

INTERACCIÓN DEL RECEPTOR ERB CON TIBOLONA PARA EL TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO

Diego Buitrago¹, Lina Camacho¹, Sebastián Guzmán¹, Lady Mayorquin¹,
Nathalie Moreno¹, Kelly Triana¹

¹Departamento de nutrición y bioquímica, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia

Resumen

Los receptores de estrógenos (ER) ,son miembros de una superfamilia de receptores nucleares de esteroides, que regulan algunos procesos biológicos como el crecimiento y la diferenciación celular ,cada receptor de estrógenos es transcrito por genes diferentes así como los lugares que están presentes en el cuerpo. Debido a la capacidad estrogénica y a la unión selectiva de la tibolona al receptor de ER β , se ha elegido este ligando para predecir la interacción de la tibolona con el receptor Er β , y sus posibles efectos sobre el fotoenvejecimiento. Se realizó un acoplamiento para evaluar las posibles interacciones entre nuestra molécula y el ligando. Los posibles sitios de unión con el receptor se predijeron con el servidor I-TASSER mostrando el sitio de unión específico entre el ligando que es la tibolona y la molécula del receptor Er β , la unión se realiza dos acoplamientos., el oxígeno y el ácido glutámico. De acuerdo a la información y a los resultados encontrados se puede tener una base de la posible relación que existen entre interacción del receptor ER β con tibolona y ampliamente con sus productos metabólicos como base de futuros proyectos para contrarrestar los efectos del envejecimiento o posibles tratamientos a este mismo.

Palabras claves: receptor de estrógenos β (Er β), 3 α hidroxil – tibolona, Docking, sitios activos, estructura cristalográfica, fotoenvejecimiento

Abstract

Os receptores de estrogênio (ER) , são membros de uma superfamília de receptores nucleares esteróides , que regulam alguns processos biológicos como o crescimento e diferenciação de células , cada receptor de estrogênio é transcrito a partir de diferentes genes e os locais que estão presentes no corpo. Porque estrogênio capacitiy ea capacidade de ligação seletiva da tibolona com receptor RpE , o ligante foi escolhido para prever a interação da tibolona com receptor ErP , e seus efeitos potenciais sobre o fotoenvelhecimento . o acoplamento foi realizado para avaliar possíveis interações entre a nossa ea molécula ligante . Sítios de ligação possíveis foram previstos com o receptor usando Hamburgo rrever , mostrando sítio de ligação específica entre o ligante é a tibolona e molécula receptora ErP , os twinks onde pré-formadas pelo oxigênio e as moléculas de ácido glutâmico . Graças à informação e os resultados podem ser a base de uma possível relação entre interação receptor RpE com tibolona e seus produtos metabólicos amplamente como um dos pilares de projetos futuros para neutralizar os efeitos de tratamentos de envelhecimento ou possíveis para o mesmo.

Abstract

The estrogen receptors (ER), are members of a superfamily of nuclear steroid receptors , which regulate some biological processes such as cell growth and differentiation, each receptor estrogen is transcribed from different genes and the places that are present in the body.

Because capacitiy estrogen and the selective binding capacity of tibolone with ER β receptor, the ligand was chosen to predict the interaction of tibolone with Er β receptor, and their potential effects on photoaging. the Coupling was performed to evaluate possible interactions between our and the ligand molecule . Possible binding sites were predicted with the receiver using Hamburg rrever, showing specific binding site between the ligand is tibolone and Er β receptor molecule ,the twinks where preformed by the Oxygen and the glutamic acid molecules. Thanks to the information and results can be the basis of the possible relationship between ER β receptor interaction with tibolone and its metabolic products widely as a mainstay by future projects to counteract the effects of aging or possible treatments to the same .

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la piel está asociado con un aumento de la fragilidad de la misma y la cicatrización de heridas comprometidas. La exposición de la piel a los rayos UV a largo plazo podría ser responsable de daños y fotoenvejecimiento, el cual se caracteriza por la presentación de arrugas, sequedad, laxitud y pigmentación moderada. El proceso de fotoenvejecimiento involucra tres tipos de células: queratocitos, fibroblastos y neutrófilos infiltrantes (Rittie *et al.*, 2008). Los queratocitos muestran un aumento de la activación de factores de transcripción, de la proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear κ B (NF- κ B), produciendo una alta expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y de citocinas proinflamatorias. Las citocinas activan los fibroblastos dérmicos que segregan MMPs que dañan el componente de colágeno de la matriz extracelular dérmica, mientras que los neutrófilos secretan elastasas las cuales son responsables de la degradación de la elastina componente de la matriz extracelular de la dermis; la acumulación de estos componentes parcialmente degradados es la causante de la generación de arrugas y otros efectos del fotoenvejecimiento (Chang *et al.*, 2010).

En el tratamiento del envejecimiento, se han implementado algunos medicamentos (tretionina) y procedimientos como el dióxido de carbono para el rejuvenecimiento con láser, los cuales estimulan la producción de colágeno para mejorar la resistencia y la elasticidad de la piel (Rittie *et al.*, 2008). Por otro lado se han estudiado los receptores de estrógenos (ER) los cuales son miembros de una superfamilia de receptores nucleares de esteroides, que regulan algunos procesos biológicos como el crecimiento y la diferenciación celular; existen dos tipos de ER, los ER α y ER β (Giorgi *et al.*, 2012). El receptor ER β tiene una amplia distribución en los tejidos de todo el cuerpo, incluyendo el epitelio de la próstata, el pulmón y los ovarios, donde está involucrado en procesos de diferenciación celular y organización de la matriz extracelular (Morani *et al.*, 2008). El ER β tiene función estrogénica sobre enfermedades como la artritis reumatoidea y la inflamación del intestino (Leventhal *et al.*, 2006), así como en el mantenimiento de la piel (Thornton *et al.*, 2003). Sin embargo, la interacción del ER β con diferentes ligandos, puede ser una alternativa para el tratamiento del envejecimiento, debido a que la activación del receptor produciría un aumento en el grosor de la piel, aumentaría el contenido de colágeno y la

capacidad de retención de agua de la piel, lo cual reduciría el envejecimiento (Chang *et al.*, 2010).

Se ha elegido el receptor de ER β para predecir su interacción con la tibolona, debido a su capacidad estrogénica y a la unión selectiva con ésta última (Kloosterboere, 2011) y estudiar sus posibles efectos sobre el fotoenvejecimiento. La tibolona es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestagénicas (Krejovi *et al.*, 2012), la cual, tras su administración oral, se metaboliza en tres componentes activos que son: 3- α -hidroxi-tibolona, 3- β -hidroxi-tibolona, -4-tibolona, aunque son los agentes 3-hidroxi-tibolona los que tienen capacidad estrogénica, siendo la isoforma α un componente estrogénico más selectivo que la isoforma β . Los tejidos están expuestos principalmente a los metabolitos estrogénicos sobretodo en su forma sulfatada inactiva. La actividad sulfatasa y sulfotransferasa del tejido convierten estas formas inactivas a activas y sulfatadas, lo cual determinará la exposición de los tejidos a la estimulación estrogénica (Campisi & Marengo, 2007).

La capacidad estrogénica de la tibolona ha sido estudiada principalmente en términos de su relación con trastornos óseos, como el desequilibrio y la osteoporosis, así como su influencia sobre el tratamiento de la profilaxis y de los síntomas del climaterio (Kloosterboere 2011), mientras que su participación en el fotoenvejecimiento y la interacción de esta con el receptor ER β es poco conocida. Por esta razón, el objetivo principal de este artículo fue evaluar la interacción entre el receptor ER β y la tibolona a través de programas de software simuladores.

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Secuencia de aminoácidos

Para hallar la secuencia de aminoácidos del receptor de estrógenos β (Er β) se realizó en UniProt data base con el número de entrada AAC05985.1, obteniendo dicha secuencia; (Bairoch *et al.*, 1997; Sierra *et al.*, 2012).

2.2 Descripción de las propiedades químicas del ligando:

A través de la búsqueda en la base de datos de Pubchem Compound, se describieron las propiedades físicas que posee este ligando.

2.3 Dominios Conservados

Con la secuencia de aminoácidos anteriormente descrita, se realizó un BLAST, para evaluar las secuencias conservadas. Esto sirvió como base para la detección de los dominios conservados del receptor de estrógenos β .

2.4 Predicción de sitios de unión:

Los posibles sitios de unión del receptor diana fueron evaluados a través del servidor I-TASSER; el cual, permitió predecir cuales eran los sitios de unión del receptor y además cual sería la estructura de la proteína entera

2.5 Acoplamiento (docking)

El docking es un procedimiento que pronostica la conformación seleccionada de una molécula, al tener un punto de unión con otra molécula, con el fin de obtener un compuesto de naturaleza estable, en este caso se realizó el proceso del docking en el neuro esteroide tibolona (figura1) usando el programa hex protein server donde se corrió en el tipo de correlación (correlation type) de única forma (shape only), artefacto de cálculo (calculation device) GPU y orden de búsqueda (search order) 25 (figura 4)

RESULTADOS

3.1 Secuencia de aminoácidos

```
>sp|Q92731|ESR2_HUMAN Estrogen receptor beta OS=Homo sapiens GN=ESR2 PE=1
SV=2
MDIKNSPSSLNSPSSYNCSQSILPLEHGSIIYIPSSYVDSHHEY PAMTFYSPAVMNYSIPS
NVTNLEGGPGRQTTPNVLWPTPGHLSPLVVHRQLSHLYAEPQKSPWCEARSLEHTLPVN
RETLKRKVSGNRCASPVTGPGSKRDAHFCVCSDYASGYHYGVWSCEGCKAFFKRSIQGH
NDYICPATNQCTIDKNRRKSCQACRLRKCYEVMVKCGSRRERCGYRLVRRQRSADQLH
CAGKAKRSGGHAPRVRELLLDALSPEQLVLTLLAEPPHVLISRPSAPFTEASMMMSLTK
LADKELVHMISWAKKIPGFVELSLFDQVRLLESCWMEVLMMLMGLMWRSIDHPGKLIFAPDL
VLDRDEGKCVEGILEIFDMLLATTSRFRELKLOHKEYLCVKAMILLNSSMYPLVTATODA
DSSRKL AHLLNAVTDALVWVIAKSGISSQQOSMRLANLLMLLSHVRHASNKGMEHLLNMK
CKNVVPVYDLLLEMLNAHVLRGCKSSITGSECS PAEDSKSKEGSQNPOSQ
```

Figura 1. Secuencia de aminoácidos del receptor de estrógeno β en humanos, descrito en la base de datos de Uniprot.

3.2 Descripción de las propiedades químicas del ligando

Propiedad	Descripción
Peso Molecular	314.4617 [g/mol]
Formula Molecular	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Donador de H	2
Aceptor de H	2

Tabla N° 1. Descripción básica de las principales características del ligando. Conocer las propiedades químicas de la 3- α -hidroxi-tibolona, permite evaluar las características que esta puede tener en el momento del acoplamiento.

3.3 Dominios Conservados

Según lo reportado en la literatura; al evaluar los dominios conservados de nuestro receptor, tiene tres dominios conservados; entre los cuales están el dominio de unión al ligando, el dominio de unión de DNA a receptores nucleares y el dominio Eukarya.

Cada uno de estos dominios posee características que propias de estos; el dominio de unión al ligando, es activado por la hormona 17 β – estradiol, además de poseer una hélice de DNA central conservado (DBD) con un C- terminal (LBD) al final de esta. El otro dominio es el de unión de DNA a receptores nucleares el cual está compuesto por dos dedos de zinc de tipo C4. Cada de zinc tiene un grupo con 4 residuos de Cisteína. Los receptores nucleares pertenecen a una familia de reguladores de la transcripción activados por ligando, regulando diversas funciones fisiológicas. Además de eso comparten una estructura común con el DBD y LBD. La mayoría de los receptores nucleares se une como homodímeros o heterodímeros a sus sitios diana.

El receptor de estrógenos Beta, es un dominio que pertenece a los eucariotas, con aproximadamente 110 aminoácidos de longitud. También una secuencia motivo conservada IPS. Los residuos que han sido completamente conservados son los Y y W que pueden ser funcionalmente importantes. ER beta tiene una respuesta parecida al de su homólogo Alfa, los cuales se activan en presencia de estrógeno.

3.4 Predicción de los sitios de unión

El receptor ER β al interactuar con la 3 α hidroxi – tibolona, que se encuentra en el centro del sitio, pero esta no interactúa con el sitio activo por medio de puentes de hidrógeno o interacciones polares, la interacción resulta afectiva y hace que el

receptor genere actividad es mediante las dos uniones que hace la tibolona con dos moléculas de ácido glutámico(fig. 3)

Docking Molecular

DISCUSIÓN

La predicción de la estructura de la proteína unida al ligando (tibolona); fue pronosticada con la ayuda de diversas herramientas bioinformáticas, arrojando un modelo confiable de interacción entre la tibolona y el sitio activo del receptor de estrógenos β ; permitiendo describir algunas características básicas y esenciales de esta molécula y del acoplamiento con el ligando tibolona.

Los resultados obtenidos para esta molécula (figura 2), se complementaron con los resultados obtenidos en PROSITE, los cuales permitieron reconocer los dominios conservados de esta, descritos por Borden (1998).

Según los resultados de I-Tasser, se predijeron diez posibles sitios activos donde se puede unir el receptor ER β con la tibolona, cada sitio activo presenta un puntaje CS que determina el porcentaje de confianza del sitio activo predicho, sin embargo ninguno de estos valores sobrepasa los 0,40 puntos, siendo así un puntaje muy bajo si queremos conocer cuál es el sitio activo donde podría unirse la tibolona con el receptor, esto puede deberse a que la tibolona no tiene tanta afinidad por el receptor de estrógeno β , sino por el receptor de estrógeno α (Escande *et al.*, 2009).

Los mismos autores reportaron que la tibolona tiene diferentes acciones en diferentes receptores como en receptores de estrógeno α y receptores de estrógeno β , esto es debido a la capacidad que tiene la tibolona de transformarse en diferentes metabolitos (Escande *et al.*, 2009) , esta puede ser una razón por la cual se encuentran diez sitios activos en el receptor β , según los resultados de I-Tasser, siendo para cada composición de la tibolona un complejo distinto de ligando-receptor.

los metabolitos de la tibolona, son hidroxiantagonistas y la cinética de su producción no se da en iguales cantidades, los niveles de 3 - OH - tibolona son 3 veces más altos si se les compara con los otros productos del metabolismo, es el metabolito que más se genera cuando se metaboliza este neuroesteroide si se le compara con la producción de otros metabolitos de la tibolona (Escande *et al.*, 2009).

La actividad estrogénica de la tibolona reside directamente de sus metabolitos, pero a su vez su activación es dependiente del citocromo de la aromatasa y su poder de aromatización, ya que existe una directa relación con las concentraciones activadas de tibolona con este citocromo, esto está supeditado de manera antagónica con la testosterona, ya que esta inhibe la aromatasa importante para la activación de la tibolona (Stoffel *et al.*, 2001).

Se debe evidenciar que la tibolona al carecer de grupo hidroxilo en sus radicales, su afinidad relativa es a fin con los receptores de estrógeno α y receptores de estrógeno β , si se compara con sus metabolitos, mientras que sus metabolitos por poseer estos grupos hidroxilo sí generan mayores sitios de unión con los diferentes receptores, cada metabolito es ampliamente específico para los receptores de estrógenos, estos a su vez están producidos por diferentes genes y son expresados en diferentes órganos del cuerpo, el $ER\beta$ es expresado en su mayoría en tejidos óseo, endotelial, urogenital, pulmonal y en el ovario mientras que el $ER\alpha$ se expresa únicamente en los tejidos reproductivos femeninos (Escande *et al.*, 2009; Noriega *et al.*, 2008).

Aunque los metabolitos beta y alfa generan sitios de unión con los receptores de estrógenos, el tercer metabolito que se produce que es el isómero $\Delta 4$, se une a los receptores de andrógenos que a su vez son antagónicos de los receptores de estrógenos (Noriega *et al.*, 2008; Escande *et al.*, 2009).

El receptor $ER\beta$ al interactuar con la tibolona (fig 4), se espera que las moléculas de agua participen en la unión del ligando se evidencia por el hecho de que muchos complejos de proteína / ligando contienen puentes de hidrogeno estructurados que se encuentran implicados en el acoplamiento proteína – ligando, ya que los puentes de hidrogeno estabilizan interfaces de proteína / ligando al proporcionar interacciones indirectas entre la proteína y el ligando mediante la formación de enlaces de hidrógeno con sitios específicos del ligando. ((Sharkhel *et al.*, 2004; Lemmon *et al.*, 2013).

Del mismo modo los enlaces hidrófobos pueden generar desolvatación del receptor de la proteína implicando mejoras en la dinámica molecular basada en predicciones afinidad de unión cuando se forma puentes de hidrogeno (Deng *et al.*, 2008). pero en el caso del acoplamiento del receptor $ER\beta$ se observa que no se presentan ni interacciones hidrófobas, enlaces disulfuro o puentes de hidrogeno en el sitio activo.

la interacción resulta afectiva, generando actividad por parte del receptor es mediante las dos uniones que realiza la tibolona con dos moléculas de ácido glutámico. El ácido glutámico es un aminoácido con cadenas laterales que contienen un grupo funcional de ácido carboxílico. Estos grupos llevan una carga negativa completa en prácticamente todos los sistemas biológicos. Esta carga y el gran potencial de unión a hidrógeno del grupo COOH permiten al ácido glutámico participar en una amplia variedad de interacciones moleculares, particularmente con elementos cargados positivamente tales como iones metálicos. Presenta una cadena lateral más larga por un grupo metileno (Rajib et al., 2008).

Se ha identificado que el ácido glutámico forma parte de un coregulador del receptor de estrógeno (ER) denominado PELP1 (Vadlamudi et al., 2008). Cuando se encuentra sobre expresado genera una desregulación en los tumores. Porque PELP1 promueve el crecimiento tumoral mediante la promoción de la síntesis de estrógeno y aumento de la expresión de la aromatasa. (Nair et al., 2008). Por lo tanto la interacción de receptor $ER\beta$ con la tibolona genera una síntesis de estrógeno y aumento de la expresión de la aromatasa, generando efectos eficaces en trastornos óseos, osteoporosis, síntomas del climaterio y fotoenvejecimiento (Kloosterboere 2011).

CONCLUSIONES

Se determina que el sitio de unión específico entre el ligando que es la tibolona y la molécula del receptor $Er\beta$, se da por dos uniones de moléculas de oxígeno tanto del ácido glutámico, gracias a la información y a los resultados encontrados acerca del acoplamiento receptor- ligando, se podría aplicar en un futuro para realizar varios algoritmos de acoplamiento proteína-ligando, debido a que este tipo de interacciones se están transformando en un importante núcleo de investigación en la biología de sistemas, el análisis desarrollado en el presente artículo él será gran valor para proporcionar una visión física de este tipo de interacciones.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la profesora Janneth González por su colaboración en todo el proceso, al Departamento de Nutrición y Bioquímica de la Pontificia Universidad Javeriana por el soporte académico e infraestructura en la realización de este trabajo.

CONFLICTOS DE INTERES

No existen conflictos de interés en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Borden K L(1998) RING fingers and B-boxes: zinc-binding protein-protein interaction domains. *Biochem. Cell Biol* 76:351-358
2. Campisi R & Marengo F(2009) Cardiovascular Effects of Tibolone: A Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator. *Cardiovascular Drug Reviews* 25 :132-145.
3. Chang k, Wang Y, Oh I, Jenkins S, Freedman L,Thompson I, Chung J, Nagpal S (2010) Estrogen receptor B is a novel therapeutic target for photoaging. *Molecular Pharmacology*. 77:744-75.
4. Escande, A. Servant, N. Cavailles, V. Balaguer, P. Maudelonde, T. Kloosterboer, H. (2009) Regulation of activities of steroid hormone receptors by tibolone and its primary metabolites. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 116: 8-14.
5. Giogi V, Gori A, Gandini S, Papi f, Grazzini M,Rossari S, Simoni A, Maio V, Massi D(2013) Oestrogen receptor beta and melanona: a comparative study. *British journal of dermatology* 168:513-519
6. Joosten R, Beek T,Krieger E (2011) A series of PDB related databases for everyday needs. *Nucleic Acids Research* 39: 1-8
7. Kloosterboer J (2011)Historical milestones in the development of tibolone (Livial ®). *climacteric* 14:609–621.
8. Krejovic S, Zivanovic A, Zivanovic S,Markovic R (2012)Effects of tibolone on markers of bone metabolicactivity in postmenopausal women. *J med Biochem* 31:121-125
9. Leventhal L, Brandt M, Cummons T,Piesla M, Rogers K, H Harris (2006) An estrogen receptor- β agonist is active in models of inflammatory and chemical-induced pain. *European Journal of Pharmacology* 553: 146–148.
10. Maran A, Shogren K, Zhang M, Yaszemski M J, Hefferan T E, Spelsberg TC, Kloosterboer H J, Turner RT.(2006) Effects of stable transfection of human fetal osteoblast cells with estrogen receptor-alpha on regulation of gene expression by tibolone. *Bone* ,39(3) 523 – 529.

11. .Morani A, Warner M, Gustafsson J(2008) Biological functions and clinical implications of oestrogen receptors alfa and beta in epithelial tissues. *Journal of internal medicine* 264: 128-142 .
12. Rittie L, PhD; kang S, MD; Voorhees J, MD; Fisher G, PhD (2008) Induction of Collagen by Estradiol Difference Between Sun-Protected and Photodamaged Human Skin In Vivo. *Arch dermatol* 9: 1-12.
13. Sabogal A, Barreto G, Ramirez D, González J, Barreto V, Morales L, González J(2014) Computational of interaction among sea Anemones Neurotoxins and Kv. 1.3 Channel. *Bioinformatics and Biology insights* 8: 73-81.
14. Sierra O, Gonzalez J, Capani F, Barreto G (2011) In silico docking reveals possible Riluzole binding sites on Nav1.6 sodium channel: Implications for amyotrophic lateral sclerosis therapy. *Journal of Theoretical Biology* 315: 53–63.
15. Stoffel-Wagner B (2001) Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 145: 669–679.
16. Thornton M, Taylor A, Mulligan K, Al-Azzawi F, Lyon C, O'Driscoll J, Messenger A (2003) Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. *Experimental Dermatology* 12: 181–190.
17. Sarkhel S, Desiraju GR (2004) N-HO, O-HO, and C-HO hydrogen bonds in protein-ligand complexes: strong and weak interactions in molecular recognition. *Proteins* 54: 247–259
18. Lemmon G, Meiler J (2013) Towards ligand docking including explicit interface water molecules. *PLOS One* 8: e67536.
19. Deng Y, Roux B (2008) Computation of binding free energy with molecular dynamics and grand canonical Monte Carlo simulations. *Journal of Chemical Physics* 128: 115103.
20. Vadlamudi RK, Wang RA, Mazumdar A, Kim Y, Shin J, Sahin A, Kumar R (2001) Molecular cloning and characterization of PELP1, a novel human coregulator of estrogen receptor α . *J Biol Chem* 276: 38272–38279
21. Nair SS, Guo Z, Mueller JM, Koochekpour S, Qiu Y, Tekmal RR, Schüle R, Kung HJ, Kumar R, Vadlamudi RK. (2007) Proline-, glutamic acid-, and leucine-rich protein-1/modulator of nongenomic activity of estrogen receptor

enhances androgen receptor functions through LIM-only coactivator, four-and-a-half LIM-only protein 2. *Mol Endocrinol* 21(3): 613–624.

22. Rajib Rajhans, Hareesh B. Nair, Sujit S. Nair, Valerie Cortez, Kijima Ikuko, Nameer B. Kirma, Dujin Zhou, Alan E. Holden, Darrell W Brann, Shuan Chen, Rajeshwar Rao Tekmal, and Ratna K. Vadlamudi (2008) Modulation of *in Situ* Estrogen Synthesis by Proline-, Glutamic Acid-, and Leucine-Rich Protein-1: Potential Estrogen Receptor Autocrine Signaling Loop in Breast Cancer Cells; *Mol Endocrinol*. 22(3): 649–664.

ANEXOS

For Educational Use Only

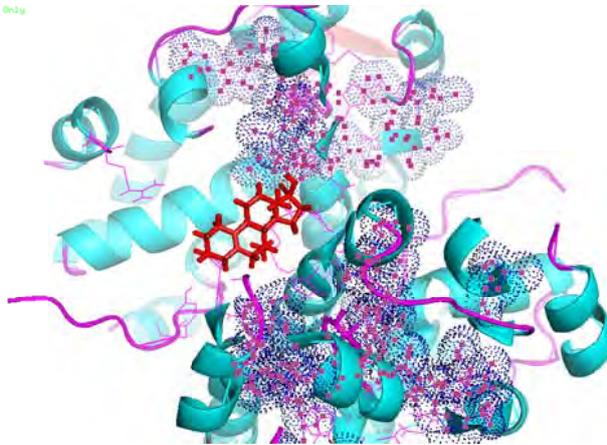


Figura 2: Receptor ER β interactuando con la 3 α hidroxi – tibulona (molécula roja) representación de sitio activo (fracción punteada azul oscuro).

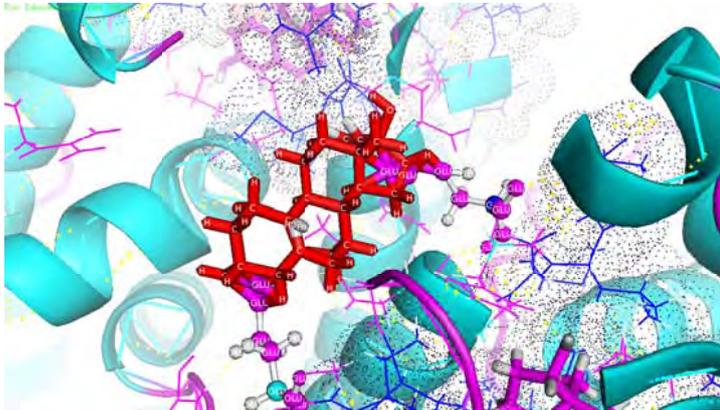


Figura 3: Se observa la interacción entre la molécula de la 3 α hidroxi – tibulona (molécula rojo) por medio de dos uniones de ácido glutámicos (molécula morada con gris), la unión se hace por medio de las moléculas de hidrogeno de la 3 α hidroxi – tibulona con la molécula de oxígeno del ácido glutámico.

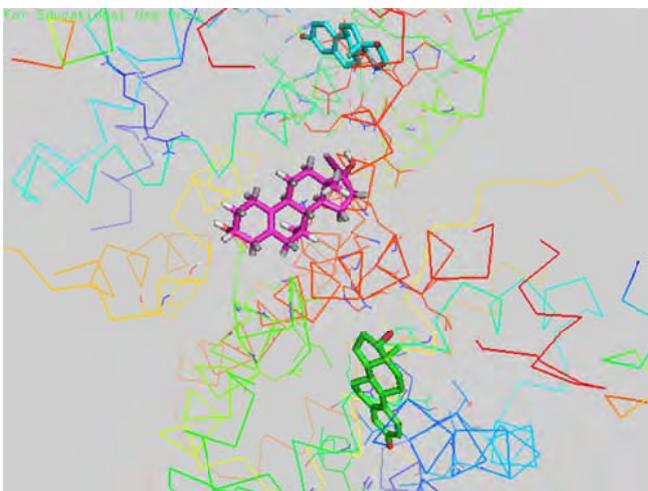


Figura 4. Imagen Estructura tridimensional de acuerdo a la molecular simulaciones de acoplamiento. Donde se puede observar la estructura de la 3 α hidroxi – tibulona de color rosa acoplada al receptor de estrógenos β

