

# Quimioinformàtica i disseny d'aliments funcionals



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Des de fa uns anys, la indústria alimentària incorpora als aliments extractes d'origen natural rics en molècules bioactives amb la finalitat de convertir-los en aliments funcionals, és a dir, que tinguin propietats beneficioses per a la salut més enllà del seu valor nutricional. La tendència, però, és anar cap a l'obtenció de nutricions personalitzades que permetin generar aliments funcionals dirigits a segments concrets de població, afectats de malalties que tenen el seu origen en desordres metabòlics concrets. El grup de recerca en Nutrigenòmica de la Universitat Rovira i Virgili (URV), dirigit pel professor Lluís Arola, té com a principals objectius l'estudi de la bioactivitat de possibles nous ingredients pel disseny d'aliments funcionals i el desenvolupament i optimització de tècniques que permetin millorar aquests estudis. Una part del grup, dirigida pels Drs. Gerard Pujadas i Santi Garcia-Vallvé, utilitza eines i tècniques quimioinformàtiques per predir molècules naturals i, per tant, potencialment utilitzables com a additius en alimentació funcional; que poden presentar activitat semblant a la dels fàrmacs emprats en el tractament de malalties com ara les cardiovasculars i la diabetis.

La hipòtesi de partida de la recerca desenvolupada pel grup dirigit per Pujadas i Garcia-Vallvé és, d'una banda, el fet que "existeixen molècules d'origen natural, el consum de les quals pot tenir efectes beneficiosos sobre la salut"; i de l'altra, "que aquest efecte sobre la salut seria degut a la seva interacció no covalent i específica amb determinades proteïnes en les què provocarien una modulació en la seva activitat metabòlica, activant-les o inhibint-les", explica Pujadas.

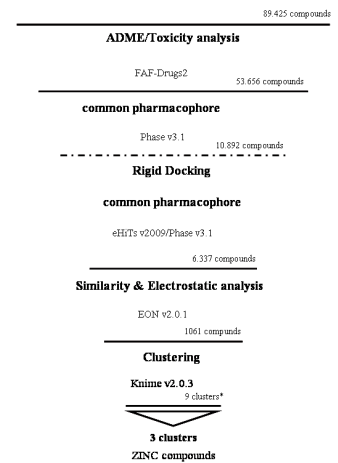
"Una diferència important vers els fàrmacs –afegeix Garcia-Vallvé– és que no és senzill aconseguir concentracions de les molècules bioactives en els extractes naturals en una quantitat prou elevada com per a ser utilitzades en aliments, sense que això encareixi significativament el preu final del producte, fent-lo inviable comercialment". Pertant, això implica que les dianes vers les quals es cerquen molècules naturals bioactives han de controlar punts clau del desenvolupament de les malalties que es volen prevenir. En aquest sentit, i tenint en compte que el grup està interessat en la prevenció de la diabetis i les malalties cardiovasculars, les dianes seleccionades són els enzims IKK-2, 11b-HSD1, claus en les malalties cardiovasculars; i l'enzim DPPiV i el receptor nuclear PPAR- $\gamma$ , claus en la diabetis.

"Una altra dificultat afegida a la nostra recerca –afirma Pujadas– és la man-

ca de bases de dades de compostos naturals que, a part de les seves estructures químiques, recullin altres característiques que per a nosaltres són importants, com ara els éssers vius dels quals es poden obtenir, essencial per avaluar la viabilitat comercial dels resultats; i la possible disponibilitat comercial de les molècules pures, primordial per a comprovar *in vitro* la bioactivitat de les molècules". Actualment, el grup de Pujadas i Garcia-Vallvé està elaborant, en col·laboració amb el Centre Tecnològic en Nutrició i Salut ([www.ctns.cat](http://www.ctns.cat)), una base de dades de molècules naturals que tindrà les característiques esmentades. Mentrestant, els investigadors de la URV han emprat per als seus estudis les gairebé 90.000 molècules naturals (i derivats d'aquestes) disponibles en la base de dades pública ZINC ([http://wiki.compbio.ucsf.edu/wiki/index.php/Natural\\_products\\_database](http://wiki.compbio.ucsf.edu/wiki/index.php/Natural_products_database)).

L'estratègia de cribatge virtual utilitzada per tal de trobar compostos naturals bioactius és, a grans trets, la mateixa per a les quatre dianes esmentades i consisteix inicialment, tal i com comenta Pujadas, en "l'eliminació d'aquelles molècules que són potencialment tòxiques i que presenten propietats que no garanteixen la seva correcta absorció, distribució, metabolització i excreció (filtre ADMET), mitjançant el programa FAF-Drugs2 ([www.vls3d.com/programs.html](http://www.vls3d.com/programs.html)). El següent pas consisteix en la genera-

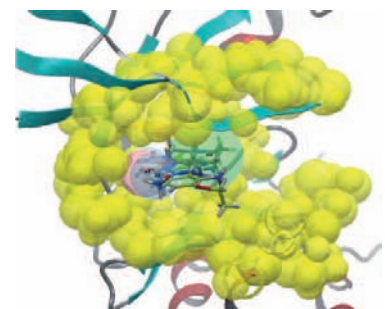
Esquema general del cribatge virtual



Model per homologia d'IKK-2



Farmacòfor utilitzat durant el cribatge virtual d'inhibidors d'IKK-2



ció de conformacions per a totes les molècules que han superat el filtre ADMET, a través del programa ConfGen, d'Schrödinger. En paral·lel s'utilitza, també d'Schrödinger, el programa Phase per analitzar les estructures dels complexos experimentals entre les dianes d'interès i els seus fàrmacs i determinar quines són les interaccions intermoleculares responsables de l'activitat de cada fàrmac

vers la seva corresponent diana”. Com a resultat, afirma l’investigador, “s’obté un farmacòfor (i.e. disposició en l’espai de grups funcionals del lligand que són imprescindibles per a la interacció intermolecular entre fàrmac i diana) que, normalment, es completa amb volums d’exclusió. Aquests serveixen per simular quin és l’espai que un lligand no pot ocupar perquè col·lisionaria estèrica amb els residus del lloc d’unió”.

“Si es disposa de diferents complexos entre la diana d’interès i diferents fàrmacs, es poden comparar els diferents farmacòfors i determinar si hi ha grups funcionals que són imprescindibles per a la bioactivitat del fàrmac”, comenta Garcia-Vallvé. “Posteriorment, –afegeix– s’utilitza Phase per examinar quines de les conformacions generades amb ConfGen compleixen el farmacòfor. Totes les molècules que tenen almenys una conformació que compleix el farmacòfor passen a la següent etapa del cribatge virtual. Aquesta tercera etapa utilitza el programa eHiTS, de SimBioSys, per predir quines serien les possibles poses (i.e. conformacions en una determinada orientació) de cada lligand dins del lloc d’unió a la diana”.

“Seguidament, aquestes poses són filtrades pel mateix farmacòfor que s’havia utilitzat en la segona etapa del cribatge. Ara, però, no es permet que les molècules variïn la seva orientació relativa vers la diana. Les poses que superen aquesta etapa del cribatge virtual tenen dues particularitats. Per una banda, són compatibles amb l’estructura del lloc d’unió a lligand en la diana; i per l’altra, compleixen el farmacòfor. A continuació, s’aplica el programa EON, d’OpenEye, per comparar el perfil electrostàtic i el volum (i.e. shape)

dels fàrmacs co-cristal·litzats amb la diana de treball i el de les poses dels compostos naturals que han superat l’etapa anterior. Sols les molècules naturals que presentin un nivell de semblança significativa respecte a les poses experimentals dels fàrmacs, superen aquesta etapa”, explica Pujadas.

“Finalment, es mesclen fàrmacs que actuen sobre la diana de treball [que poden obtenir-se, per exemple, de la BindingDB ([www.bindingdb.org](http://www.bindingdb.org))] amb les molècules naturals que han superat tot el cribatge virtual i s’agrupen en funció del

## Aquest grup treballa en la prevenció de la diabetis i les malalties cardiovasculars

seu grau de semblança amb el programa Canvas, d’Schrödinger. Això facilita la selecció de molècules en les quals es comprovarà *in vitro* el nivell d’encert del cribatge virtual perquè permet triar molècules naturals que presenten un grau molt petit de semblança, tant amb els fàrmacs, com entre elles”, comenta Garcia-Vallvé.

Els resultats experimentals obtinguts en la cerca d’inhibidors naturals d’IKK-2 i d’agonistes parcials i totals de PPAR- $\gamma$  permeten concloure que l’estratègia emprada és correcta i que, per tant, pot ser aplicada tant amb altres dianes com amb noves quimioteques de molècules d’origen natural. ■

<http://nutrigenomica.urv.cat>



Membres de l’equip de recerca involucrats en aquests estudis. D’esquerra a dreta: Santi Garcia-Vallvé, Laura Guasch, Esther Sala, Gerard Pujadas i Miquel Mulero.

## Noves tecnologies en CATALÀ!

### Aliments funcionals i nutricèutics

L’aparició, ja fa uns quants anys, dels aliments funcionals en l’àmbit de la indústria alimentària va venir acompanyada d’una certa confusió terminològica referida tant a la noció com a la denominació mateixa d’aquest terme. Així, al costat del concepte d’**aliment funcional** (*functional food*, en anglès), també sorgien altres termes en anglès, com ara *nutriceutical*, *nutraceutical*, *pharmafood* o *designer food*, entre altres, amb el mateix sentit o amb un sentit molt semblant.

El Consell Supervisor del TERM-CAT va aprovar la denominació catalana **aliment funcional** per a fer referència a aquells aliments en estat natural o modificat als quals, a banda de les seves funcions nutritives essencials, s’atribueix un efecte beneficiós per a l’organisme o de prevenció de determinades malalties cròniques, perquè té dosis significatives de certes substàncies –en aquest cas naturals, no obtingudes per síntesi– considerades beneficioses (fitosterols, fibra, bacteris com ara el *Bifidobacterium*, el *Lactobacillus acidophilus*, etc.)

Aquestes mateixes substàncies beneficioses dels aliments funcionals són les que s’usen per a fabricar un altre tipus de productes: els **productes nutricèutics**. Un **nutricèutic** (*nutraceutical* o *nutriceutical*, en anglès; *nutraceutique* o *nutriceutique*, en francès; *nutracéutico*, en castellà) és un producte elaborat a partir de substàncies naturals pròpies dels aliments, que es presenta sota una forma farmacèutica determinada (comprimet, xarop, pòlvors, etc.). Un exemple de producte nutricèutic serien els comprimets basats en les propietats de l’all. Es tracta d’una denominació formada per adjectiu dels segments *nutri-*, de nutrició, i *-cèutic*, de farmacèutic.

 **termcat**  
centre de terminologia

[www.termcat.cat](http://www.termcat.cat)