	70

INTRODUCCIÓN

Desde hace algunos años se vienen realizando estudios computacionales en diversas partes del mundo como herramientas para el diseño de medicamentos, sus componentes y su acción sobre diferentes enzimas o blancos celulares.

El propósito del estudio tuvo como finalidad determinar las acciones y efectos de cada droga dentro del organismo humano para poder medir el grado de alteraciones fisiológicas que se puedan presentar, mediante un software apto para el diseño molecular de medicamentos y la manipulación de estructuras moleculares.

Dentro de las diferentes investigaciones se ha puesto principal interés en los llamados antiinflamatorios no esteroideos (aines), que se han utilizado para reducir síntomas, su efecto se basa en el bloqueo de la producción periférica y central de prostaglandina.

Los antiinflamatorios no esteroideos se unirían a la enzima Ciclooxygenasa, bloqueando la transformación de ácido Araquidónico en prostaglandinas. Este bloqueo puede provocar que el metabolismo del ácido Araquidónico se desplace a otra ruta; la inhibición explicaría sus efectos terapéuticos en los lugares de inflamación, y también los efectos tóxicos en la mucosa gástrica.

Las informaciones sobre trabajos *in silico* con fármacos son escasas, casi todos se ven enfocados por separados, las monografías revisadas sobre AINES tienen el mismo contexto y resultado desde las diferentes puntos de vista; en cuanto al manejo de los programas computacionales para estudios de estructuras moleculares, para ello existe solo un manual que muestra cada parte del programa, pero no existe investigaciones realizadas y resultados comprobados.

Existen diferentes proteínas como las COX que han sido estudiadas con algunos métodos computacionales los cuales son; **Cristalografía**, parte de la geología que estudia la forma y estructura de los minerales al cristalizar, concerniente a forma externa, forma interna, crecimiento y propiedades físicas; **Difracción de rayos X**, es una técnica experimental para el estudio y análisis de materiales, basada en el fenómeno de difracción de rayos x por sólidos en estado cristalino; **Métodos de modelamiento y alineamiento**, es un proceso por el cual se crea una representación o modelo para investigar la realidad que representa y compara dos o más secuencias alineadas de estructuras primarias proteicas; **Swiss pdb viewer**, es el más recomendable por ser amigable y práctico para el desarrollo de conocimientos sobre interacciones e inhibiciones entre proteínas y las Cox 1 y Cox 2; **Tamizaje virtual o “Virtual Screening”**. Tamizaje virtual o *in silico* es el término usado para denotar el análisis computacional de bases de datos de compuestos, dirigido a identificar candidatos que posean la actividad biológica deseada sobre un blanco terapéutico específico.

Los aines pueden provocar dolor de estómago, pirosis, distensión abdominal, náuseas y vómitos; en su agravamiento provoca úlceras, disminuye la función renal y aumenta la presión sanguínea.

Entre los efectos en la nutrición, los salicilatos causan la deficiencia de vitamina K. ³

El presente trabajo puede verse como una alternativa al desarrollo de ensayos experimentales con la principal ventaja de que pueden ser evaluadas cantidades arbitrarias de moléculas reales o virtuales.³

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática

En la actualidad hay una gamma de antiinflamatorios no esteroideos que la población adquiere. Sin embargo sus efectos adversos dependen de la inhibición de la prostaglandina; además los AINES reducen el flujo sanguíneo y producen el mal funcionamiento de las defensas en la mucosa del tubo digestivo. Los efectos secundarios gastrointestinales más frecuentes son: esofagitis, úlceras, lesiones tóxicas y diarrea.

Se estima su incidencia hasta 10% de las personas; por otro lado un 15-30% de los pacientes pueden presentar erosiones en la mucosa del tubo digestivo, que pueden llegar a producir síntomas como pesadez, ardor o dolor en la región del estómago, término conocido como dispepsia.⁵ Sin embargo los aines presentan en el paciente efectos en diferentes rangos, en el cual sus acciones y efectos que contribuyen en el organismo son con parámetros diferentes.

Ahora hay la posibilidad de utilizar, no sólo la estrategia multidisciplinaria, sino también nuevos método *in silico*, como herramientas utilizando un software que es de gran ayuda para modelar y determinar sitios activos y sus diferentes funciones en el ser humano.⁵

1.2 Formulación del Problema

1.2.1 Problema General

¿Es posible comparar el efecto de dos antiinflamatorios no esteroideos a través del sitio activo de la enzima COX utilizando métodos *in silico*?

1.2.2 Problema Específico

¿Cuál es el programa adecuado para realizar las mediciones?

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo General

Comparar los efectos antiinflamatorios *in silico* entre la Ácido Acetil Salicílico e ibuprofeno.

1.3.2 Objetivos Específicos

O.E.1 Calcular la medida del sitio de acción de la Ácido Acetil Salicílico y el ibuprofeno con la enzima Ciclooxygenasa.

O.E.2 Conocer la interacción *in silico* de la Ácido Acetil Salicílico y el ibuprofeno.

O.E.3 Estandarizar un método de comparación *in silico* de la Ácido Acetil Salicílico y el ibuprofeno

1.4 Hipótesis de la Investigación

1.4.1 Hipótesis General

Con el método *in silico* será posible comparar los efectos antiinflamatorios de la Ácido Acetil Salicílico y el ibuprofeno.

1.4.2 Hipótesis Secundarias.

H.S.1 La Ácido Acetil Salicílico interactuara más rápida que el ibuprofeno.

H.S.2 Se podrá determinar la interacción *in silico* de la Ácido Acetil Salicílico y el ibuprofeno.

H.S.3 Se estandarizara el método comparativo *in silico* de la Ácido Acetil Salicílico y el ibuprofeno

1.5 Justificación e Importancia de la Investigación

1.5.1 Justificación

La investigación *in silico* ha contribuido enormemente al boom de la biología molecular mediante el desarrollo de estructuras para el análisis, clasificación y determinación de proteínas. Al igual que otras disciplinas las herramientas computacionales tiene el objetivo de ordenar y analizar la información para resolver problemas de índole biológica y así generar nuevo conocimiento.

El paradigma surge del descubrimiento de nuevos fármacos, el cual consiste en encontrar una molécula pequeña capaz de unirse e inhibir o activar eficientemente un blanco macromolecular específico, generalmente una proteína o enzima como la COX1 y COX2

El incremento en la frecuencia y severidad de reacciones adversas de cada fármaco es indispensable para determinar las consecuencias que en su organismo pueda ocasionar; Así, una misma sustancia puede llevar a producir efectos completamente opuestos dependiendo de la situación en que se encuentre el organismo.

De esta manera, el presente trabajo busca comparar *in silico* dos aines mediante la simulación de moléculas, contribuyendo y acelerando los procesos de identificación y mejoramientos de algunos fármacos.

1.5.2 Importancia

El desarrollo de la investigación ayudará al conocimiento de la acción concreta de dos tipos de aines sobre la enzimas COX1 Y COX2; en donde nuevas moléculas posean ciertas propiedades favorables: actividad biológica y solubilidad adecuadas, capacidad para atravesar barreras críticas (intestinal y/o encefálica), razonable estabilidad metabólica, y seguridad en su administración al hombre.

La importancia de este estudio es determinar las acciones y efectos indeseables que cada droga tiene directamente relacionado con la mucosa gástrica.

Como consecuencia de lo anterior, la cantidad de información que se está generando es enorme, con lo que es necesario el uso de herramientas bioinformáticas que permitan el análisis, caracterización y visualización de estructuras macromoleculares, principalmente proteínas y sus interacciones mediante estas técnicas computacionales.

De los datos obtenidos, es necesario estudiar las implicaciones e interacciones que las enzimas metabolizadoras puedan ocasionar al paciente.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

Al ser una investigación exploratoria, dado que el propósito es familiarizarse con la situación del área del problema a investigar, ya que no existe suficiente conocimiento para elaborar el marco teórico. Toda la investigación se basó en consultas de artículos científicos, tesis similares e información del internet.

2.1.1 Antecedentes Nacionales:

La investigación realizada por Guardia D.R. (2016) **proceso de investigación y desarrollo nuevos fármacos**. El desarrollo de drogas innovadoras permite la obtención de nuevos medicamentos para así prevenir y tratar mejor las enfermedades, ello mejora la calidad de vida y la hace más productiva; por tanto, la misión de la investigación farmacéutica es desarrollar drogas seguras y eficaces. Los ensayos clínicos permiten evaluar los perfiles de seguridad y eficacia de nuevos medicamentos, dispositivos médicos y pruebas diagnósticas.

La investigación y el desarrollo de nuevas drogas es un proceso largo y costoso en donde por cada 5000 a 10 000 nuevos compuestos que ingresan a las pruebas preclínicas, solo uno es aprobado. La investigación y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo, costoso en términos de tiempo y dinero, y con escasas posibilidad de éxito.

El cribado virtual *in silico* ofrece posibilidades de diseñar fármacos eficaces con menor coste de tiempo y dinero.

La investigación realizada por Espinoza Tamo. M. y Soto Flores. L. (2015)

Antiinflamatorios no esteroideos:

seguridad La selección de un medicamento específico perteneciente a una clase farmacológica es bajo criterios de eficacia, seguridad, costo y conveniencia. Los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) actualmente se constituyen en uno de los medicamentos más consumidos en el mundo, por lo tanto es de gran importancia la revisión de los aspectos de seguridad de este grupo farmacológico. El presente trabajo tiene el objetivo de analizar bajo las evidencias disponibles hasta la actualidad, la seguridad de los AINES con 3 criterios principales: gastrolesividad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad. Concluyo que los antiinflamatorios no esteroideos actualmente constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos y consumidos en el mundo. Los factores para el consumo masivo van desde la condición de la venta sin necesidades de recetas médicas, uso en diversos síndromes dolorosos, prevención de eventos patológicos.

2.1.2 A nivel Internacionales:

La investigación realizada por SAN ROMÁN L. (2014) **Desarrollo de nuevos fármacos: desde la invención a la Farmacia.** La investigación y el descubrimiento de nuevos medicamentos es el reto global en el que la industria farmacéutica tiene un papel fundamental. El procedimiento para desarrollar un nuevo fármaco es muy largo y requiere una gran inversión, sin olvidar que antes de que un medicamento llegue al mercado, ha de pasar por un largo proceso que implica el descubrimiento y la experimentación con la molécula elegida, ensayos en animales, pruebas en humanos o a través de la tecnología *computacional*. El desarrollo de bancos de datos sobre perfiles de expresión génica de células diana expuestas a tóxicos y a nuevos compuestos acompañando a la creación de modelos matemáticos para analizar e interpretar los datos, hacen posible la predicción del potencial tóxico de una molécula a partir de los cambios en el patrón de experiencia génica. Concluyo que el desarrollo de nuevos fármacos constituye nuevas y eficaces aproximaciones tecnológicas y computacionales para realizar estudios *in silico* e ir reemplazando la investigación con material vivo.

La investigación realizada por Medina Juárez, López Vallejo F. y Rafael Castillo R. (2006) **Diseño de fármacos asistido por computadora**. Muchos fármacos ejercen su acción debido a su interacción con una macromolécula presente en el organismo, la metodología se basa en el diseño basado en la estructura del ligando y diseño basado en la estructura del receptor. Además de la importancia que van adquiriendo los métodos computacionales como herramientas para el diseño racional de fármacos, muchos estudiantes se ven atraídos por esta área. concluyo que desde el nacimiento del diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC) en la década de los sesenta, el uso de técnicas computacionales aplicadas al desarrollo de fármacos va en aumento.

Sin embargo, se les dificulta la lectura de los reportes científicos relacionados por la carencia del conocimiento básico de las estrategias DIFAC.

2.2 Bases Teóricas

2.2.1 Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos.

Con el avance de la industria farmacéutica a finales del xix, el desarrollo de fármacos se convierte en un proceso muy orientado y gestionado; deja de ser parte de médicos ingeniosos para pasar al terreno de científicos contrastados para ejecutar este propósito.⁵

Los fármacos pueden ser sustancias obtenidas a partir de plantas, animales marinos, microorganismos, compuestos químicos sintéticos y sustancias obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética.

Para tener esa consideración, la sustancia ha de ser administrada tal cual, en lugar de ser liberada a través de mecanismos fisiológicos.

2.2.2 Clasificación Química

Principales grupos químicos de aines:

2.2.2.1 salicilatos:

Ácido AcetilSsalicílico

2.2.2.2 derivados pirazolónicos:

Aminofenazona (dipirona o metamizol)

Fenilbutazona

Azaprofazona

2.2.2.3 derivados del para-aminofenol:

Acetaminofen (paracetamol)

2.2.2.4 derivados del ácido acético:

Indometacina

Sulindaco

Glucametacina

2.2.2.5 derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos:

Etodolaco

Ketorolaco

2.2.2.6 derivados del ácido fenilacético:

Diclofenaco
Tolmetina
Fenclofenaco

2.2.2.7 derivados del ácido n-acetilantranílico:

Ácido mefenámico
Niflumico ácido
Ácido Meclofenamico
Clonixinato de lisina

2.2.2.8 derivados del ácido propiónico:

Ibuprofeno
Naproxeno
Ketoprofeno
Flurbiprofeno
Fenoprofeno
Oxaprozina

2.2.2.9 derivados enólicos

Oxicam

2.2.3 Acción Antiinflamatoria de los fármacos

2.2.3.1 Inflamación aguda:

Se da no solamente por la inhibición de la síntesis de prostaglandina sino porque son capaces de desestructurar la secuencia de hechos a través de los cuales las células inflamatorias responden a señales extracelulares.¹²

2.2.3.2 Inflamación crónica:

En las fases iniciales y en determinados casos, la inhibición de síntesis de prostaglandina, reduce parte de la compleja sintomatología articular.

Como se ha mencionado la acción principal de los aines, y por medio de la cual producen sus principales efectos, es por la inhibición de las ciclooxygenasas.¹²

Sin embargo los estudios actuales señalan que esta acción no es la única para producir su efecto antiinflamatorio, sino que también de manera directa o indirecta modifican otros mediadores de la inflamación:

A) radicales de oxígeno y metabolitos citotóxicos.

B) las citosinas que intervienen en la inflamación crónica.

C) en el sistema de complemento que desarrolla actividades pro inflamatoria.

D) las cininas que sensibilizan terminales nerviosas produciendo dolor.

E) las aminas vaso activo (histamina y serotonina) que favorecen el incremento de permeabilidad vascular, producidas en plaquetas, mastocitos y basófilos.

Por lo tanto, la capacidad que tienen los aines a nivel periférico para bloquear o inhibir todos o algunos factores mediadores de la inflamación enfatizan su importancia en la evolución de la respuesta inflamatoria y el dolor.¹²

2.2.4 Efectos adversos de los fármacos

2.2.4.1 Gastrointestinales:

Ulceración, perforación y sangrado (2-4 %). Mayor riesgo de estos en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, intolerancia a otros aines, enfermedad cardiovascular y edad mayor de 65 años, esofagitis, pancreatitis, discretos cambios bioquímicos hepáticos.⁵

2.2.4.2 Renal:

Insuficiencia renal, necrosis papilar, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y fallo renal. Mayor riesgo en insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, insuficiencia renal y ancianos.⁵

2.2.4.3 Cardiovascular:

Hipertensión arterial y secundariamente, infartos de miocardio y accidentes vasculares encefálicos. Mayor riesgo en pacientes que usan betabloqueadores.⁵

2.2.4.4 Encefálico:

Mayor riesgo en pacientes que usan betas bloqueadores.

2.2.4.5 Hematológicas:

Hemorragias por interferir con función anti agregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por fallo medular, principalmente con indometacina y fenilbutazona.¹¹

2.2.4.6 Respiratorio:

Asma, rinitis, anafilaxia.¹¹

2.2.4.7 Dermatológicas:

Eritema multiforme (steven-johnson), angioedemas, foto sensibilidad, urticaria. Más cuidado con los derivados de los oxicanes.¹¹

2.2.4.8 Sistema nervioso central:

Cefaleas. Depresión, confusión, alucinaciones, trastornos de personalidad, pérdida de memoria, irritabilidad. El ibuprofeno causa meningitis asépticas.¹¹

2.2.5 Antiinflamatorios No Esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aines) son un grupo de medicamentos ampliamente usados para tratar el dolor, la inflamación y la fiebre.

Se trata de fármacos que se han utilizado para aliviar síntomas como el dolor, la inflamación aguda y crónica y así han contribuido de forma muy importante a mejorar la calidad de vida del ser humano puesto que son de gran utilidad.⁸

2.2.6 Mecanismo de Acción de la Ciclooxygenasa

La activación de la fosfolipasa genera ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de la membrana celular. El ácido araquidónico es metabolizado posteriormente por Ciclooxygenasa y lipooxygenasas generando tromboxanos y prostaciclina por un lado y leucotrienos por otro.

Los AINES ejercen su efecto, la mayoría de las veces, bloqueando algunas etapas en esas vías metabólicas de modo de disminuir la síntesis de eicosanoides. Algunos aines inhiben a una o ambas formas de enzimas Ciclooxygenasa: cox-1 y cox-2.¹⁰

Cox-1 y cox-2: estas enzimas son codificadas por genes distintos. Las dos formas poseen una homología de un 60% en la secuencia de aminoácidos que importa para la catálisis del ácido araquidónico.

Las diferencias mayores entre cox 1 y cox 2 se encuentran en la regulación y en la expresión enzimática.¹⁰

La COX 1 se expresa en la mayoría de los tejidos de forma constitutiva, pero es variable. ⁹La COX 2 en cambio es indetectable en condiciones normales pero su expresión está aumentada en los estados de inflamación o se puede inducir experimentalmente con estímulos mitogénicos. ⁹

2.2.7 Definición de in silico

Es una expresión que significa "hecho por computadora o vía simulación computacional". La frase está acuñada a partir de las frases in vivo e in vitro del latín, las cuales son comúnmente usadas en biología, más comúnmente en temas de biología de sistemas, y se refieren a experimentos hechos en organismos vivos o fuera de organismos vivos, respectivamente. Al contrario de lo que comúnmente se cree, in silico no significa nada en latín. Sin embargo por su relación con "in silicium" se traduce por "en silicio" lo cual hace referencia al material del que están hechos los semiconductores que permiten almacenar información en el computador.¹²

2.2.8 Historia

La expresión in silico fue usada por primera vez en público en 1989 en el taller autómeta celular: teoría y aplicaciones, en los álamos, nuevo México. Pedro Miramontes, un matemático de la universidad nacional autónoma de México, presentó un informe "restricciones fisicoquímicas del ADN y el ARN, autómeta celular y evolución molecular". En su charla, Miramontes usó el término "in silico" para caracterizar experimentos biológicos llevados a cabo enteramente en un computador. El trabajo fue presentado posteriormente por Miramontes como su tesis doctoral.¹⁶

In silico se ha usado en libros blancos realizados para apoyar la creación de programas sobre genoma bacterial por la comisión de la comunidad europea. El primer documento referenciado donde aparece "in silico" fue escrito por un equipo francés en 1991.¹³

2.2.9 Nacimiento de la Biotecnología.

Biofármaco es el término utilizado para describir los agentes terapéuticos producidos mediante biotecnología, en lugar de por síntesis química convencional.

Estos productos suponen cada vez un mayor porcentaje de los agentes terapéuticos nuevos que se registran cada año, suponiendo en este momento más del 30%.

Los procedimientos requeridos para su estudio y desarrollo son básicamente los mismos que para los fármacos sintéticos.

La sustitución de la síntesis química por la creación de las condiciones adecuadas para que sean otras entidades biológicas las que elaboren las sustancias que se pretenden obtener, por un lado, y el poder manipular a voluntad las moléculas biológicas (ADN, genes) son estrategias absolutamente distintas.⁵

En las últimas décadas el desarrollo espectacular de la biotecnología y la ingeniería genética ha abierto un horizonte nuevo de posibilidades para introducir en terapéutica nuevas modalidades de tratamiento que van desde administrar productos conseguidos biotecnológicamente hasta la modificación del genoma, lo que aporta numerosas ventajas, como son:

- a) Conseguir la producción de moléculas complejas cuya obtención por síntesis química convencional sería difícil o imposible.
- b) Disminuir drásticamente los tiempos y costes de elaboración.
- c) Crear entidades nuevas mediante moléculas obtenidas por recombinación.
- d) Conseguir modelos experimentales que imiten más correctamente patologías humanas para investigar en ellos las sustancias indicadas como curativas o paliativas de las enfermedades.¹³

2.2.10 Descubrimiento de moléculas candidatas

La búsqueda de moléculas prototipo es la fase más arriesgada del proceso del desarrollo de un fármaco. La búsqueda de prototipos se puede realizar utilizando diferentes aproximaciones:

- a) La mejora de fármacos ya existentes.
- b) El aprovechamiento de la información biológica ya existente (efectos secundarios, productos industriales, observaciones en animales).
- c) Las aproximaciones racionales.
- d) El cribado sistemático (extensivo, indiscriminado o de alto rendimiento).¹⁵

2.2.11 Bioinformática estructural

El gran número de estructuras 3d de macromoléculas que se han resuelto en las últimas décadas y su deposición en bases de datos como el “protein data bank” han generado el desarrollo de una subdisciplina dentro de la bioinformática: la bioinformática estructural.

La bioinformática estructural es entonces la disciplina de la ciencia que se dedica al análisis, caracterización y visualización de estructuras macromoleculares, principalmente proteínas, ADN y ARN, y sus interacciones mediante técnicas computacionales.

Al igual que otras disciplinas la bioinformática estructural tiene dos objetivos generales: la creación de métodos computacionales para manipular, ordenar y analizar la información generada mediante experimentos “húmedos” y la aplicación de estos métodos para resolver problemas de índole biológico y así generar nuevo conocimiento.

Claramente estos objetivos están interrelacionados, dado que la validación de las metodologías involucra su uso exitoso en la resolución de problemas específicos.¹⁶

2.2.12 Bases de la Bioinformática Estructural

Para comprender las estructuras de las moléculas y sus posibles interacciones se deben conocer las bases fisicoquímicas que determinan las interacciones moleculares de manera tal de generar modelos que permitan simular in-silico (hecho por computadora o simulación por computadora) lo que ocurre in-vivo.¹⁷

El desarrollo de computadoras cada vez más eficientes durante las últimas décadas llevó al desarrollo de algoritmos computacionales basados en la mecánica cuántica que permiten el estudio detallado de las propiedades de pequeñas moléculas.

Sin embargo, dado el alto costo computacional de estos algoritmos su aplicación se limita a moléculas formadas por no más de 100 átomos y a unas pocas conformaciones.

A medida que el tamaño de la molécula crece, como en el caso de las proteínas que van desde unos pocos miles a cientos de miles de átomos, crece vertiginosamente el número de conformaciones que estas pueden adoptar.¹⁷

En este sentido, al estudiar la interacción de una droga con una proteína se deben evaluar la ubicación y orientación de la droga a lo largo de la superficie de la proteína teniendo en cuenta los posibles cambios conformacionales de la droga y de la proteína.¹⁷

2.2.13 Aplicaciones Exitosas y Perspectivas

Desde sus primeras aplicaciones al diseño de fármacos, las herramientas computacionales han contribuido significativamente al desarrollo de fármacos que se han aprobado para su uso clínico. Uno de los primeros casos de éxito lo constituyó el antibacteriano. Además de los fármacos que han llegado al mercado con la asistencia de computadoras, se reportan constantemente casos en donde el acoplamiento molecular, estudios o algún otro método, han tenido impacto en el proyecto sugiriendo nuevas moléculas activas que se encuentran actualmente en desarrollo.¹⁷

El empleo de técnicas computacionales para el desarrollo de fármacos se ha visto favorecido por la disponibilidad de equipos de cómputo cada vez más rápidos y más baratos.¹⁷

2.3 Definición de términos básicos

2.3.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Son sustancias químicas con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético por lo que reducen los síntomas de la inflamación, alivian el dolor y la fiebre respectivamente.

2.3.2 In silico,

Es una expresión que significa "hecho por computadora o vía simulación computacional.

2.3.3 Los inhibidores enzimáticos

Son moléculas que se unen a enzimas y disminuyen su actividad. Puesto que el bloqueo de una enzima puede matar a un organismo patógeno o corregir un desequilibrio metabólico.

2.3.4 Ciclooxigenasa

Es una enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Concretamente cataliza la reacción.

2.3.5 Inflamación

Reacción que se desencadena en una parte del organismo o en los tejidos de un órgano, caracterizada por un enrojecimiento de la zona, aumento de su volumen, dolor, sensación de calor y trastornos funcionales, y que puede estar provocada por agentes patógenos o sustancias irritantes

2.3.6 Enzimas

Proteína soluble producida por las células del organismo, que favorece y regula las reacciones químicas en los seres vivos.

2.3.7 Los leucotrienos

Son ácidos grasos derivados del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico por la vía de la 5-lipooxigenasa.

2.3.8 Los eicosanoides

Son un grupo de moléculas de carácter lipídico originadas de la oxidación de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos tipo omega-3 y omega-6. Cumplen amplias funciones como mediadores para el sistema nervioso central, los eventos de la inflamación

2.3.9 Prototipo

Es un producto, de cualquier origen, con actividad en relación con una determinada diana terapéutica

2.3.10 Genómica

Es la disciplina que se ocupa de descifrar el genoma de los seres vivos, es decir el conjunto de los genes de una especie dada, así como sus funciones, su regulación y su transmisión

2.3.11 La proteómica

Se ocupa de investigar la función y regulación de las proteínas codificadas por el genoma

2.3.12 Cristalografía

Parte de la geología que estudia la forma y estructura de los minerales al cristalizar, concerniente a forma externa, forma interna, crecimiento y propiedades físicas

2.3.13 Difracción de rayos X

Es una técnica experimental para el estudio y análisis de materiales, basada en el fenómeno de difracción de rayos x por sólidos en estado cristalino.

2.3.14 Métodos de modelamiento y alineamiento

Es un proceso por el cual se crea una representación o modelo para investigar la realidad que representa y comparados o más secuencias alineadas de estructuras primarias proteicas.

2.3.15 Swiss pdb viewer

Es el más recomendable por ser amigable y práctico para el desarrollo de conocimientos sobre interacciones e inhibiciones entre proteínas y las Cox 1 y Cox 2.

2.3.16 Tamizaje virtual o “Virtual Screening”

Tamizaje virtual o in silico es el término usado para denotar el análisis computacional de bases de datos de compuestos, dirigido a identificar candidatos que posean la actividad biológica deseada sobre un blanco terapéutico específico.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de Investigación

3.1.1 Nivel de Investigación

Investigación exploratoria, dado que le propósito es familiarizarse con la situación del área del problema a investigar, ya que no existe suficiente conocimiento para elaborar el marco teórico.

Investigación descriptiva, es el primer nivel de investigación y está dirigido a determinar la situación de las variables que se estudian en la muestra.

Investigación correlacional, describir relaciones entre 2 variables en un momento determinado.

3.1.2 Método de Investigación

Investigación inductiva, se obtienen conclusiones generales a partir de premisas particulares

3.1.3 Diseño de Investigación

Investigación no experimental, porque no hay manipulación de la muestra estudiada.

3.2 Población y Muestreo de la Investigación

3.2.1 Población

Antiinflamatorios no Esteroideos

3.2.2 Muestra

1 secuencia de ibuprofeno y 1 secuencia de Ácido acetil Salicílico

3.3 Variables e Indicadores

OPERALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	INDICADORES	SUBINDICADORES	INDICE	ESCALA
VI ANTIINFLA MATORIOS NO ESTEROIDEOS	Estructura molecular	Accesibilidad: Informática web economía	Diseño cobertura Adaptación	N N N
	Resultados de medición	Efectividad eficiencia eficacia seguridad	Ejecución Logros de medición Resultados de la acción	N R
VD BENEFICIOS	Interacciones	Numero de uniones del antinflamatorio con centro activo de la enzima	0 - 2 2 - 4 4 - 6 6 - 8	N
Vi SOFTWARE	Archivos instalados con extensión pdb	Swiss pdb viewer	Bueno Regular Malo	N

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.4.1. Técnicas

3.4.1.1. Base de datos de proteínas “Protein Data Bank”

Es la página web donde se almacenan las secuencias y estructuras de proteínas y donde se realiza la descarga de estructuras moleculares (www.rcsb.org/)

A. Descarga de la molécula cristalizada de Ácido Acetil Salicílico (5F19).

a) La búsqueda se realiza por el nombre en inglés o su código (véase fig.1)

b) Aparecerán varias opciones, la escogida será la que lleve el nombre de “acetilado humano” o Ciclooxygenasa (véase fig.2)

c) Se realiza la descarga haciendo seleccionando Download files y se realiza clic en PDB Formant (véase fig.3)

B. Descarga de la molécula cristalizada de ibuprofeno (4Ph9).

a) La búsqueda se realiza por el nombre en inglés o su código (véase fig.4)

b) Aparecerán varias opciones, la escogida será la que lleve el nombre de “acetilado humano” o Ciclooxigenasa (véase fig.5)

c) Se realiza la descarga haciendo seleccionando Download files y se realiza clic en PDB Formant (véase fig.6)

3.4.1.2. Manejo del software Swiss Pdb Viewer

Este programa se utiliza para el modelamiento de las proteínas así como la búsqueda de diferentes interacciones con los inhibidores y medir las distancias catalíticas de los aminoácidos y el inhibidor.

A. Descarga del programa Swiss Pdb Viewer.

a) Se realiza la descarga a través del link: www.spdv.vital.ch (véase fig.7)

b) Seleccionar Download del programa y aceptar el permiso de licencia, haciendo clic en “I agree on the terms of the license and would like to proceed with the download of Swiss.PDBViewer” (véase fig.8)

c) Elegir el sistema por el cual se desea instalar, en mi caso por MICROSOFT WINDOWS (véase fig.9)

B. Manipulación del programa Swiss Pdb Viewer

- a) Abrir el programa instalado (véase fig.10)
- b) Nos parecerá una pantalla donde seleccionamos “File”, aparecerán las moléculas que deseamos estudiar y damos click al deseado (véase fig.11).
- c) Al tener la estructura molecular visualizada en la pantalla, elegimos “Wind” para abrir el panel de control de la molécula (véase fig.12)
- d) Finalmente se procede a realizar la medición entre los diferentes aminoácidos y el centro activo de la molécula inhibidora (véase fig.13)

Nota: Cada software consta de iconos específicos que ayudarán al reconocimiento y medición de la estructura molecular (véase fig14).

3.4.2 Instrumentos

- ✓ Redes de internet
- ✓ Computadora
- ✓ Calculadora
- ✓ Impresora
- ✓ Hojas bond
- ✓ Copias
- ✓ Swiss pdb viewer
- ✓ Lapiceros
- ✓ Corrector
- ✓ Lápiz
- ✓ USB
- ✓ Grabadora
- ✓ Cuaderno

CAPITULO IV

PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La obtención e interpretación de los resultados se darán a partir de la medición entre cada aminoácido con el centro activo de la enzima COX con los antiinflamatorio a probar (ibuprofeno y Ácido Acetil Salicílico)

Se descargó la molécula de Ácido Acetil Salicílico y de ibuprofeno a través del programa Protein Data Bank para realizar su medición en el software Swiss Pdb Viewer.

4.1 RESULTADOS DE LA DESCARGA (Protein Data Bank)

Se empleó el Protein Data Bank para descargar los archivos con extensión Pdb para ser utilizados en el software Swiss Pdb Viewer y la correspondiente medición, se tomaron como muestra a dos antiinflamatorios no esteroideos, en la forma de una enzima Ciclooxygenasa cristalizada en presencia de las moléculas de Ácido Acetil Salicílico (5F19) e ibuprofeno (4PH9), tomando en cuenta que las moléculas son virtualmente visibles.

Como se muestra en las figuras siguientes:

FIGURA 1: Molécula del Ácido Acetil Salicílico

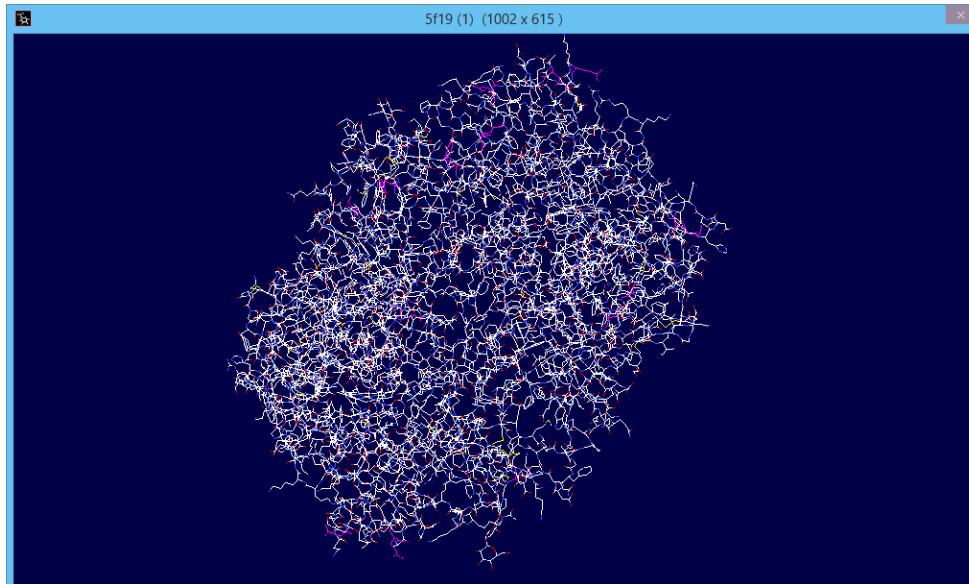
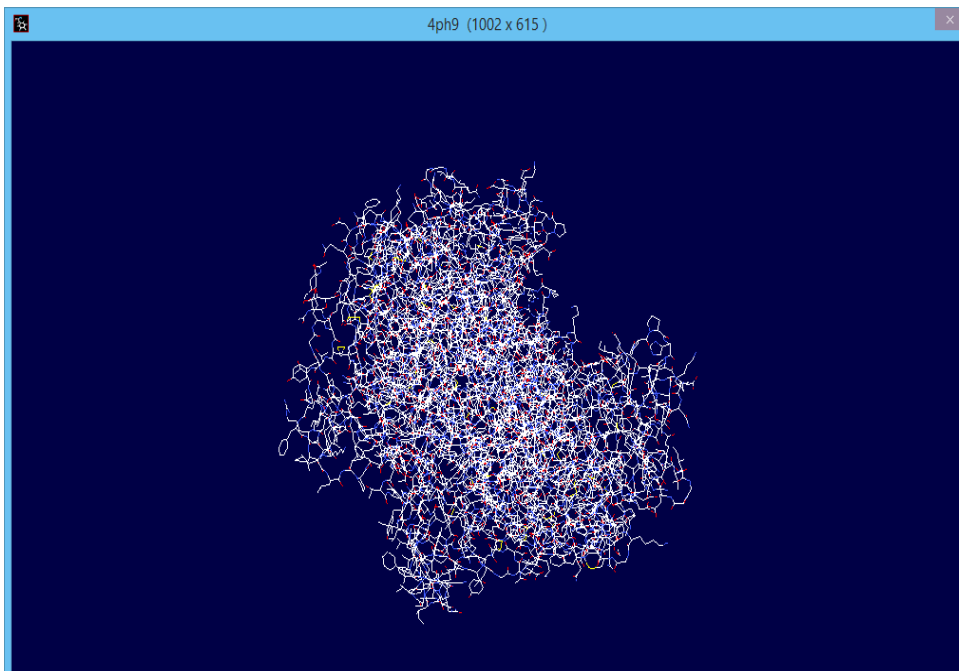


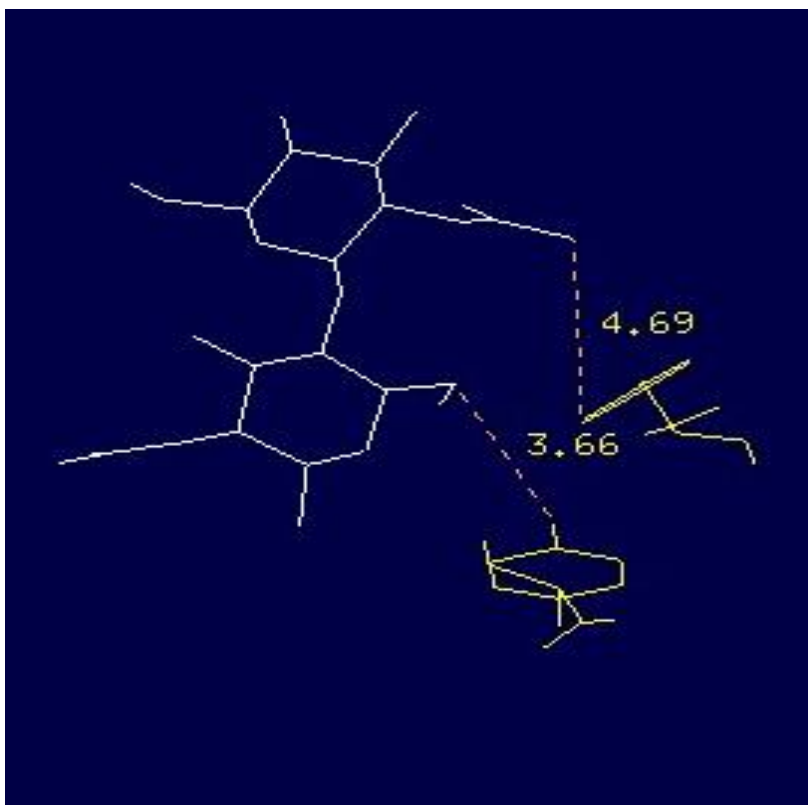
FIGURA 2: Molécula de Ibuprofeno.



4.2 RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE LOS AMINOACIDOS CON EL CENTRO ACTIVO ATRAVEZ DEL MANEJO DEL SOFTWARE SWISS PDB VIEWER

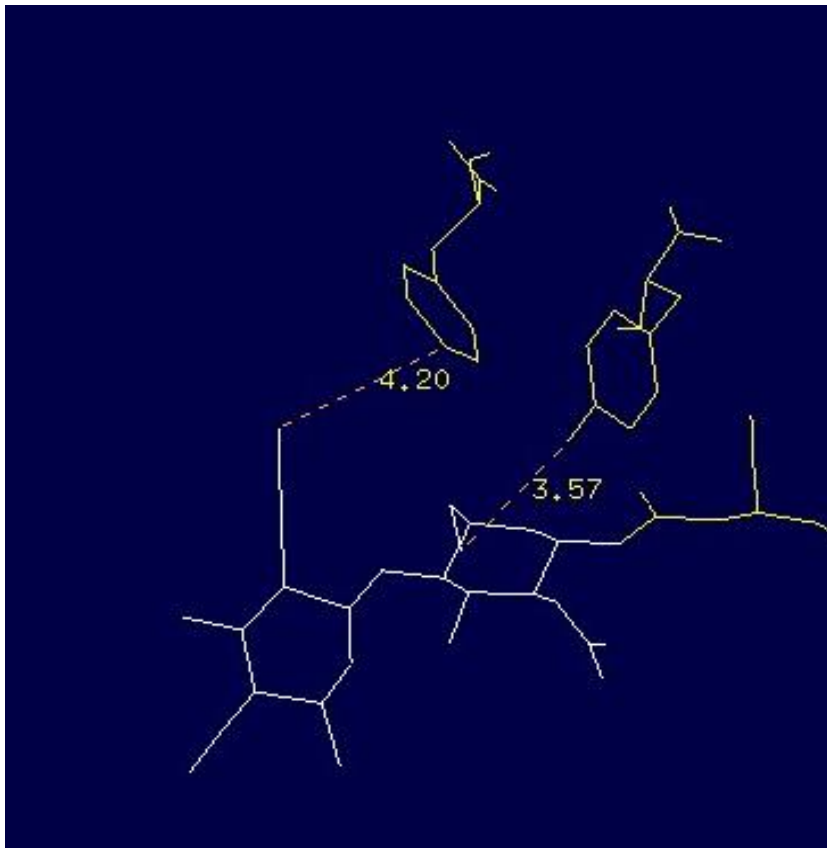
Se utilizaron las herramientas del menú del programa instalado (Swiss Pdb Viewer) para la medición en unidades Armstrong entre los diferentes amino ácidos del sitio activo con la molécula inhibidora, tanto de ibuprofeno como el ácido acetil salicílico y se descubrieron las siguientes distancias:

FIGURA 3: Medición de la molécula de Ácido Acetil Salicílico



Para el ácido acetilsalicílico fue la distancia de 3.66 y 4.69 interconectados con dos aminoácidos.

FIGURA 4: Medición de la molécula de Ibuprofeno



Para el ibuprofeno fue la distancia de 3.57 y 4.20 interconectado con tres aminoácidos pero en una con distancia 0.

TABLA 1: Resultados de la medición.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	SITIOS DE ACCIÓN	MEDICIONES
	Tirosina	3.66
ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	Fenilalanina	4.69
	Tirosina	3.57
IBUPROFENO	Fenilalanina	4.20

FUENTE PROPIA

- ✓ Los datos obtenidos a través de las mediciones en el programa Swiss Pdb Viewer nos dan como resultados, que la acción metabólica para el ácido acetil salicílico es lenta ya que la interacción con los aminoácidos en distancia es mayor y no presenta efectos adversos relevantes; lo contrario pasa con el ibuprofeno ya que sus interacciones con aminoácidos en cuanto a distancia es menor, por lo tanto su acción es rápida, pero sus efectos perjudiciales para la salud.

DISCUSIÓN

- A. La investigación realizada por Guardia D.R. (2016) concluyo La investigación y el desarrollo de nuevas drogas es un proceso largo y costoso en donde se realizan varias pruebas preclínicas y solo uno es aprobado. La investigación y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo, costoso en términos de tiempo y dinero, las moléculas deben pasar por un proceso para ser estudiadas mediante la tecnología computacional. y con escasas posibilidad de éxito.
- B. La investigación realizada por Espinoza Tamo. M. y Soto Flores. L. (2015) Los Antiinflamatorios No Esteroideos actualmente se consideran los medicamentos más consumidos a nivel mundial, por lo tanto se debe tener en cuenta los aspectos de seguridad de este grupo farmacológico para medir el grado de toxicidad que presentara en el organismo y los factores para el consumo masivo van desde la condición de la venta sin necesidades de recetas médicas, uso en diversos estados de dolor o prevención de eventos patológicos.

C. La investigación realizada por SAN ROMÁN L. (2014) El procedimiento para desarrollar un nuevo fármaco es extensivo y requiere de gran inversión, sin olvidar que un medicamento ha pasado por un largo proceso de entre miles de moléculas que conlleva al descubrimiento y experimentación con solo una molécula elegida, a través de la tecnología computacional. ensayos en animales o pruebas en humanos

D. La investigación realizada por Medina Juárez, López Vallejo F. y Rafael Castillo R. (2006) se van adquiriendo métodos computacionales como herramientas para el diseño de nuevos fármacos, diferentes efectos y acciones en el metabolismo humano, que desde el nacimiento del diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC), el uso de técnicas computacionales aplicadas al desarrollo de fármacos va en aumento, pero se dificulta la información por la falta de investigaciones relacionadas al tema de desarrollo de fármacos a través de un método computacional.

CONCLUSIONES

- ✓ Los efectos antiinflamatorios determinados por la distancia entre los aminoácidos con su sitio activo de dos fármacos a través de un método computacional nos muestra que su efecto es rápido para el ibuprofeno por el mayor número de uniones con su centro activo y una menor distancia, pero con consecuencias son mayores; y lo contrario pasa para el Ácido acetilsalicílico el cual nos muestra que su efecto es lento y sus consecuencias son menores por la mayor distancia entre los aminoácidos y sus sitio activo.
- ✓ La unión para la Ácido acetilsalicílico con su enzima Ciclooxygenasa son con dos aminoácidos, la tirosina y fenilalanina en una distancia de 3.66 y 4.69 angstrom (A); y del ibuprofeno con su enzima Ciclooxygenasa son con dos aminoácidos, la tirosina y fenilalanina en una distancia de 3.57 y 4.20 angstrom respectivamente
- ✓ Las mediciones realizadas a través del método computacional nos muestra que el Ácido acetilsalicílico consta de dos interacciones con aminoácidos diferentes como la tirosina y la fenilalanina; y para el ibuprofeno hay tres interacciones de aminoácidos diferentes como son la tirosina, la fenilalanina y con la Asparagina pero esta no se encuentra validada por su distancia cero.

- ✓ Los dos métodos computacionales utilizados en esta investigación son de suma importancia, en cuanto a la estructura proteica en la base de datos Protein data bank tiene un grado de resolución, el cual debe ser tomado en cuenta al momento de escoger la estructura o proteína apropiada; y el Swiss Pdb Viewer es un método apto para la medición cuantitativa de cada molécula ente las interacciones del sitio activo y la enzima Ciclooxygenasa.

- ✓ La literatura revisada muestra que el ibuprofeno y la Ácido Acetil Salicílico son AINES con frecuentes reacciones adversas, la toxicidad de la Ácido acetilsalicílico es leve tomando en cuenta que su adsorción se realiza rápidamente en el estómago y del ibuprofeno genera daños adversos de mayor grado ya que su metabolismo se realiza en el hígado.

RECOMENDACIONES

- ✓ Recomiendo utilizar otros programas establecidos en la web en las que serán de ayuda para desarrollar otro trabajo relacionado con secuencias de proteínas y estructuras moleculares de fármacos, ya que contamos con información escasa sobre el tema.
- ✓ Se debe tomar en cuenta que los métodos computacionales manejan un grado de error en la medición de las moléculas.
- ✓ Verificar y ser minuciosos al utilizar los programas para el reconocimiento de los aminoácidos que se encuentran más cercanos al sitio activo y realizar una adecuada manipulación del software para realizar su correcta medición.
- ✓ El programa instalado debe ser del adecuado para una buena medición de las estructuras moleculares.
- ✓ Llevar una dieta adecuada para prevenir daños al organismo por la ingesta inadecuada de AINES.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Carlos t.r. Asociacion entre en consumo de antiinflamatorios no esteroideos y de insuficiencia congestiva / ISBN:84-669-2134-6-2014
Consultado el 9 de junio
2. Cotrina. L.G. Evidencia basada en la medicina.
[Http://.socesfar.com/attachments/article/farmacoteraAINECOXIB.pdf](http://.socesfar.com/attachments/article/farmacoteraAINECOXIB.pdf)
Visto el 14 de junio
3. Dra. Hall V.R y Prof. Muriel C.L .Efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos. [Www.bogota/efectos.8.pdf/](http://www.bogota/efectos.8.pdf)
Visto el 9 de junio
4. Dra.Ramirez.V.H.Antiinflamaatorios,[Http://www.quimicaviva.qb.fcen./marti.pdf](http://www.quimicaviva.qb.fcen./marti.pdf)
Consultando el 10 de julio
5. Dra. Rodriguez Erika. aines. lozano cesar.2012
<http://www.monografias.com/trabajos65/aines/aines2.shtml>
visto el 8 de julio
6. Dr. Santos Juan y Dr. Sanchez Francisco.Antiinflamatorios no esteroideos .ppt.
<http://escuela.med.puc.cl/publ/reumatologia/17antiflamatorias.html>
visto el 8 de julio
7. jaure.n.c. antiinflamatorios- vision de un nuevo mundo.
[Http://www.usal.es/files/Leccion_Inaugural_2013-2014.pdf /](http://www.usal.es/files/Leccion_Inaugural_2013-2014.pdf)
Visto del 11 de junio
8. López. F. diseño de fármacos asistidos por computadoras.
[Http://www.scielo.org.ve/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0798-047720007](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0798-047720007)
Consultado el 12 de julio

9. master del dolor. Dr. Santos J.2014
http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol39_2_02/est04202.htm
consultado el 16 de julio
10. Medina.J.L.Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora.
<File:///C:/Users/PC01/Downloads/pdf949.pdf>.educacion quimica 2015
Visto el 9 de julio
11. Pérez A.A. efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos. 2012
<http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos.pdf>
Consultado el 12 de Julio
12. Pérez C.T Unidad de Digestivo Agencia Sanitaria Costa del Sol Septiembre 2012.Marbella.Málaga.
http://www.aegastro.grupo/antiinflamatorios_no_esteroideos_aines.pdf
visto el 8 de Julio
13. Roman. L.S.Desarrollo de nuevos farmacos.
<Http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewfile/556/574>
Consultando el 9 de julio
14. Sevilla. J.P. Revista química viva"la bioinformática estructural o la realidad virtual de los medicamentos" -Nº1-2009
15. Turjanski.A.A. realidad virtual de los medicamntos.
Http://s3.Amazonas.com/academia.edu.documents/38984607/Revision.pdfsignature.response.contentdisposition20filantiinflamatorios_no_esteroideos.pdf
Consultado el 12 de julio
16. Urbina. S.E. Tesis de la UNMSM- hemorragia digestiva alta aguda asociado a aines–hospital daniel alcides carrion– callao.
17. Valsecio Malgor. Bioquímica "analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos" capítulo 7.Libro de farmacia y bioquimca.2009

ANEXOS

The screenshot shows the RCSB PDB website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn, and More. A search bar contains the text '5F19' and a 'Go' button. Below the search bar, a dropdown menu shows 'PDB ID' with a selected item '5F19'. The main content area features a 'Welcome' message, a sidebar with navigation options (Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn), and a featured article titled 'A Structural View of...' with a 3D model of a protein structure. A 'Celebrate 200 Molecule of the Month articles' section is also visible.

FIGURA N° 5: Búsqueda por el nombre “5F19”

The screenshot shows the detailed entry page for PDB ID 5F19. On the left is a 3D ribbon diagram of the protein structure. The main text area contains the following information:

- 5F19** (Download File | View File)
- The Crystal Structure of Aspirin Acetylated Human Cyclooxygenase-2**
- Lucido, M.J., Orlando, B.J., Vecchio, A.J., Malkowski, M.G.**
- (2016) *Biochemistry* 55
- Released:** 3/16/2016
- Method:** X-ray Diffraction
- Residue Count:** 1104
- Macromolecule:** Prostaglandin G/H synthase 2 (protein)
- Unique Ligands:** AKR, BOG, COH, EDO, MAN, NAG, OAS

A '3D View' button is located at the bottom left of the protein structure image.

FIGURA N° 6: Seleccionar “acetilado humano”

RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn More MyPDB Login

Structure Summary 3D View Annotations Sequence Sequence Similarity Structure Similarity Experiment

Biological Assembly 1

5F19
The Crystal Structure of Aspirin Acetylated Human Cyclooxygenase-2

DOI: 10.2210/pdb5f19/pdb

Classification: **OXIDOREDUCTASE / INHIBITOR**

Deposited: 2015-11-30 Released: 2016-03-16

Deposition author(s): [Lucido, M.J.](#), [Orlando, B.J.](#), [Malkowski, M.G.](#)

Organism: **Homo sapiens**

Expression System: Spodoptera frugiperda

Structural Biology Knowledgebase: 5F19 (>19 annotations) [SRSB.org](#)

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 2.04 Å

R-Value Free: 0.207

R-Value Work: 0.168

wwPDB Validation

Metric	Value
Rtfree	2
Clashscore	0
Ramachandran outliers	1.4%
Sidechain outliers	1.5%
RSRZ outliers	1.5%

Structure Factors (CIF)
Structure Factors (CIF - gz)
Biological Assembly (PDB format - gz) (A+S)

View in 3D: NGL or JSmol or PV (in Browser)

Standalone Viewers

Simple Viewer Protein Workshop
Ligand Explorer Kiosk Viewer

Protein Symmetry: Cyclic - C2 (View in 3D)

Protein Stoichiometry: Homo 2-mer - A2

Biological assembly 1 assigned by authors and generated by PISA (software)

Literature

Crystal Structure of Aspirin-Acetylated Human Cyclooxygenase-2: Insight into the Formation of Products with Reversed Stereochemistry.

[Lucido, M.J., Orlando, B.J., Vecchio, A.J., Malkowski, M.G.](#)
(2016) *Biochemistry* **55**: 1226-1238

PubMed: 26859324 [Search on PubMed](#)

Contact Us

FIGURA N° 7: Descarga de la molécula.

RCSB Protein Data Bank

www.rcsb.org/pdb/home/home.do

RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn More MyPDB Login

RCSB PDB An Information Portal to 123456 Biological Macromolecular Structures

PDB-101 PDBe EMDatabank Structural Biology Knowledgebase

4ph9

PDB ID

- 4PH9

A Structural View of Bic

This resource is powered by the Protein Data Bank, which provides the 3D shapes of proteins, nucleic acids, and complex assemblies that helps students and researchers understand all aspects of biomedicine and agriculture, from protein synthesis to health and disease.

As a member of the wwPDB, the RCSB PDB curates and annotates PDB data. The RCSB PDB builds upon the data by creating tools and resources for research and education in molecular biology, structural biology, computational biology, and beyond.

Events and Activities


PUBLIC SYMPOSIUM **AESTHETICS OF THE LIFE SCIENCES** October 21, 2016 RUTGERS

PDB-101 USER SURVEY

Dipeptidyl Peptidase 4

Contact Us

FIGURA N° 8: Búsqueda por el nombre “4PH9”



4PH9 [Download File](#) [View File](#)

The structure of Ibuprofen bound to cyclooxygenase-2

[Orlando, B.J.](#), [Lucido, M.J.](#), [Malkowski, M.G.](#)

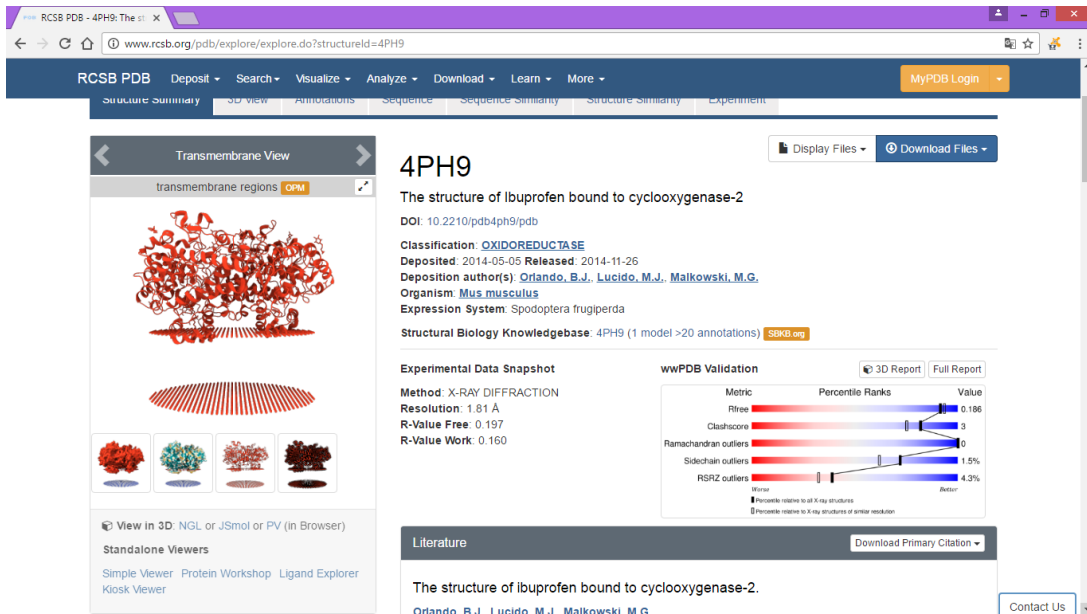
(2015) J Struct Biol 189

Released: 11/26/2014
Method: X-ray Diffraction
Residue Count: 1102

Macromolecule:
 Prostaglandin G/H synthase 2 (protein)
Unique Ligands: AKR, BOG, EDO, HEM, IBP, MAN, NAG

[3D View](#)

FIGURA N° 9: Seleccionar “acetilado humano”



RCSB PDB - 4PH9: The st... X

www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4PH9

RCSB PDB [Deposit](#) [Search](#) [Visualize](#) [Analyze](#) [Download](#) [Learn](#) [More](#) [MyPDB Login](#)

[Structure Summary](#) [3D view](#) [Annotations](#) [Sequence](#) [Sequence Similarity](#) [Structure Similarity](#) [Experiment](#)

4PH9 [Display Files](#) [Download Files](#)

The structure of Ibuprofen bound to cyclooxygenase-2

DOI: 10.2210/pdb4ph9/pdb

Classification: [OXIDOREDUCTASE](#)

Deposited: 2014-05-05 Released: 2014-11-26

Deposition author(s): [Orlando, B.J.](#), [Lucido, M.J.](#), [Malkowski, M.G.](#)

Organism: [Mus musculus](#)

Expression System: Spodoptera frugiperda

Structural Biology Knowledgebase: 4PH9 (1 model >20 annotations) [SIBKO.org](#)

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 1.81 Å

R-Value Free: 0.197

R-Value Work: 0.160

wwPDB Validation [3D Report](#) [Full Report](#)

Metric	Percentile Ranks	Value
RFree		0.186
Clashscore		3
Ramachandran outliers		0
Sidechain outliers		1.5%
RSRZ outliers		4.3%

Percentile relative to all X-ray structures
Percentile relative to X-ray structures of similar resolution

Literature [Download Primary Citation](#)

The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2.

[Orlando, B.J.](#), [Lucido, M.J.](#), [Malkowski, M.G.](#)

[View in 3D: NGL or JSmol or PV \(in Browser\)](#)

Standalone Viewers

[Simple Viewer](#) [Protein Workshop](#) [Ligand Explorer](#) [Kiosk Viewer](#)

[Contact Us](#)

FIGURA N° 10: Descarga de la molécula.

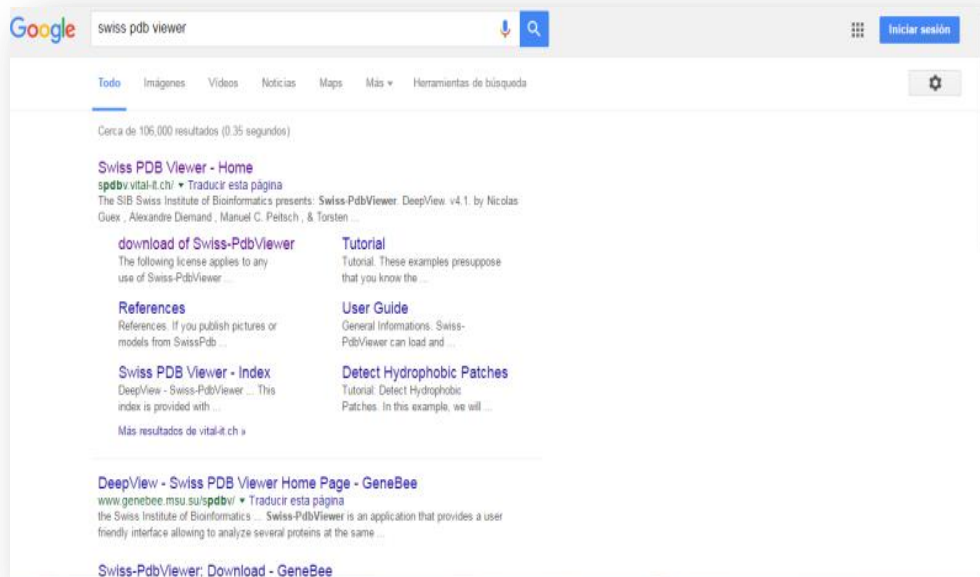


FIGURA N° 11: Descarga del programa para mediciones.



FIGURA N° 12: Aceptar el permiso de licencia.

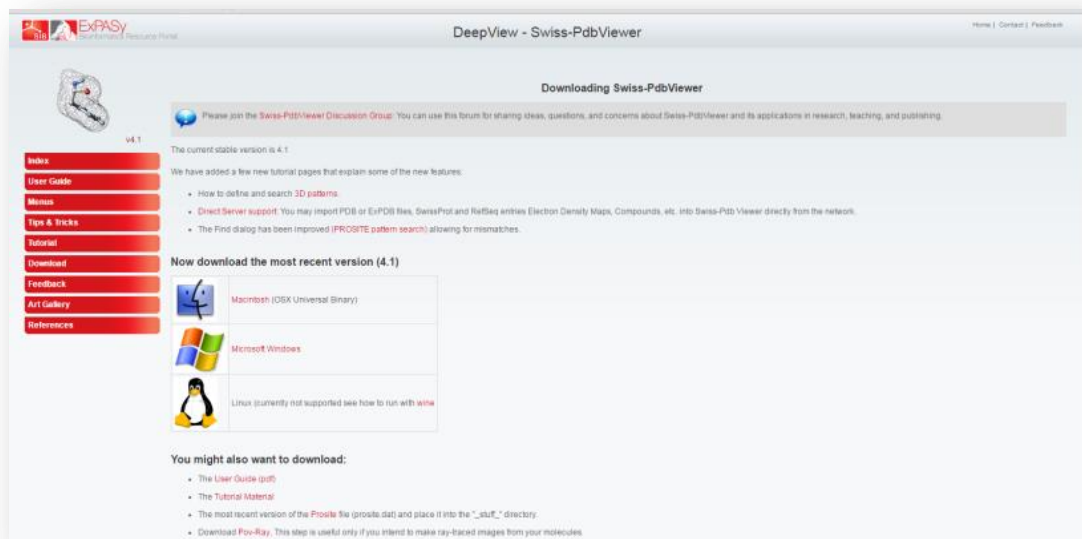


FIGURA N° 13: Elegir el sistema MICROSOFT WINDOWS.

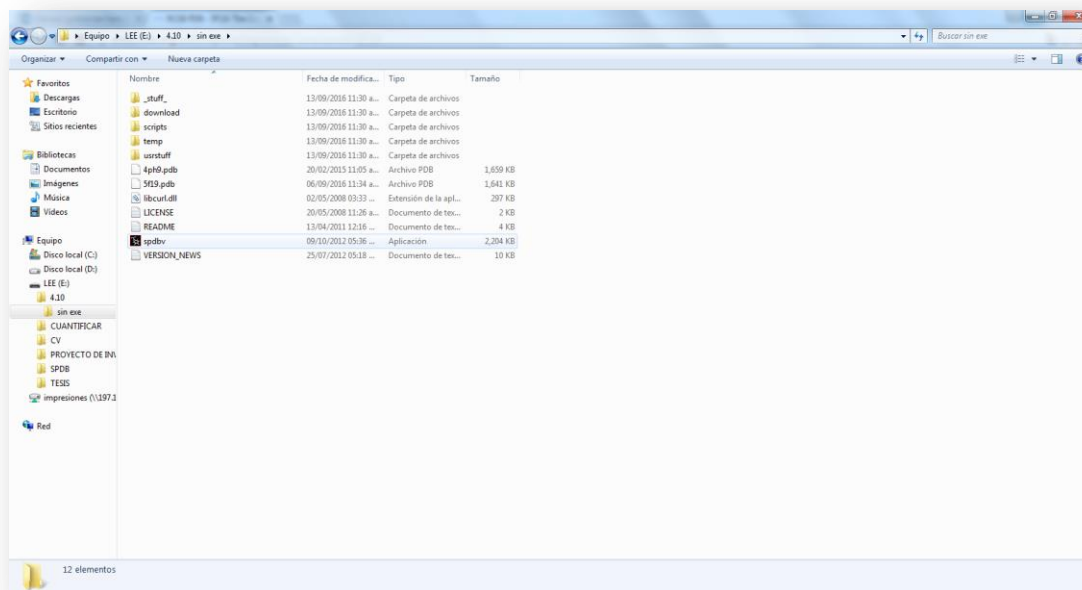


FIGURA N° 14: Abrir el programa instalado para la medición.

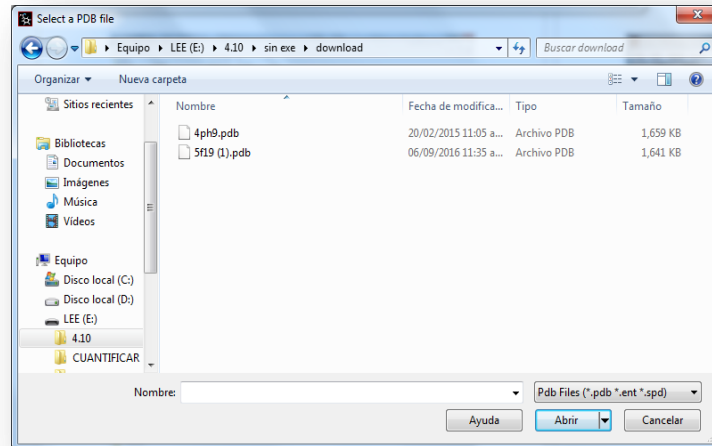
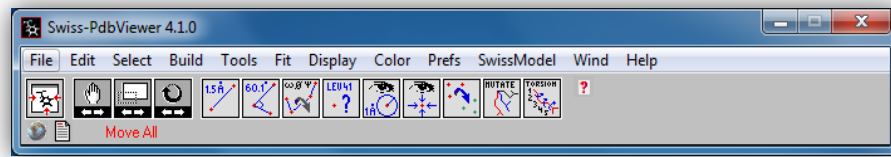


FIGURA N° 15: Apertura de la molécula a estudiar

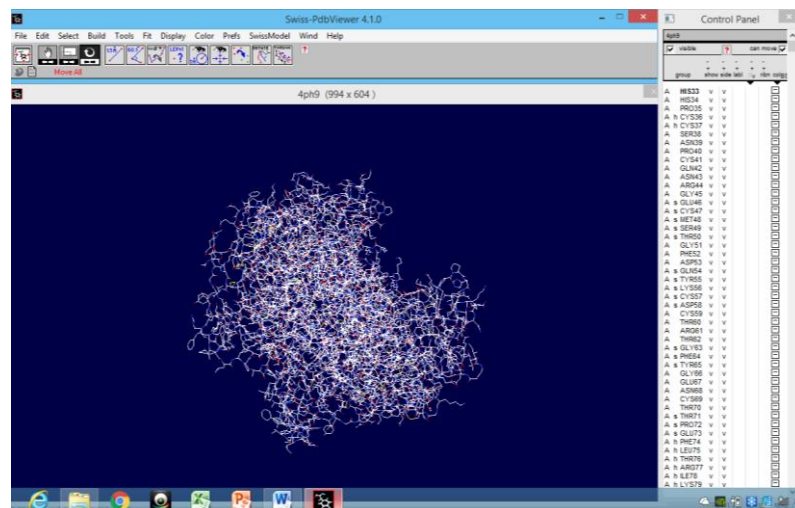


FIGURA N° 16: Apertura del panel de control

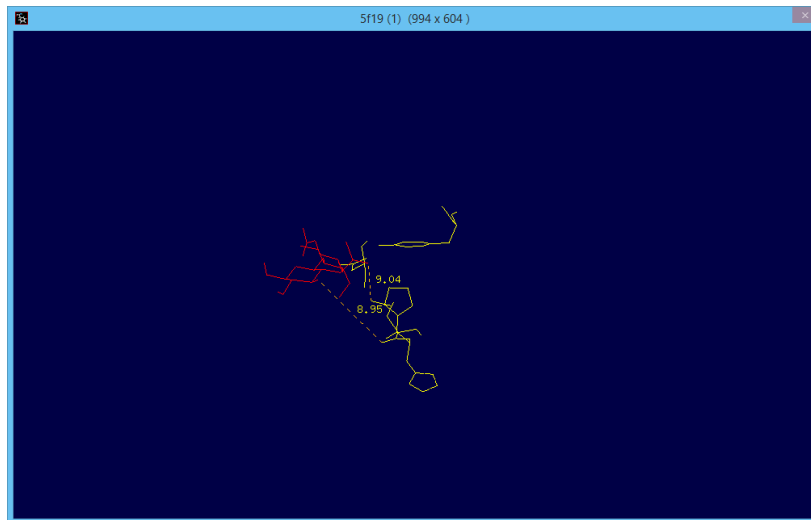


FIGURA N° 17: Medición entre los diferentes aminoácidos y el centro activo de la molécula inhibidora

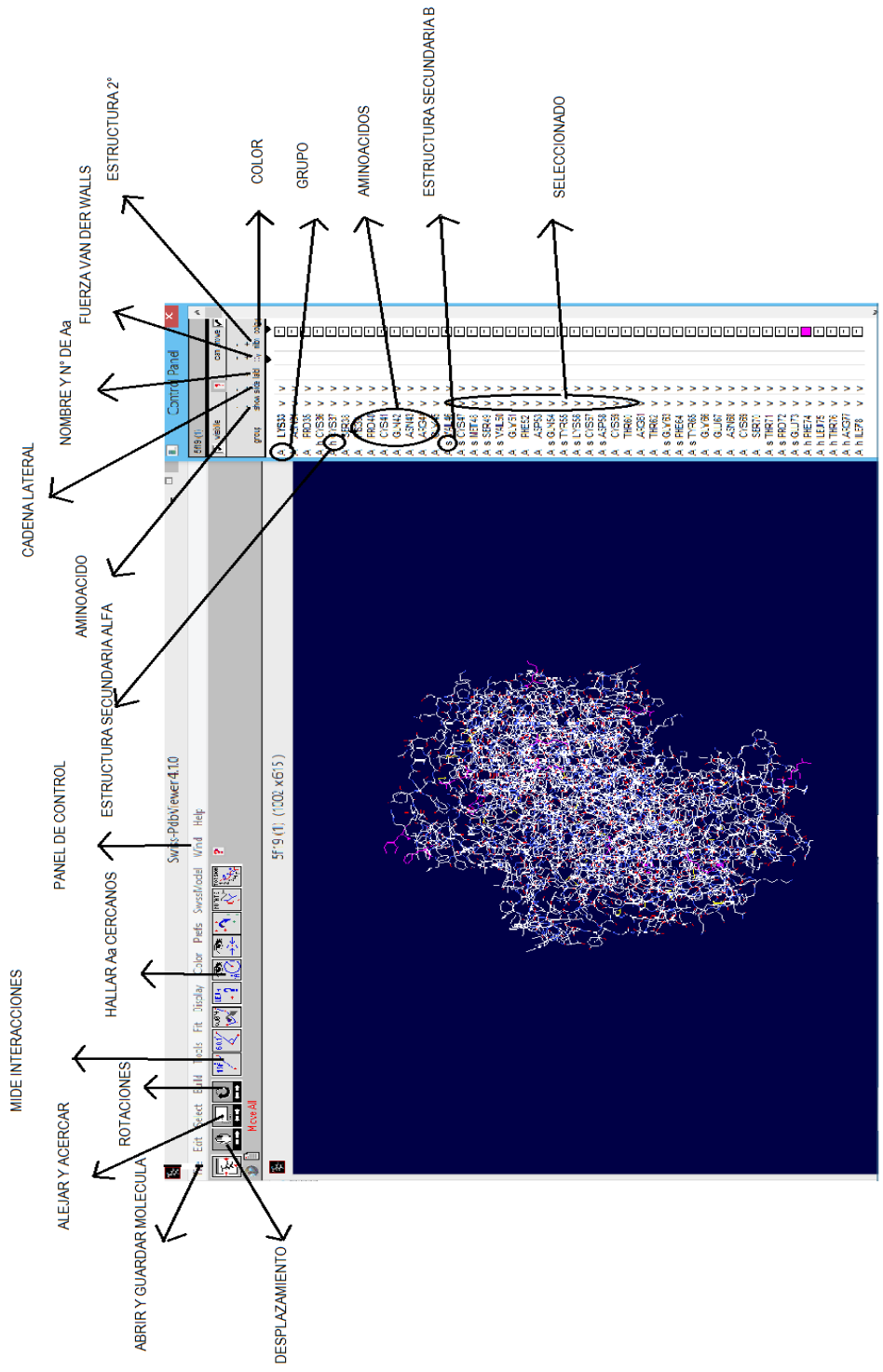


FIGURA N° 18: Partes del software