



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Modelado molecular y docking del
cisplatino en nanopartículas mesoporosas de
administración por vía oral**

Autor: Anahit Harutyunyan

Fecha: 22/01/2020

Tutor: Antonio Luis Doadrio Villarejo

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5-11
3. OBJETIVOS.....	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12-14
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14-15
6. CONCLUSIONES.....	16-17
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

Los métodos computacionales han ido adquiriendo protagonismo en las últimas décadas en el diseño y desarrollo de fármacos permitiendo un avance rápido en la investigación y elección de *leads* o cabezas de serie.

Dentro de la química computacional, el modelado molecular es una herramienta que permite predecir de una manera efectiva la interacción más favorable existente entre un ligando y su receptor. Una de las técnicas más utilizadas es el *docking* o acoplamiento molecular, cuyo objetivo principal es la obtención del modelo de acoplamiento de energía más baja y el estudio de las principales interacciones implicadas entre ligando y receptor.

En el presente trabajo se ha hecho manejo del *docking* mediante dos programas informáticos (*Spartan'14 Parallel Suite* y *Hex8.0.0*) para predecir la conformación más favorable del cisplatino -agente alquilante utilizado como antitumoral-, así como el modelo de interacción preferente entre éste y su receptor, el MCM-41 sin funcionalizar -nanopartícula mesoporosa de sílice-.

Los resultados indican que se producen enlaces de hidrógeno e interacciones a través de fuerzas electrostáticas entre ambos, lo cual permitirá el uso del MCM-41 como transportador del cisplatino para realizar terapia antitumoral dirigida, teniendo en cuenta su estabilidad y biocompatibilidad. Esto convierte al cisplatino en una molécula mucho más selectiva y menos tóxica.

ABSTRACT

Computational methods have acquired prominence in the last decades in the design and development of drugs, making possible a fast forward in the investigation and election of *leads*.

Within the Computational Chemistry, the molecular modeling is a tool that enable the effective prediction of the most auspicious interaction between ligand and receptor. One of these techniques is the docking, which main objective is the obtainment of the complex with the lowest energy, as well as the studying of the principal interactions existent between the ligand and the receptor.

In this work were used two informatic programs (*Spartan'14 Parallel Suite* and *Hex8.0.0*) to realize the docking to predict the most favorable conformation of the Cisplatin -the ligand-, just like the preferable interaction model between this ligand and his receptor, the matrix which surface has not been functionalized -silica mesoporous nanoparticle-.

The results reveal that the interactions between them are by hydrogen bonds and by electrostatic. Thereby, matrix will be able to be used as cisplatin's transporter to realize targeted antitumor therapy, taking its stability and biocompatibility in account. This makes the cisplatin become a less toxic and more selective molecule.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. DESARROLLO DE FÁRMACOS

El desarrollo de los fármacos es un proceso complejo que comienza con la identificación de compuestos que se unen a un blanco terapéutico o que muestran actividad biológica en un ensayo de cribado. Aquellas moléculas que muestran actividad biológica se denominan *hits*. El siguiente paso es encontrar compuestos que tengan propiedades farmacéuticas atractivas, como la baja toxicidad y la posibilidad de administrarse por la vía de preferencia, que suele ser la vía oral. Estos compuestos se llaman cabezas de serie. [1]

En el diseño y desarrollo de fármacos, la mayoría de los medicamentos que están en uso clínico son el resultado de un proceso de investigación muy complejo. Por la misma razón, es necesaria la unión de esfuerzos de diferentes disciplinas científicas para descubrir y desarrollar medicamentos con efectos clínicos beneficiosos y efectos secundarios mínimos.

Aunque el descubrimiento y desarrollo de medicamentos se ha hecho durante muchos años usando únicamente métodos experimentales, se espera que el proceso se acelere gracias al uso de métodos computacionales o también llamadas *in silico*. Estos métodos permiten codificar con precisión modelos teóricos y son capaces de procesar grandes cantidades de información. Además, en muchos proyectos, la aplicación de modelos generados *in silico* contribuye a entender los mecanismos de acción de los principios activos de los medicamentos o a mejorar las propiedades de estos.

Etapas en el desarrollo de fármacos

Los métodos clásicos de desarrollo de fármacos consisten en un proceso complejo que pasa por distintas fases. Este proceso comienza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, que en algunos casos puede llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con esa enfermedad. Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Estos ensayos se hacen *in vitro* con blancos moleculares aislados de las células. Los compuestos activos se someten a varias evaluaciones experimentales que implican ensayos en líneas celulares, en animales y pruebas clínicas en humanos, respectivamente. Los compuestos que pasan satisfactoriamente por todas las etapas son aprobados para uso clínico por un agente regulatorio.

Sin embargo, la mayoría de los compuestos que muestran actividades *in vitro* con las dianas moleculares fallan las pruebas siguientes. Esto se debe frecuentemente a sus pobres propiedades farmacocinéticas y toxicidad. Es decir, además de que un compuesto es activo con los blancos moleculares deseados, también afecta a otros procesos fisiológicos y no pueden usarse en forma segura en humanos. Se estima que, de cada 9000 moléculas biológicamente activas, solo una tiene uso clínico.

A pesar de que el modelo de desarrollo de fármacos resumido anteriormente se sigue aplicando con éxito, no necesariamente es el más eficiente. Cada vez hay mayor evidencia de que un fármaco interacciona con diversos blancos moleculares. En varios casos el efecto se

debe a la interacción con múltiples dianas, lo cual da origen al concepto de polifarmacología. Esto modifica el paradigma actual de diseño de fármacos, de un diseño dirigido a una sola diana al diseño dirigido simultáneamente a múltiples blancos terapéuticos.

Todo lo mencionado anteriormente conlleva un gasto elevado de tiempo y dinero, estimándose que el desarrollo de un fármaco tiene una duración entre 10-15 años y se invierten unos 800 millones de dólares. De todo esto, lo que más tiempo conlleva son las pruebas clínicas en humanos y, en gran medida, a la gran cantidad de moléculas que fallan una o varias etapas del desarrollo de fármacos.

Así, una de las líneas de investigación actuales es encontrar alternativas a los métodos clásicos de desarrollo de fármacos de cara a minimizar tanto el tiempo como la inversión requeridos por estos. Actualmente, hay diversas estrategias experimentales y/o computacionales para identificar compuestos activos que se consideran líderes para implementar un programa de optimización. Entre ellos se encuentran la optimización de fármacos ya aprobados para su uso clínico, los ensayos biológicos sistemáticos de colecciones de compuestos, el uso de información biológica disponible o el diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC). Esta última estrategia es en la que nos apoyaremos y utilizaremos para el desarrollo de este trabajo.

2.2 DISEÑO DE FÁRMACOS ASISTIDO POR COMPUTADORA (DIFAC)

El diseño de fármacos asistido por computadora tiene como principio entender las relaciones estructura-actividad biológica o farmacológica de compuestos. Dentro del DIFAC o Química Computacional, sus objetivos pueden ser:

- Diseño o identificación de nuevos compuestos. Es decir, diseñar nuevas estructuras con efecto biológico en una categoría terapéutica deseada. Una alternativa es buscar dentro de colecciones de compuestos existentes moléculas que tengan una actividad biológica específica.
- Seleccionar candidatos. Los métodos computacionales ayudan a distinguir las moléculas sobre las cuales se deben enfocar primero las pruebas experimentales. En el presente trabajo lo que se va a realizar va a ser la selección de un transportador adecuado al fármaco de interés, que es el cisplatino.
- Optimizar líderes para mejorar las propiedades deseadas y disminuir los efectos adversos.

El DIFAC está integrado por diversas áreas de investigación que incluyen a la quimioinformática, bioinformática, modelado molecular, química teórica y visualización de datos. Cada una comprende métodos que se emplean dependiendo de las características del sistema, información experimental disponible y de los objetivos específicos del proyecto.

Así, la mayoría de las técnicas clásicas del DIFAC están centradas en las primeras etapas del desarrollo de fármacos. Hay diversos métodos que se emplean con frecuencia en la identificación de compuestos líder y su optimización.

Este trabajo se centrará en el modelado molecular, en concreto en el acoplamiento molecular automatizado, que se desarrollarán a continuación.

2.3 MODELADO MOLECULAR

Cualquier acción farmacológica tiene su inicio en la formación de un complejo entre la molécula de fármaco y su sitio receptor en una macromolécula biológica. Por tanto, la especificidad de la respuesta de un fármaco dado viene determinada en gran medida por la capacidad de los distintos receptores celulares para reconocerlo como agonista o antagonista y evocar o no una respuesta. Esta formación de complejos es un fenómeno que se da en distintos campos como la Biología, la Química, la Bioquímica, Inmunología y también la Farmacología. La diferencia en este último caso consiste en que surge como consecuencia de esa unión y su posible manipulación con fines terapéuticos. En este sentido, la Farmacología moderna persigue profundizar en el conocimiento de los pasos intermedios que separan la formación del complejo fármaco-receptor de la respuesta fisiológica o bioquímica observada. [2] De esta forma, el receptor se considera como el sitio específico de las distintas moléculas entre sus posibles ligandos, produciendo o no una interacción, lo cual conducirá a la clasificación de dichas moléculas en agonistas, agonistas parciales o antagonistas.

La síntesis de nuevos compuestos con capacidad para interactuar con receptores específicos es el objetivo prioritario de la llamada Química Farmacéutica. En los últimos años se han producido avances incalculables en distintas disciplinas que hacen más fácil el trabajo de este campo. Uno de estos avances es la Química computacional o DIFAC, mencionada anteriormente.

La Química computacional integra los conceptos básicos especializados de la Química para la solución de problemas por medio de representaciones gráficas que tratan de explicar los sucesos estudiados. Dentro de la Química computacional se encuentra el modelado molecular, que se trata de una herramienta que permite interpretar de manera racional el proceso de interacción molécula-receptor, y proporciona datos fiables que permiten predecir el comportamiento del sistema. De esta forma, puede definirse como una descripción simplificada o idealizada de un sistema molecular o proceso entre moléculas, ideada para facilitar cálculos y predicciones. [2]

La importancia de la utilización del modelado molecular en Química fue reconocida en 2013 por la Real Academia Sueca de las Ciencias. Estos modelos avanzados son unas herramientas sobre todo predictivas, que permiten acercarse a la realidad.

El elevado poder predictivo de estos modelos permite hacer experimentos de química en ordenador en lugar de realizarlos en el laboratorio convencional, lo que ahorra tiempo y dinero respecto al método clásico de desarrollo de fármacos mencionado anteriormente. [2]

Existen distintos métodos dentro del modelado molecular. La clasificación más sencilla se basa en dividir dichos métodos en directos e indirectos. ^[Tabla 1] Los métodos indirectos se basan en el análisis comparativo de las características estructurales de sustancias conocidas activas o inactivas con el fin de definir un farmacóforo apropiado para la actividad biológica estudiada

siendo la aplicación más destacada las relaciones cuantitativas estructura actividad en tres dimensiones.

Por el contrario, en los métodos directos se deben conocer las características tridimensionales de un receptor y se interpreta la actividad o inactividad de las moléculas en términos de complementariedad del receptor. A esto se le denomina “*docking*”, que se traduce como acoplamiento molecular, método en el que se va a centrar este trabajo.

MÉTODOS COMPUTACIONALES EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS	
Directos	<ul style="list-style-type: none"> - Modelización - Docking - Binding
Indirectos	<ul style="list-style-type: none"> - QSAR - Farmacóforo - Diversidad Molecular

Tabla 1. Clasificación general de los métodos computacionales

2.4 DOCKING

Los programas de docking se han utilizado tradicionalmente para realizar una exploración exhaustiva ligando-proteína y su objetivo es la obtención de la estructura del complejo receptor-ligando de energía más baja ($\Delta E < 0$), y el análisis de las principales interacciones implicadas en la unión fármaco-receptor.

El acoplamiento molecular o docking es una técnica de la química computacional que es esencial en el diseño racional de fármacos. En este sentido, ha tenido un gran impacto en el estudio eficaz de las interacciones ligando-receptor, así como para la exploración de grandes conjuntos de datos químicos a través de experimentos de cribado virtuales. Sin embargo, a pesar de sus grandes beneficios, el método de acoplamiento molecular no es eficaz para predecir las energías de enlace debido a las funciones simplificadas que utiliza. [2]

Así, en el campo del modelado molecular, el acoplamiento molecular es un método que predice la conformación preferida de una molécula, al estar unida a otra, con el fin de formar un complejo estable. [3] Es decir, permiten la identificación del modo de unión teniendo en cuenta la orientación y conformación que el ligando adopta en la cavidad de la proteína y, menos frecuentemente, se utilizan para identificar el sitio de unión. El conocimiento de la orientación preferida a su vez puede ser usada para predecir la fuerza de la asociación o la afinidad de enlace entre dos moléculas usando distintas funciones, entre las cuales se encuentra la función de puntuación (*scoring*), que consiste en asignar un valor o puntaje que mida la interacción entre las dos estructuras. El *scoring* es la parte más conflictiva del proceso completo de docking dado que es complejo predecir la afinidad de la unión macromolécula-ligando. [2,3]

El acoplamiento molecular es usado para predecir la orientación del enlace de una molécula pequeña, que será candidato a fármaco, con la proteína que será en la que ejercerán su acción, con lo que se podrá predecir la afinidad y la actividad de la molécula pequeña.

Por todo lo dicho anteriormente este método tiene una importancia crucial en el diseño racional de fármacos. Dentro del acoplamiento molecular existen distintos métodos para predecir dicho fenómeno. Estos han surgido con el paso del tiempo buscando los mejores métodos para estudiar dicho acoplamiento. Este método va a ser utilizado para la molécula de cisplatino, que es el ligando de interés, y el MCM-41, que actuará como su receptor. A continuación se habla de ambos.

2.5 CISPLATINO

El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino (II) o CDDP) es un fármaco basado en la quimioterapia con platino utilizado para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, incluyendo sarcomas, algunos carcinomas (cell lung cancer, cáncer ovárico), linfomas y tumores de las células germinales. Fue el primer fármaco de su clase, que ahora también incluye el carboplatino y el oxaplatino. [4,5,6] Este fármaco fue descubierto accidentalmente por Rosenberg en 1969.[9]

Propiedades moleculares:

- Fórmula: $H_6Cl_2N_2Pt$ [Figura 1]
- Energía: -1347 kJ/mol
- E. HOMO: -8,58 eV; E. LUMO: 0,44 eV
- Momento dipolar: 5,3 Debye

Propiedades termodinámicas:

- ZPE: 228,01 kJ/mol
- H: -0,418354345 au
- Cv: 78,86 kJ/mol
- S: 357,83 kJ/mol
- G: -0,458989625 au
- Punto de fusión: 270°C

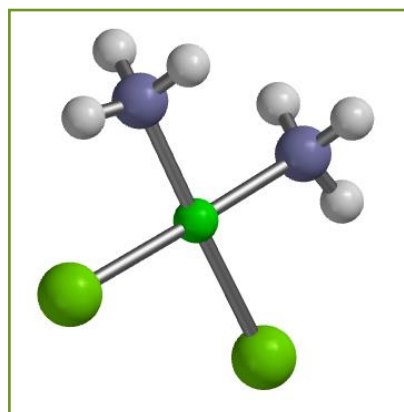


Figura 1. Cisplatino 3D Spartan'14 Parallel Suite

En el programa Spartan'14:

- Energía mínima: -293 uds E
- Energía máxima: 231 uds E

Es importante destacar, en este punto, que dada la diferencia entre E. HOMO y E. LUMO (-8), así como el punto de fusión de la molécula de cisplatino, se trata de una molécula bastante estable.

A nivel farmacológico, se utiliza para el tratamiento de prácticamente el 50% de los tumores existentes. En concreto, es frecuentemente usado en combinación junto a otros agentes anticancerígenos para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, ovarios, esófago,

estómago, colon, testículos, cervical y útero; también se utiliza como segunda línea de tratamiento quimioterápico para el tratamiento de distintos cánceres en estadio avanzado, como pancreático, hepático, renal, prostático, glioblastomas y melanomas metastáticos. [9]

A nivel farmacodinámico, forma parte del grupo de antineoplásicos alquilantes, también denominados agentes alquilantes. Los agentes alquilantes se denominan así debido a su capacidad para añadir grupos alquilo a muchos grupos electronegativos bajo ciertas condiciones celulares. Estos agentes paralizan el crecimiento tumoral mediante el cruzamiento de bases de guanina en la doble hélice de ADN mediante un ataque directo al mismo. Esto hace que no sea posible el o un desenrollamiento y separación de sus hélices. Como esto es necesario para la replicación del ADN, las células no son capaces de seguir dividiéndose. De esta forma, funcionan mediante 3 mecanismos diferentes que se explican a continuación:

- 1) Añaden grupos alquilo a las bases nitrogenadas del ADN, por lo que el ADN resulta fragmentado para ser reparado con intención de sustituir las bases alquiladas, paralizando la síntesis y transcripción del RNA de esa molécula afectada.
- 2) Se forman enlaces cruzados en el ADN dañado que evita la separación de sus hélices.
- 3) Se produce el mal emparejamiento de nucleótidos dando lugar a mutaciones. En última instancia se produce la ruptura de la molécula de ADN. [5,6,7]

Sin embargo, el uso y la eficacia del cisplatino se encuentran restringidos debido a su resistencia intrínseca y los efectos adversos que posee, entre los cuales los más importantes y destacables son la neuro y nefrotoxicidad, que están estrechamente conectadas con la falta de especificidad tumoral de este medicamento. [7] De esta forma, a nivel neurológico, se produce una neuropatía periférica que se encuentra asociada con los niveles de cisplatino por lo que esto limita su dosis. A su vez, a nivel renal se produce la toxicidad del epitelio del túbulo proximal. Entre otros efectos adversos del cisplatino se encuentran la ototoxicidad, toxicidad pulmonar y cardiovascular. También puede inducir hipogonadismo, síndrome metabólico e infertilidad. [9,10]

2.6 MCM-41

MCM significa Model Composition of Matter. Se trata de un material mesoporoso con una estructura jerárquica de una familia de sólidos de silicato y aluminosilicato que fueron desarrollados por primera vez por investigadores de Mobil Oil Corporation y que pueden utilizarse como catalizadores o soportes de catalizadores. Se trata de una estructura regular en forma de un cilindro mesoporoso que forma un sistema de poro. Se caracteriza por un diámetro de poro independiente y ajustable, una distribución muy exacta del poro, superficie grande y un volumen de poro grande.

Además de la estructura basal de la molécula de MCM-41, también existen funcionalizaciones de la misma. Estas consisten en añadir determinados grupos funcionales de interés por fuera del tubo para favorecer la biocompatibilidad y disminuir efectos adversos, así como la

introducción de otros grupos funcionales por el interior de la molécula para permitir una interacción más favorable con el ligando de interés. [8]

El tema de interés en este caso es la aplicación de estas nanopartículas mesoporosas como vehículos del cisplatino como tratamiento antitumoral para mejorar todas sus propiedades. Este interés viene dado a que trata de una molécula altamente biocompatible y con elevada estabilidad mecánica, química y térmica, lo cual la convierte en una candidata muy atractiva para su uso en biomedicina. Sin embargo, la penetración de las nanopartículas hacia las fenestraciones de los vasos sanguíneos tumorales está retardada por impedimentos estéricos, hidrodinámicos y electrostáticos. Dependiendo del tipo de tumor se pueden modular las características de los nanotransportadores (tamaño, carga superficial o hidrofobicidad) para favorecer la retención pasiva en estos tejidos. En este punto también intervendría la funcionalización de la molécula para favorecer su penetración. [14]

En este caso se va a utilizar una estructura cuyo tamaño es de $2 \times 4 \text{ \AA}$. El tamaño de la red que forma las partículas es de $0,6 \text{ \AA}$. Asimismo, ésta va a ser sin funcionalizar, por lo que va a contener grupos Si-OH (o Si-O⁻) que son los que van a permitir las interacciones. A continuación se muestra la molécula completa que se va a utilizar, editada con el programa informático *Spartan'14*. [Figura 2]

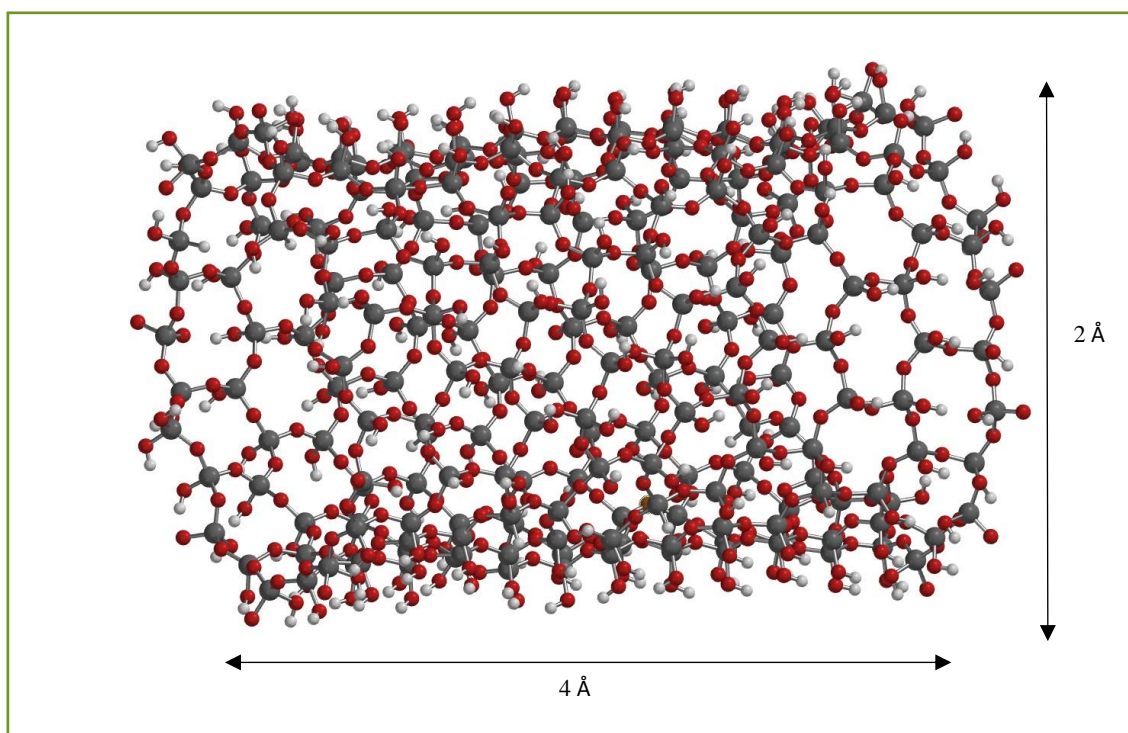


Figura 2. Tubo de MCM-41 *Spartan'14*

3. OBJETIVOS

El presente trabajo persigue dos objetivos fundamentales. Por un lado, se realiza una revisión bibliográfica completa de las técnicas computacionales existentes actualmente y de su desarrollo y evolución, en concreto, el modelado molecular aplicando la técnica de “*docking*” o acoplamiento molecular.

También se realiza la revisión bibliográfica de las moléculas de interés, que son el cisplatino, que actúa como ligando, y el MCM-41, que actúa como su receptor y posteriormente como su transportador.

Por otro lado, se pretende aplicar la técnica de *docking* a las moléculas de cisplatino y MCM-41, para lo cual se aprende el manejo básico de dos programas informáticos de modelado molecular que son el *Spartan'14 Parallel Suite* y *Hex*. Esto se realiza para comprobar la compatibilidad química existente entre ambas moléculas con el fin último de averiguar si se pudiera utilizar la molécula de MCM-41 como transportador del cisplatino para realizar una liberación controlada del cisplatino en las células tumorales y así aumentar su eficacia y seguridad, además de disminuir su toxicidad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo se han utilizado dos tipos de fuentes de información. Por un lado, se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando diversas bases de datos como *Pubmed*, *Pubchem*, *Chemocare*, *Drugbank*. En ellas se han realizado búsquedas incluyendo los términos de interés, que en este caso son: “*molecular modeling*”, “*molecular docking*”, “*cisplatin*”, “*MCM-41*”, “*mesoporous nanoparticles*”. Asimismo, como criterios de inclusión se han utilizado artículos publicados desde 2015 para obtener la información más actualizada y por otro lado artículos publicados desde 2000 para obtener la información general sobre los temas a tratar.

Por otro lado, se han utilizado los programas informáticos *Spartan’14 Parallel Suite* y *Hex*. En primer lugar, se utiliza *Spartan’14 Parallel Suite*, que es un programa de modelado molecular que representa una mejoría significativa para el acceso a distintos métodos computacionales modernos, pues se trata de una compilación de los mismos. Este programa realiza un análisis conformacional automático mediante la implementación de una compleja fórmula con muchos pasos que permite obtener la distribución de Boltzmann de manera precisa. [11]

Como se ha mencionado anteriormente, se trata de un conjunto de métodos computacionales con los que se puede realizar el modelado molecular. Lo que se ha realizado ha sido la construcción de la molécula de cisplatino utilizando un modelo de “palitos y bolas”. Una vez construida la molécula, se ha realizado el docking para predecir su conformación más estable. Cabe destacar que esto se ha realizado en dos iteraciones. En la primera se ha intentado utilizar el método Hartree-Fock, sin embargo, el programa no lo admitió. En una segunda se intenta con el método Semiempírico, que sí admitió. Dado que el cisplatino se trata de una molécula muy pequeña no ha necesitado un método más complejo.

Respecto al método Semiempírico, existen diferentes niveles de teoría para estudiar sistemas químicos. La mecánica molecular supone un modelo de palitos y bolitas. Este modelo supone que las distribuciones electrónicas son fijas y aditivas. Por lo tanto, la mecánica molecular comienza a tener problemas a la hora de modelar sistemas conjugados extendidos. Aumentar el nivel de teoría implica calcular distribuciones electrónicas. El método semiempírico, como su nombre lo dice, contiene una parte basada en teoría y una parte basada en datos obtenidos experimentalmente. La simplificación introducida en el nivel semiempírico consiste en suponer que el comportamiento químico depende exclusivamente de la capa de valencia.

El fundamento de los métodos Semiempíricos es el llamado “Hamiltoniano”. Esto se trata de una descripción de la energía de un grupo de partículas. Suponiendo que hay dos partículas con la misma masa, radio y carga, la función que describe cómo interactúan es la ley de Coulomb. Dependiendo de si las cargas tienen signos iguales u opuestos, podemos calcular mediante esta ley la energía necesaria para mantener las partículas en una configuración determinada.

Una vez terminado el *docking* del cisplatino, se utiliza el programa informático *Hex*. Se trata de un programa de gráficas moleculares interactivo que sirve para calcular y visualizar modelos de acoplamiento molecular factibles de pares de proteínas y moléculas de ADN. También puede calcular el acoplamiento molecular entre ligando y receptor, asumiendo que el ligando es una

molécula rígida, y permite superponer los pares de moléculas utilizando únicamente el conocimiento de su estructura tridimensional. [13]

En esta ocasión se ha utilizado este programa informático para comprobar la compatibilidad química existente entre el cisplatino -ligando- y la molécula de MCM-41 -receptor-. Es decir, como ya se ha mencionado anteriormente, se trata de averiguar el modelo de acoplamiento molecular para obtener la estructura del complejo de energía más baja, así como el análisis de las principales interacciones implicadas en la unión.

Para ello, se abren ambas moléculas en el programa en formato “pdb”, primero el receptor y después el ligando. A continuación, como lo que se quiere averiguar es si se atraen o se repelen, activamos el *docking*. Después de ver las interacciones comprobamos el número de hidrógenos del complejo y, de esta forma, si se producen fuerzas electrostáticas.

Todo ello se realiza utilizando la correlación ShapeOnly, es decir, teniendo en cuenta únicamente la Geometría de la molécula y con un tamaño de poro de 0,6 Å, ya mencionado anteriormente. Cabe destacar que se han empleado 2000 soluciones y se ha escogido la más probable.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Respecto a la revisión bibliográfica, diversos artículos hablan acerca del modelado molecular, el docking, el cisplatino y MCM-41. En concreto, lo más interesante en este caso es hablar sobre el acoplamiento molecular reseñado en las fuentes bibliográficas entre la molécula de MCM-41 y el cisplatino.

En numerosas ocasiones, el uso de nanopartículas mesoporosas como el MCM-41 ha sido objeto de estudio para el transporte del cisplatino debido al interés por disminuir la toxicidad y aumentar la selectividad sobre células tumorales de esta molécula. La molécula de MCM-41 se hace más efectiva para albergar al cisplatino cuando es funcionalizada, es decir, cuando se añaden a la superficie interior de la matriz grupos funcionales al silanol que mejoran o aumentan las interacciones con el cisplatino. No obstante, no funcionalizar la superficie del MCM-41 no provoca que dichas interacciones no se produzcan. [15]

Respecto al *docking* molecular:

Lo primero que se hace es comprobar que, efectivamente, el tamaño de la molécula de cisplatino le permite integrarse dentro de la molécula escogida de MCM-41.

Lo siguiente que se realiza es ver si las polaridades de ambas moléculas permiten la formación de algún tipo de interacción entre ellas, para lo cual tenemos que aplicar la técnica de *docking*.

Una vez realizado el *docking*, se ha visto que efectivamente existen interacciones entre MCM-41 y el cisplatino, aunque en un lugar diferente al que inicialmente parecía que se producían. Estas interacciones son (Ver Figura 3):

- 1) La formación de enlaces de hidrógeno entre los hidrógenos del cisplatino y los átomos de oxígeno de la molécula de MCM-41. En total, se forman tres enlaces de hidrógeno.

- 2) La unión a través de fuerzas electrostáticas. Estas fuerzas son producidas por la carga positiva de los nitrógenos del cisplatino y la carga negativa de los oxígenos de la estructura del MCM-41.

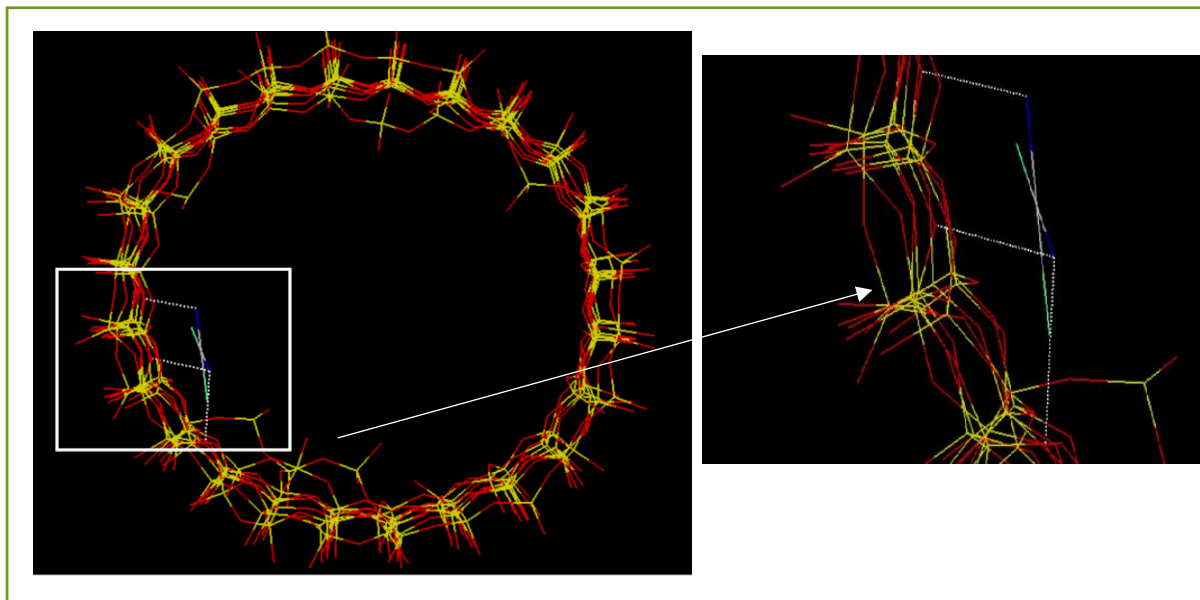


Figura 3. Modelo de acoplamiento molecular entre MCM-41 y Cisplatino realizado en el programa informático Hex.

Según el programa, la energía del complejo es de -99U. Teniendo en cuenta que una unión fuerte es de -200 a -300 U de energía, en este caso la unión que se realiza entre el cisplatino y el MCM-41 es de fuerza intermedia.

A continuación, se muestra el modelo sólido del cisplatino acoplado dentro de la molécula de MCM-41 en el lugar de unión. [Figura 4]:

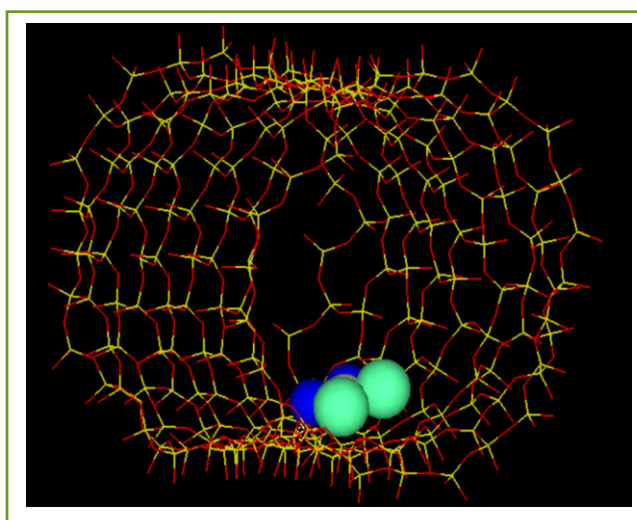


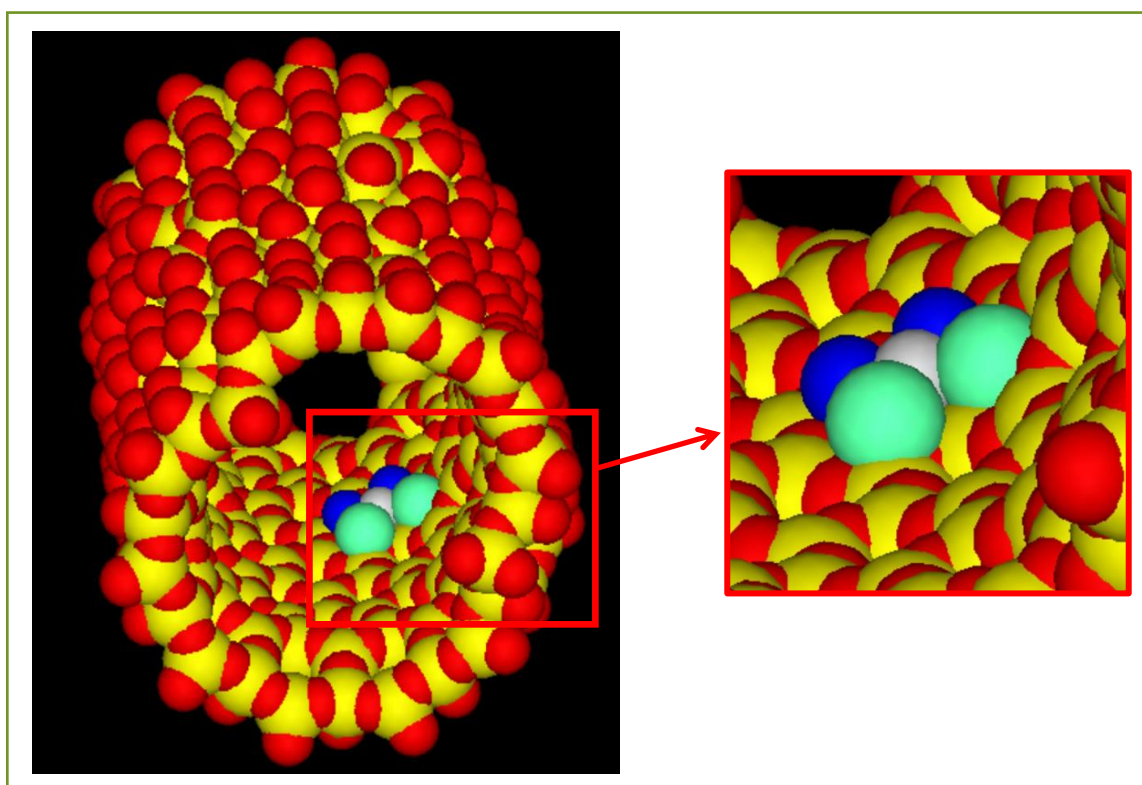
Figura 4. Modelo sólido del cisplatino acoplado a MCM-41. Realizado en el programa informático Hex

Una vez observadas las interacciones que se producen y la energía del complejo, hay que calcular el número de moléculas de cisplatino que son capaces de integrarse dentro de una superficie de MCM-41. Para ello, multiplicamos el peso molecular del cisplatino por el número de Avogadro:

$$PM \times NA = \frac{300,01 \text{ g/mol}}{6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}} = 1,81 \times 10^{25}$$

De esta manera se unirán sucesivamente millones de moléculas de cisplatino dentro de las paredes del MCM-41 hasta que se llene la misma. Para hablar de este llenado, después de realizar este ensayo a nivel computacional hace falta hablar de un concepto importante, que es el flujo. Teniendo en cuenta el flujo, cabe destacar que va a condicionar en gran medida la entrada de moléculas de ligando en el receptor que, al ser poroso, va a permitir que millones de moléculas escapen por los poros hasta producirse la saturación de la misma, siguiendo una gráfica que se asemeja a la de Michaelis-Menten: primero aumenta mucho la cantidad de ligando que hay en el receptor y más tarde se forma una asíntota, lo cual quiere decir que se ha saturado el receptor y se ha alcanzado una concentración constante dentro del mismo.

También se muestra el modelo sólido del complejo de frente, en la que se observa el tubo completo en el que se encuentra encallada la molécula de cisplatino en el lugar de unión. [Figura 5,6].



Figuras 5 y 6. Vista delantera del modelo sólido de acoplamiento entre cisplatino y MCM-41 realizado en el programa informático Hex.

6. CONCLUSIONES

En los últimos años, el descubrimiento y desarrollo de fármacos ha evolucionado a pasos agigantados, sobre todo gracias al desarrollo de la tecnología computacional, que permiten un ahorro de tiempo y dinero en las primeras fases de investigación de medicamentos.

El modelado molecular, en concreto el *docking* o acoplamiento molecular, es una técnica ampliamente desarrollada en los programas informáticos utilizados (*Spartan'14 Parallel Suite* y *Hex8.0.0*), por lo que han permitido obtener rápidamente, por un lado, la conformación más favorable del cisplatino y, por otro lado, el modelo de interacción entre el cisplatino y el MCM-41.

En este modelo se observa que las interacciones que se producen entre las dos moléculas son a través de los nitrógenos del cisplatino y los grupos silanol del MCM-41, que permiten la formación de enlaces de hidrógeno, así como la interacción a través de fuerzas electrostáticas. En la figura 7 se observa de manera clara la unión del cisplatino con el MCM-41 a través de sus átomos de nitrógeno.

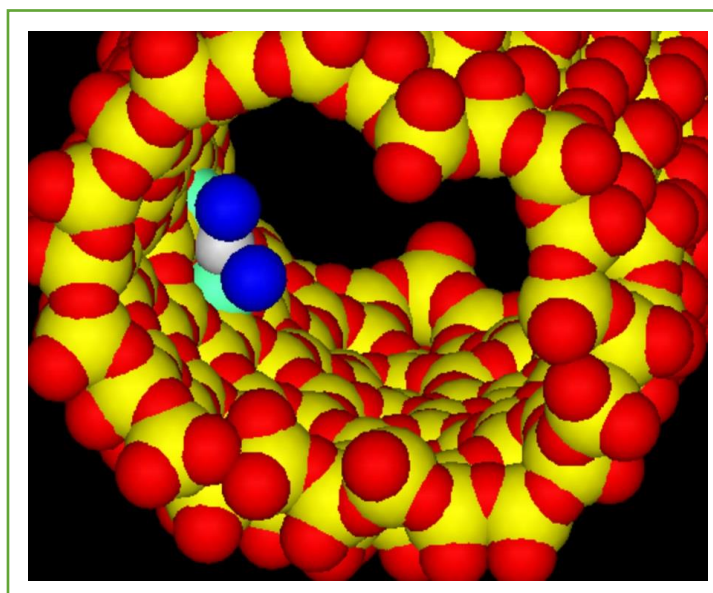


Figura 7. Vista trasera del modelo sólido de acoplamiento entre cisplatino y MCM-41 realizado con el programa informático *Hex*.

Finalmente, después de haber realizado la revisión bibliográfica y el análisis computacional a través del *docking*, se puede concluir que el MCM-41 se puede utilizar como transportador del cisplatino con el objetivo de realizar una terapia dirigida a las células tumorales, de manera que el tubo de MCM-41 se cerrará por ambos lados con un ligando que será reconocido por estas células y permitirá su inclusión, ruptura y liberación controlada del contenido (el cisplatino) dentro de las mismas; con las consiguientes ventajas que ello conlleva, que son:

- Un aumento en la eficacia terapéutica del principio activo.
- Un incremento en la estabilidad del fármaco en medio fisiológico.
- Una mayor especificidad del tratamiento.
- Una disminución de los efectos secundarios adversos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernanda Saldívar-González, Fernando D. Prieto-Martínez, José L. Medina-Franco, Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional, Educación Química, Volume 28, Issue 1, 2017, Pages 51-58, ISSN 0187-893X.
2. Gago Bádenas, F. Métodos computacionales de modelado molecular y diseño de fármacos. Diseño de Medicamentos. Monografías Real Academia de Farmacia, Farmaindustria, 1994.
3. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, ISSN-e 1697-4271, Nº. 2, 2016, págs. 168-184, Sánchez Montero, J. M. Molecular modeling methodologies in the design, synthesis and rational explanation of results.
4. Chemocare: chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/cisplatino.aspx
5. Pubchem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441203#section=Molecular-Formula>
6. Drugbank: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00515>
7. Tao, Z., Toms, B., Goodisman, J., & Asefa, T. (2010). Mesoporous silica microparticles enhance the cytotoxicity of anticancer platinum drugs.
8. Loading of Cisplatin into mesoporous silica nanoparticles: effect of surface functionalization. Langmuir 2019, 35, 8984–8995.
9. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. Annals of Oncology 28: 2670–2679, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx360
10. Barabas, K., Milner, R., Lurie, D., & Adin, C. (2008). Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications.
11. S. Bhattacharyya, G. Lelong & M.-L. Saboungi (2006). Recent progress in the synthesis and selected applications of MCM-41: a short review, Journal of Experimental Nanoscience, 1:3, 375-395, DOI: 10.1080/17458080600812757
12. <http://lqi.tripod.com/Modelado/METSEMI.HTM>
13. Spartan'18 Parallel Suite. (2018). Estados Unidos.
14. David W. Ritchie. Hex8.0.0 User Manual. Protein Docking Using Spherical Polar Fourier Correlations. 1996-2013.
15. Guisasola Cal, E. (2016). Nanotransportadores basados en sílice mesoporosa para tratamiento antitumoral. 21-33.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Pérez Bueno, V. (2009). Herramientas de cribado virtual aplicadas a inhibidores de entrada del VIH. Diseño de nuevos compuestos anti-VIH.
2. Arean, C., Vesga, M., Parra, J. and Delgado, M. (2020). Effect of amine and carboxyl functionalization of sub-micrometric MCM-41 spheres on controlled release of cisplatin. Ceramics International, 39, pp.7407–7414.
3. Tao, Z., Xie, Y., Goodisman, J., & Asefa, T. (2010). Isomer-Dependent Adsorption and Release of Cis- and Trans-platin Anticancer Drugs by Mesoporous Silica Nanoparticles. In Langmuir (pp. 8914-8924).
4. Yao, Xin et al. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. The American Journal of the Medical Sciences, Volume 334, Issue 2, 115 - 124