

Método acoplado Autodock-PM6 para seleccionar la mejor pose en estudios de Acoplamiento Molecular

Margarita Velásquez, Juan Drosos, Carlos Gueto, Johana Márquez, Ricardo Vivas-Reyes

Resumen

El Acoplamiento Molecular (Docking) es una técnica de Mecánica Molecular ampliamente utilizada para predecir energías y modos de enlace entre ligandos y proteínas, lo que proporciona información de gran utilidad para el estudio de nuevos compuestos con efectos terapéuticos. No obstante, los resultados obtenidos mediante esta técnica tienden a la subjetividad, debido a que los programas utilizados para llevarla a cabo proporcionan más de un criterio de selección de la mejor pose. En la presente investigación, se aplicó el método semiempírico PM6 a los resultados del acoplamiento, obteniendo con ello mejorías en el proceso de selección de la mejor pose al observarse finalmente poses con alta probabilidad de unión al sitio activo de su receptor y con energías de unión menores a las reportadas por los criterios de selección ofrecidos por el programa de Docking.

Palabras Clave: Acoplamiento Molecular; Método Semiempírico PM6; AutoDock; pose

1. INTRODUCCIÓN

Anteriormente, la búsqueda de nuevos compuestos con efectos terapéuticos implicaba la síntesis a través de varias rutas sintéticas de los supuestos compuestos con la propiedad buscada o el cribado de productos naturales, esfuerzos que pueden ser categorizados como exploraciones aleatorias o al azar, en lugar de orientaciones racionales. En los últimos años se han sucedido una serie de grandes avances en los cálculos teóricos, lo cual ha elevado el uso y la popularidad de los estudios *in silico* (computacionales) para el análisis de moléculas de interés biológico, convirtiéndose estos en parte integral de la investigación industrial y académica, dirigida al diseño y descubrimiento de fármacos.[1]

Las herramientas computacionales han evolucionando de tal forma que se han transformando en tecnologías cada vez más importantes para la búsqueda de moléculas candidatas a fármacos mediante la selección de moléculas cabezas de serie o *leads* a partir de bases de datos. Entre estas herramientas se encuentra el modelado molecular, el cual permite obtener moléculas reales o virtuales con una gran probabilidad de poseer una acción específica e incluso predecir su biodisponibilidad y toxicidad.[1, 2]

A su vez, dentro de las herramientas de modelado molecular se encuentra el acoplamiento molecular (Docking), técnica de mucha utilidad para predecir la estructura de los complejos intermoleculares formados entre dos o más moléculas. Uno de los casos más estudiados es la interacción proteína-ligando, cuyo objetivo principal es predecir

46 energías y modos de enlace entre ligandos y proteínas previo a un estudio
47 experimental.[3-6]

48

49 En estudios donde se aplica el Acoplamiento Molecular, usualmente la mejor pose es
50 considerada como aquella que reporta la menor energía de unión. Alternativamente,
51 puede ser seleccionada del Clúster más poblado entre los clusters obtenidos después del
52 Acoplamiento molecular y en ocasiones también es considerando el menor valor de
53 RMSD (Root Mean Square Deviation) con respecto a una estructura de referencia.[4, 7]

54

55 Aunque los parámetros energéticos son muy importantes al momento de efectuar esta
56 selección, es conveniente tener en cuenta que los campos de fuerza empleados por los
57 métodos de Mecánica Molecular (MM) (entre estos, el Acoplamiento Molecular) llevan
58 consigo algunas aproximaciones que lógicamente conducirían a resultados no tan reales.
59 Estas aproximaciones están principalmente relacionadas con el hecho de considerar solo
60 la disposición nuclear de los átomos, prescindiendo de los electrones, al asumir que estos
61 se distribuirán óptimamente a sus alrededores.

62

63 Es evidente, que a pesar del éxito alcanzado por los programas de Docking, es necesario
64 alcanzar un mayor rendimiento y confiabilidad de estos métodos, razón por lo cual se
65 plantea en esta contribución un método que arroje resultados de la simulación de la
66 interacción más próximos a la realidad.

67

68 Persiguiendo este objetivo, en un estudio previo [8] realizado en nuestro grupo de
69 Investigación, se utilizó el método semiempírico de mecánica cuántica PM6 [9, 10], con el
70 cual se recuperaría de los estudios de Docking molecular la información perdida en
71 términos de interacciones y energía de acoplamiento. Para tal estudio, la metodología
72 arrojó resultados satisfactorios [9]

73

74 Este hecho se utilizó como punto de partida para el desarrollo del presente artículo, en el
75 cual se evaluó la efectividad que tiene la aplicación del método semiempírico PM6 como
76 complemento a los estudios de docking, utilizando para ello un grupo de complejos
77 pertenecientes a la serie Astex Diverse [11], diseñada para mejorar el rendimiento y la
78 exactitud de los programas de Docking y caracterizada principalmente por contener
79 estructuras modernas (archivos PDB depositados después del 11 de agosto del 2000) con
80 resolución de 2.5 Å o menor y con ligandos similares a fármacos.

81 De esta metodología acoplada, se obtuvieron finalmente para cada ligando poses con alta
82 probabilidad de unión al sitio activo de su receptor y con energías de unión menores a las
83 reportadas por los criterios de selección ofrecidos por el programa de Docking.

84

85 **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

86 *2.1. Selección de los complejos proteína-ligando*

87

88 Para el desarrollo de este trabajo se utilizaron 22 complejos proteína-ligando (Tabla 1)
89 tomadas de la base de datos Protein Data Bank (PDB) [12] y seleccionados de la serie de
90 prueba Astex Diverse [11]. Esta serie está constituida por 85 complejos proteína-ligando
91 que cumplen principalmente con los siguientes criterios: Las dianas incluidas son
92 diversas estructuralmente, aproximadamente el 90% de estas son utilizadas como
93 blancos directos en proyectos de descubrimiento de fármacos y el resto están dentro de
94 las llamadas "off

95

96 target", entre las cuales se encuentran los citocromos P450. Por otra parte, la mayoría de
 97 ligandos clasifican ya sea como drogas aprobadas, en etapa de ensayos clínicos o
 98 compuestos obtenidos en proyectos de descubrimiento de fármacos.

99
 100 Por último, se utilizaron estructuras de alta calidad para las cuales la densidad electrónica
 101 del ligando es compatible con el modo de unión [11].

102 103 2.2. Evaluación del programa de Docking

104
 105 Para el acoplamiento se utilizó el programa AutoDock v4.2[13, 14]. Se realizó un Docking
 106 ciego entre cada uno de estos y su respectivo receptor, solicitándose para tal fin la
 107 generación de 100 poses en cada caso.

108
 109 Posteriormente, se realizó una inspección visual de los resultados en el programa
 110 AutoDockTools v1.5.4[15] (ADT), para de esta forma observar el grado de similitud
 111 existente entre las poses generadas y la pose nativas.

112 113 2.3. Preparación de receptores y ligandos

114 La preparación de los receptores y ligandos se llevó a cabo utilizando el programa
 115 Discovery Studio 2.5[16].

116
 117 El tratamiento de los receptores consistió en la extracción de ligando y eliminación de
 118 moléculas de agua y cofactores con los cuales vienen resueltas sus estructuras
 119 cristalinas.

120
 121 Por su parte, el tratamiento de los ligandos se basó en la revisión de las posiciones de sus
 122 átomos y de todos sus enlaces, tomando como referencia la estructura 2D mostrada en la
 123 PDB. En este punto también fueron adicionados los átomos de hidrógeno a las
 124 estructuras.

125
 126 **Tabla 1.** Complejos proteína-ligando seleccionados para el estudio.

CÓDIGO PDB DEL COMPLEJO	PROTEÍNA NOMBRE	LIGANDO NOMBRE	LIGANDO ESTRUCTURA
1JLA	Cadena A de la transcriptasa inversa del HIV-1	6-benzil-1-Benziloxi metil-5-isopropil uracilo (TNK)	
1TT1	Receptor de glutamato	3-(carboximetil)-4-isopropenilprolina (KAI)	
1K3U	Triptófano sintasa	N-[1H-indol-3-il-acetil] acido aspártico (IAD)	

Tabla 1. (Continuación)

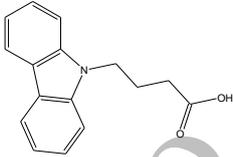
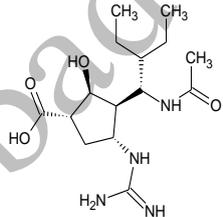
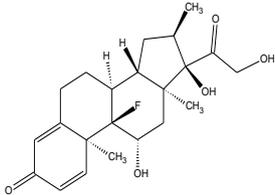
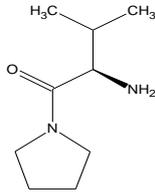
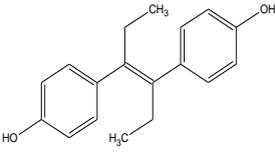
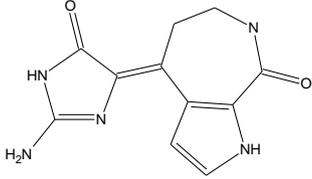
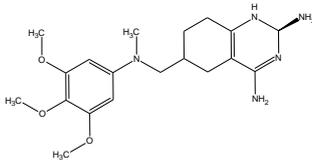
CÓDIGO PDB DEL COMPLEJO	PROTEÍNA		LIGANDO	
	NOMBRE	NOMBRE	NOMBRE	ESTRUCTURA
1TOW	Proteína de unión de ácidos grasos	Ácido 4-(9H-carbazol-9-il) butanoico (CRZ)		
1L7F	Neuraminidasa	Ácido-3-(1-acetilamino-2-etilbutil)-4-guanidino-2-hidroxiciclopentanoico (BCZ)		
1M2Z	Receptor glucocorticoide	Dexametasona (DEX)		
1N1M	Forma soluble del dipeptidil peptidasa IV	2-amino-3-metil-1 pirrolidina-1-il- butan-1-ona (A3M)		
1TZ8	Transtiretina	Dietilestilbestrol (DES)		
1U4D	CDC quinasa 1 activado	Debromohimenialdisina (DBQ)		
1S3V	Dihidrofolato reductasa	(2R,6S)-6-[[metil(3,4,5- trimetoxifenil)amino]metil]- 1,2,5,6,7,8-hexahidroquinazolina-2,4- diamina (TQD)		

Tabla 1. (Continuación)

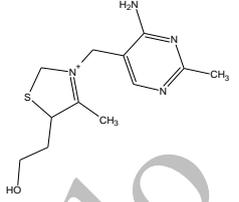
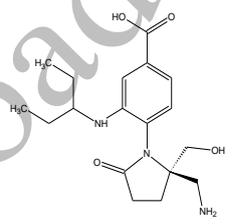
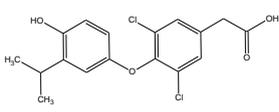
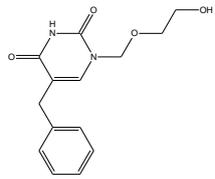
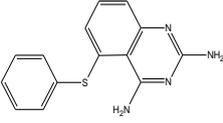
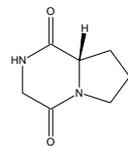
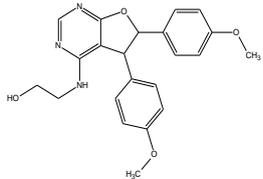
CÓDIGO PDB DEL COMPLEJO	PROTEÍNA		LIGANDO	
	NOMBRE	NOMBRE	NOMBRE	ESTRUCTURA
1IG3	Tiamina pirofosfoquinasa	3-(4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilmetil)- 5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-3-ilo (VIB)		
1VCJ	Neuraminidasa	Ácido 4-[(2R)-2-(amino-metil)-2- (hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il]-3- [(1-etilpropil) amino] benzoico (IBA)		
1NAV	Receptor de hormona tiroidea $\alpha 1$	Ácido[4-(4-hidroxi-3-isopropilfenoxi)- 3,5-dimetilfenil] acético (IH5)		
1U1C	Uridina fosforilasa	1-((2- hidroxietoxi) metil)-5-bencilpirimidina- 2,4(1H,3H) diona (BAU)		
1IA1	Dihidrofolato reductasa	5-fenilsulfanil-2,4-quinazolinadiazina (TQ3)		
1W1P	Quitinasa B	Inhibidor ciclo-(glicina-L-prolina) (GIO)		
2BR1	Proteína quinasa CHK1	2-[5,6-bis-(4-metoxifenil)-furo[2,3- D]pirimidin- 4-ilamino] etanol (PFP)		

Tabla 1. (Continuación)

CÓDIGO PDB DEL COMPLEJO	PROTEÍNA		LIGANDO	
	NOMBRE	NOMBRE	NOMBRE	ESTRUCTURA
1OSF	PROTEÍNA DE CHOQUE TÉRMICO 90KDA	17-desmetoxi-17-N,N- dimetilaminoetilamino- geldanamicina (KOS)		
1YET	PROTEÍNA DE CHOQUE TÉRMICO	GELDANAMICINA (GDM)		
3IX3	PROTEÍNA LASR	N-3-oxododecanoil-L-homoserina lactona (OHN)		
2WI1	PROTEÍNA DE CHOQUE TÉRMICO HSP 90- ALFA	4-(2-metoxietoxi)-6-metilpirimidin- 2-amina (ZZ2)		
3HHU	PROTEÍNA DE CHOQUE TÉRMICO HSP 90- ALFA	etil (4-{3-[2,4-dihidroxi-5-(1- metiletil)fenil]-5-sulfanil-4H-1,2,4- triazol-4-il}bencil)carbamato (819)		

137

138

2.4. Acoplamiento molecular

139 El Acoplamiento se realizó bajo los siguientes parámetros: libre rotación de todos los
 140 enlaces de los ligandos con libertad conformacional, adición de cargas de Gasteiger a la
 141 proteína y al ligando, adición de hidrógenos a la proteína, generación de 100 poses para
 142 cada ligando y utilización del Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA). Para este último se
 143 utilizaron las siguientes condiciones: 100 corridas del GA, 150 tamaño de población,
 144 2500000 máximo número de evaluaciones, 27000 máximo número de generaciones, 0.02
 145 tasa de mutación del gen y 0.08 rata de cruza.

146

147 2.5. Selección de las mejores poses

148 Para seleccionar la mejor pose para cada ligando, se utilizaron los siguientes criterios:

149

150 • **Criterio 1: Energía de unión del complejo.** Se toma como mejor pose aquella que
151 reporta la menor energía de unión entre todas las poses obtenidas.

152 • **Criterio 2: Distribución de energía-clúster.** Se toma como mejor pose aquella que
153 ocupa la primera posición dentro del clúster más poblado.

154

155 2.6. Recategorización de los resultados del docking utilizando el método semiempírico
156 PM6

157 Para cada proteína se seleccionó una cavidad de 5 Å con centro en el sitio activo. Cada
158 cavidad y ligando fueron optimizados utilizando el método semiempírico PM6, incluido en
159 el paquete de métodos semiempíricos MOPAC2009[17]. Las estructuras optimizadas y los
160 archivo de salida arrojados por AutoDock, fueron utilizados como punto de partida para el
161 proceso de recategorización de las poses obtenidas del acoplamiento, mediante la
162 reoptimización de todas las geometrías obtenidas.

163

164 **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

165 3.1. Acoplamiento molecular

166 Los resultados obtenidos de los cálculos de Acoplamiento Molecular fueron categorizados
167 de acuerdo a los criterios de 1 y 2 (Tablas 2 y 3):

168

169 **Criterio 1: Energía de unión del complejo**

170

171 **Tabla 2.** Resultados de las mejores poses empleando el criterio 1

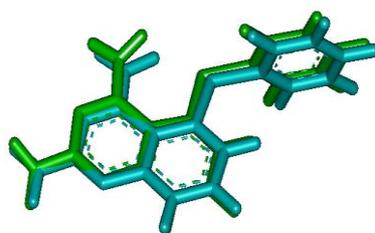
172

LIGANDO	RMSD(Å)	ENERGÍA DE UNIÓN (Kcal/mol)	LIGANDO	RMSD(Å)	ENERGÍA DE UNIÓN (Kcal/mol)
TNK	0.65	-10.8	IBA	1.08	-9.86
KAI	1.20	-8.51	IH5	0.92	-10.06
IAD	1.57	-8.93	BAU	1.71	-9.05
CRZ	1.18	-7.64	TQ3	0.44	-9.4
BCZ	0.81	-8.88	GIO	0.52	-5.38
DEX	0.71	-12.3	PFP	3.35	-7.82
A3M	0.53	-8.23	KOS	0.56	-10.02
DES	1.27	-7.09	GDM	0.62	-9.02
DBQ	0.67	-7.31	OHN	1.26	-8.77
TQD	0.67	-10.41	ZZ2	3.52	-5.42
VIB	0.91	-7.43	819	1.33	-9.32

173

174 Al observar en detalle y comparar en ADT la pose nativa y la pose obtenida para cada
175 ligando, se observó gran similitud conformacional entre estas para la mayor parte de los
176 casos, lo cual fue respaldado por los valores de RMSD arrojados para dichas poses
177 (Figura 1 y tabla 1).

178



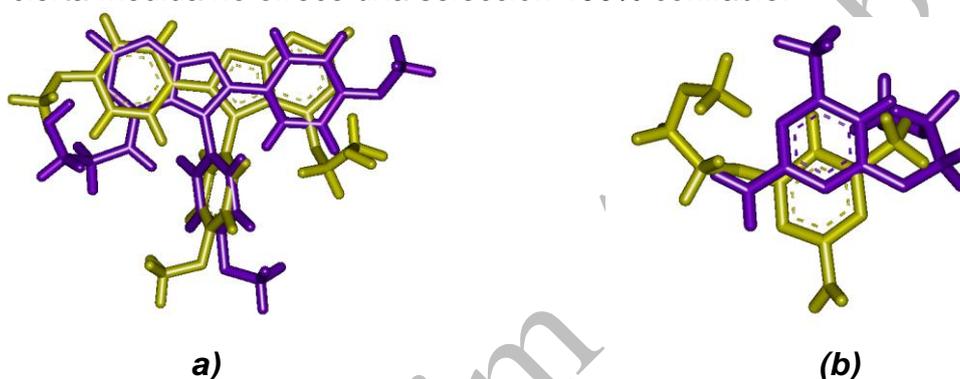
179

180 **Figura 1.** Superposición de la pose nativa del ligando TQ3 y la pose de menor energía reportada por
 181 AutoDock. La estructura color verde representa la pose obtenida y la estructura color cian representa la
 182 pose nativa del ligando.

183

184 Se encontraron casos particulares en los cuales no se observó dicha similitud (ligandos
 185 PFP y ZZ2) (Figura 2).

186 En estos casos, las orientaciones espaciales de los átomos de la mejor pose difieren
 187 notablemente de los átomos de la pose nativa, hecho que lleva a pensar que este tipo de
 188 criterio en cierta medida no ofrece una selección 100% confiable.



189

190

191 **Figura 2.** Casos en los cuales se observaron diferencias muy marcadas entre la pose nativa y la pose
 192 obtenida. (a) Superposición de la pose nativa del ligando PFP con su pose de menor energía (b)
 193 Superposición de la pose nativa del ligando ZZ2 con su pose de menor energía. La estructura amarilla
 194 representa la pose de menor energía y la estructura morada representa la pose nativa.

195

196 **Criterio 2: Distribución de energía-clúster.**

197

198 **Tabla 3.** Resultado de las mejores poses empleando el criterio de distribución de la
 199 energía (Clúster).

200

LIGANDO	RMSD(Å)	ENERGÍA DE UNIÓN	LIGANDO	RMSD(Å)	ENERGÍA DE UNIÓN
TNK	0.65	-10.8	IBA	1.08	-9.86
KAI	1.2	-8.51	IH5	0.89	-10.06
IAD	1.57	-8.93	BAU	1.71	-9.05
CRZ	1.18	-7.64	TQ3	0.4	-9.4
BCZ	0.81	-8.88	GIO	0.52	-5.38
DEX	0.71	-12.3	PFP	1.49	-7.06
A3M	0.53	-8.23	KOS	0.56	-10.2
DES	1.27	-7.09	GDM	0.62	-9.02
DBQ	1.71	-7.31	OHN	1.26	-8.77
TQD	0.67	-10.41	ZZ2	1.33	-5.42
VIB	0.91	-7.43	819	3.52	-9.32

201

202 Aplicando este criterio, se obtuvo que aproximadamente en el 82% de los casos las poses

203 coincidían con las obtenidas mediante el criterio 1 (Tabla 2), lo que sería de esperarse ya
 204 que generalmente en el clúster más poblado se encuentran agrupadas las poses de
 205 menor energía. Sin embargo, es necesario fijarse en el 18% de los casos restantes, en los
 206 cuales no se presentó esta situación. Este porcentaje está representado por los ligandos
 207 **DBQ, IH5, TQ3** y **PFP**, para los cuales la mejor pose seleccionada no coincidió con la
 208 pose obtenida mediante el criterio1 (Tabla 4).
 209

210 **Tabla 4.** Casos en que se presentaron diferencias en los valores de RMSD de las poses
 211 obtenidas mediante los criterios 1 y 2.
 212

LIGANDO	RMSD CRITERIO 1	RMSD CRITERIO 2
DBQ	0.67	1.71
IH5	0.92	0.89
TQ3	0.44	0.4
PFP	3.35	1.49

213
 214 Al visualizar las ambas poses en ADT (tanto las obtenidas por el criterio 1 como las
 215 obtenidas por el criterio 2), se notó que en la mayor parte de los casos existe gran
 216 similitud conformacional entre estas y su pose nativa correspondiente, excepto para el
 217 ligando PFP con el criterio 1.

218 Teniendo en cuenta lo anterior, se puede afirmar que no existe concordancia total entre
 219 los datos arrojados por los criterios 1 y 2, corroborándose así la subjetividad que brinda
 220 AutoDock para seleccionar las mejores poses en un estudio determinado, dejando a
 221 consideración del investigador el criterio a utilizar
 222

223 **3.2. Recategorización de los resultados del docking utilizando el método semiempírico**
 224 **PM6 (metodología híbrida)**

225 El método semiempírico PM6 se utilizó para optimizar todos los átomos de hidrogeno de
 226 los sistemas ligando-proteína estudiados. Debido a que con este método se aporta un
 227 enfoque mecánico-cuántico, se obtuvo un reordenamiento más riguroso de los resultados
 228 del docking (Tabla 5).
 229

230 **Tabla 5.** Resultados obtenidos con el método semiempírico PM6
 231

LIGANDO	RMSD(Å)	ENERGÍA DE UNIÓN	LIGANDO	RMSD(Å)	ENERGÍA DE UNIÓN
TNK	0.54	-10.59	IBA	1.03	-9.43
KAI	1.35	-6.63	IH5	0.75	-9.92
IAD	1.49	-8.08	BAU	0.49	-7.81
CRZ	1.17	-7.53	TQ3	0.45	-9.39
BCZ	0.81	-8.88	GIO	0.53	-5.38
DEX	0.53	-12.06	PFP	0.47	-9.38
A3M	0.42	-8.13	KOS	0.48	-9.88
DES	1.46	-6.67	GDM	0.66	-8.98
DBQ	0.81	-7.28	OHN	1.13	-6.79
TQD	0.56	-10.15	ZZ2	1.71	-4.71
VIB	1.25	-6.94	819	1.96	-8.78

232
 233 Es evidente que todos los valores de RMSD para las poses obtenidas después de la
 234 recategorización con PM6 están por debajo del límite de tolerancia (2 Å), lo cual es un

235 indicador de que esta metodología es capaz de seleccionar como mejor pose aquella que
 236 presenta gran semejanza con la pose nativa de los ligandos evaluados dentro de sus
 237 receptores biológicos, evitando con esto la subjetividad de los criterios 1 y 2.
 238

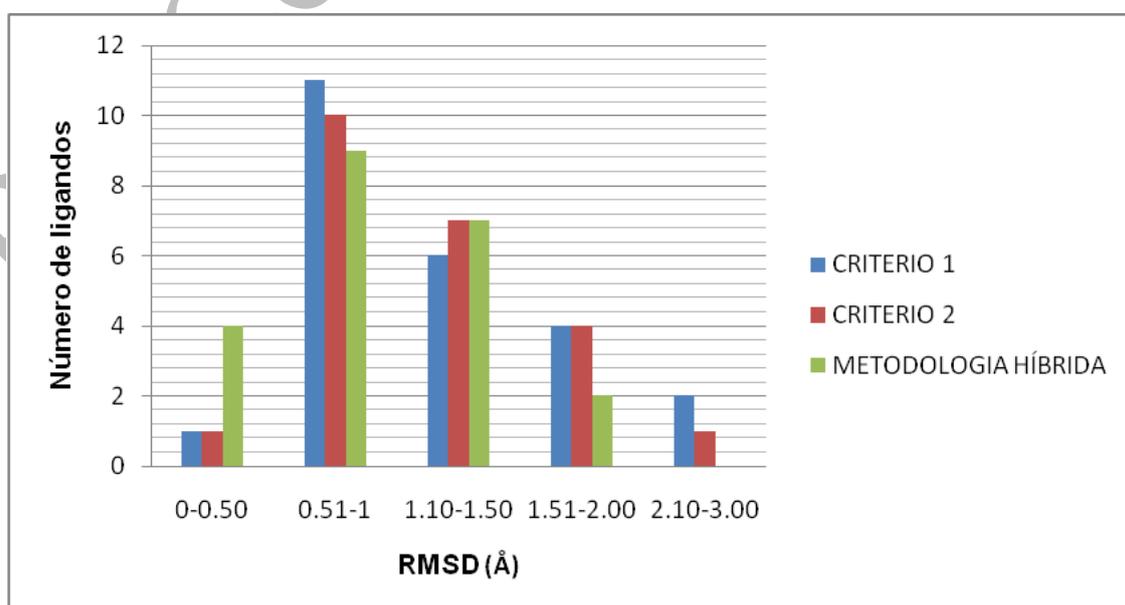
239 Los valores de RMSD mostrados en la Tabla 5 difieren en un 95% con respecto a los de
 240 las Tablas 2 y 3. Sin embargo, para el ligando BCZ se reporto el mismo valor de RMSD
 241 (0.81Å) tanto para los criterios 1 y 2, y después de la recategorización con PM6, lo que se
 242 encuentra dentro de las posibilidades debido a que este valor de RMSD significa que la
 243 mejor pose es muy parecida a la pose nativa.
 244

245 Por otra parte, los valores de RMSD menores que 2 se evidenciaron en un 91% para el
 246 criterio 1, en un 95% para el criterio 2 y en un 100% para la metodología híbrida,
 247 evidenciándose así la superioridad ofrecida por esta última. La mejoría observada en esta
 248 metodología sobre los criterios 1 y 2 se ve mayormente reflejada en el caso de los
 249 ligandos TNK, BAU, PFP y ZZ2 (Figura 3 y Tabla 7).
 250

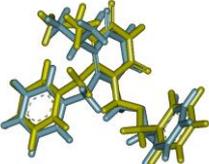
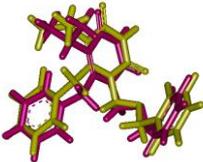
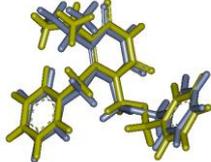
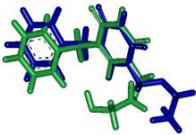
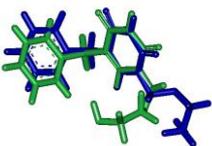
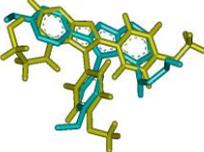
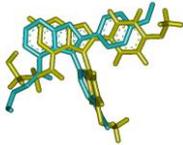
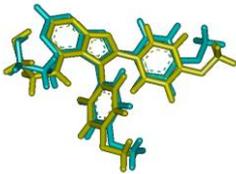
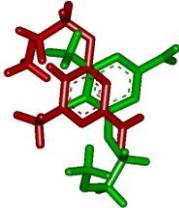
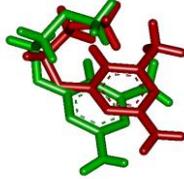
251 **Tabla 7.** Comparación de los valores del RMSD de la mejor pose obtenida para los
 252 ligandos TNK, BAU, PFP y ZZ2 en cada uno de los criterios utilizados. En esta Tabla se
 253 observa claramente la disminución que se da en estos valores al pasar de los criterios de
 254 Mecánica Molecular a la metodología híbrida AutoDock-PM6.
 255

VALORES DEL RMSD (Å)			
LIGANDO	POSE OBTENIDA MEDIANTE EL CRITERIO 1	POSE OBTENIDA MEDIANTE EL CRITERIO 2	POSE OBTENIDA DE LA METODOLOGÍA HÍBRIDA
TNK	0.65	0.65	0.54
BAU	1.71	1.71	0.49
PFP	3.35	1.49	0.47
ZZ2	3.52	1.33	1.71

256 En la gráfica 1 se muestra de forma global la tendencia observada en los valores RMSD
 257 para los tres criterios utilizados:
 258
 259



260 **Grafica 1.** Comparación de los valores del RMSD para los tres criterios utilizado
 261

CRITERIO 1	CRITERIO 2	METODOLOGÍA HÍBRIDA
TNK 		
BAU 		
PFP 		
ZZ2 		

263

264

265

266

267

Figura 3. Comparación gráfica de algunos ligandos en los cuales se hizo más notables la mejoría entre las mejores pose obtenidas con los criterios 1 y 2 y con la metodología híbrida Autodock-PM6.

268

269

270

271

A pesar de que AutoDock ofrece un buen sistema de búsqueda conformacional, sus requerimientos impiden considerar la influencia de todos los hidrógenos del sistema ligando-proteína, lo que conduce a la pérdida de información importante representada en términos de interacciones.

272

273

274

275

276

277

278

279

Así, la utilización del método semiempírico PM6 para el reordenamiento o la recategorización de los resultados del Docking favorecen en gran medida la selección de los mejores resultados, gracias a que con esta metodología se optimizan todos los hidrógenos que participan en la interacción ligando-receptor obteniéndose de esta manera una aproximación más real del acoplamiento. Lo anterior está muy apoyado en el hecho que las poses obtenidas del Docking con altos valores de RMSD, una vez se optimizan con PM6 reportan valores mucho menores, evidenciando con esto la marcada influencia que posee la consideración de todos los hidrógenos durante el proceso de acoplamiento.

280 Por otra parte, las mejores poses obtenidas con la metodología híbrida presentaron
281 valores de RMSD mejores que las ofrecidas por AutoDock, ya que para todos los casos
282 con esta metodología todos valores permanecieron dentro del límite de tolerancia de este,
283 hecho que no se observó para los resultados con AutoDock.

284
285 De manera general, se puede afirmar que la combinación de diferentes técnicas
286 computacionales podrían permitir realizar estudios más rigurosos y por ende más reales a
287 nivel molecular.
288

289 **AGRADECIMIENTOS**

290 La realización de este trabajo fue llevada a cabo en el Grupo de Investigación de Química
291 Cuántica y Teórica de la Universidad de Cartagena, gracias al apoyo del Departamento
292 Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias, a través del beneficio
293 de la beca pasantía otorgada mediante el programa de Jóvenes Investigadores e
294 Innovadores año 2011.
295

296 **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 297
- 298 1. Reddy, A.S., et al., *Virtual screening in drug discovery -- a computational perspective*. Curr
299 Protein Pept Sci, 2007. **8**(4): p. 329-51.
 - 300 2. Ghersi, D. and R. Sanchez, *Improving accuracy and efficiency of blind protein-ligand*
301 *docking by focusing on predicted binding sites*. Proteins, 2009. **74**(2): p. 417-24.
 - 302 3. Zúñiga, A.J.P. and A.R. Domínguez, *Simulación del reconocimiento entre proteínas y*
303 *moléculas orgánicas o docking. Aplicación al diseño de fármacos*. Mensaje Bioquímico,
304 2002. **26**.
 - 305 4. Schulz-Gasch, T. and M. Stahl, *Scoring functions for protein–ligand interactions: a critical*
306 *perspective*. Drug Discovery Today: Technologies, 2004. **1**(3): p. 231-239.
 - 307 5. O'Brien, S.E., et al., *Computational tools for the analysis and visualization of multiple*
308 *protein-ligand complexes*. J Mol Graph Model, 2005. **24**(3): p. 186-94.
 - 309 6. Shoichet, B.K., et al., *Lead discovery using molecular docking*. Curr Opin Chem Biol, 2002.
310 **6**(4): p. 439-46.
 - 311 7. Wong, C.F., *Flexible ligand-flexible protein docking in protein kinase systems*. Biochim
312 Biophys Acta, 2008. **1784**(1): p. 244-51.
 - 313 8. Lázaro, J.M., *Evaluación del desempeño de diferentes aproximaciones 3D QSAR. Caso*
314 *modelo: antitumorales análogos de la geldanamicina con la proteína Hsp90*, in *Programa*
315 *de Química. Grupo de Química Cuántica y Teórica*2010, Universidad de Cartagena.
 - 316 9. Bikadi, Z. and E. Hazai, *Application of the PM6 semi-empirical method to modeling*
317 *proteins enhances docking accuracy of AutoDock*. J Cheminform, 2009. **1**: p. 15.
 - 318 10. Korth, M., *Third-Generation Hydrogen-Bonding Corrections for Semiempirical QM*
319 *Methods and Force Fields*. Journal of Chemical and Theory Computation, 2010. **6**(12): p.
320 3808–3816.
 - 321 11. Hartshorn, M.J., et al., *Diverse, high-quality test set for the validation of protein-ligand*
322 *docking performance*. J Med Chem, 2007. **50**(4): p. 726-41.
 - 323 12. Berman, H.M., et al., *The Protein Data Bank*. Nucleic Acids Res, 2000. **28**(1): p. 235-42.
 - 324 13. Morris, G.M., et al., *Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an*
325 *empirical binding free energy function*. J Comput Chem, 1998. **19**(14): p. 1639-1662.
 - 326 14. Abreu, R.M., et al., *MOLA: a bootable, self-configuring system for virtual screening using*
327 *AutoDock4/Vina on computer clusters*. J Cheminform, 2010. **2**(1): p. 10.
 - 328 15. Sanner, M.F., *Python: a programming language for software integration and development*. J
329 Mol Graph Model, 1999. **17**(1): p. 57-61.
 - 330 16. Studio, D., *version 2.5*. Accelrys Inc.: San Diego, CA, USA, 2009.
 - 331 17. Steward, J., *MOPAC (2009). Steward computational Chemistry, Version 9.069 W*.

RevColQuim Aprobado