



# Instituto Politécnico Nacional Escuela Superior de Cómputo



## Bioinformatics

### Lab Session 7. CADD

González Bocio Erik Alexander 2020630163

Jorge Luis Rosas Trigueros

Fecha de realización: 4 de abril de 2022

Fecha de entrega: 2 de mayo de 2022

## Marco Teórico:

El descubrimiento de fármacos es un proceso complejo, arriesgado, costoso y lento. El tiempo habitual que se tarda en sacar un medicamento al mercado es de unos 10 a 15 años. Afortunadamente, podemos acelerar este proceso con la ayuda de la química computacional y el descubrimiento de fármacos asistido por computadora. Dado que los enfoques computacionales son una parte integral de la ciencia interdisciplinaria de descubrimiento de fármacos, es importante comprender las herramientas empleadas junto con sus oportunidades y limitaciones. En este artículo de libro, nuestro objetivo es cubrir una amplia gama de enfoques computacionales, con especial énfasis en la química médica y el descubrimiento de fármacos y sus aplicaciones prácticas. En este documento, se revisan las tendencias actuales en el descubrimiento de fármacos asistido por computadora y se destacan los enfoques que ayudan en la identificación de éxitos para liderar la optimización de nuevos candidatos a fármacos.

El diseño de fármacos asistido por computadora utiliza enfoques computacionales para descubrir, desarrollar y analizar fármacos y moléculas biológicamente activas similares. El enfoque de descubrimiento de fármacos asistido por computadora basado en ligandos (LB-CADD) implica el análisis de ligandos que se sabe que interactúan con un objetivo de interés. Estos métodos utilizan un conjunto de estructuras de referencia recopiladas de compuestos que se sabe que interactúan con el objetivo de interés y analizan sus estructuras 2D o 3D. El objetivo básico de estos métodos es predecir la naturaleza y la fuerza de unión de una molécula dada a un objetivo. Los métodos de química cuántica *ab initio*, o la teoría funcional de la densidad, se utilizan con frecuencia para ofrecer parámetros optimizados para los cálculos de mecánica molecular para predecir la conformación de la molécula pequeña y modelar los cambios conformacionales en el objetivo biológico que pueden ocurrir cuando la molécula pequeña se une a ella. Los datos también proporcionan una estimación de las propiedades electrónicas (potencial electrostático, polarizabilidad, etc.) del candidato a fármaco que influirá en la afinidad de unión [118]. Los métodos CADD pueden aumentar las probabilidades de reconocer compuestos con características deseables, acelerar el desarrollo hit-to-lead y ampliar las probabilidades de obtener un compuesto sobre los muchos obstáculos de las pruebas preclínicas

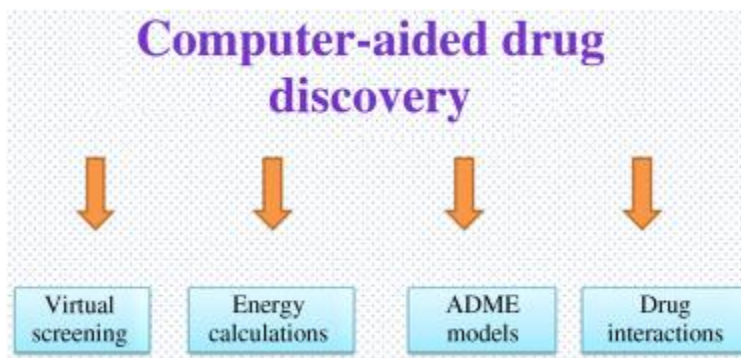


Fig. 1. Ventajas del Computer.aided drug discovery

El diseño de fármacos asistido por computadora o Computer-aided drug design (CADD) incluye encontrar, desarrollar y analizar medicamentos y compuestos activos biológicos relacionados mediante metodologías informáticas. El uso de metodologías CADD acelera las primeras etapas del desarrollo químico mientras guía y acelera el descubrimiento de fármacos. CADD cubre la evaluación virtual, el diseño de bibliotecas virtuales, la optimización de clientes potenciales, el diseño de novo y otros enfoques computacionales. Es una técnica razonable y metódica que concentra la atención de los científicos en los productos químicos más prometedores, eliminando el esfuerzo necesario para probar su potencia en laboratorios sintéticos y biológicos. Este capítulo contiene información detallada sobre la recuperación de datos de bases de datos como PubChem, DrugBank, Zinc DB, RCSB-PDB y ModBase.

### Material y Equipo:

- Computadora
- Red Wi-fi
- Correo Electrónico

### Desarrollo de la práctica:

En esta práctica se llevo a cabo el diseño de fármacos por computadora, llevándolo a cabo en varios servidores enfocados a este tema.

El primero paso fue investigar una proteína del SARS-CoV2 dependiendo del último digito de nuestra boleta estudiantil, por lo que en este caso la proteína correspondiente fue Nsp7-Nsp8.

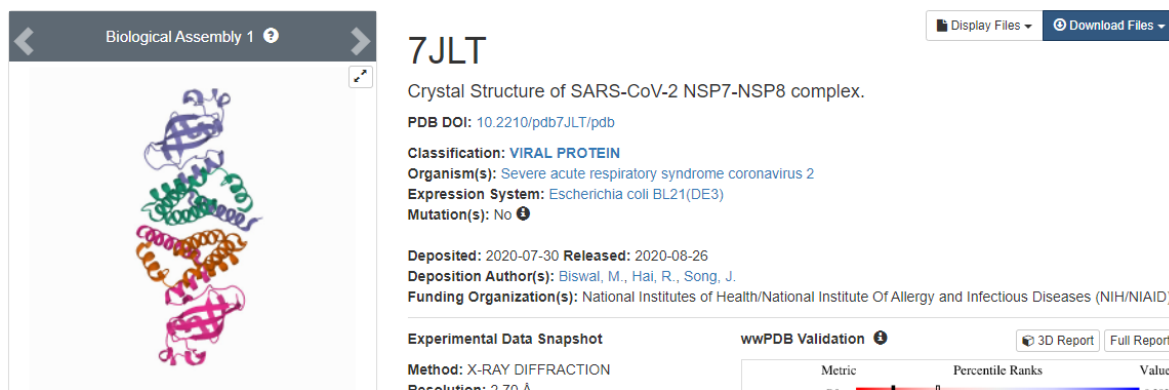


Fig. 2. Proteína 7JLT del SARS-CoV-2 NSP7-NSP8

Luego de eso, con ayuda de un artículo enfocado a los fármacos descubiertos para combatir el COVID 19 en el cuál en una tabla se muestran varias moléculas capaces de combatir proteínas del COVID19 se debían seleccionar 3 de estas moléculas y buscarlas en la base de datos de ZINC.

En este caso se eligieron:

- Glutathione

- Masoprocol
- Sildenafil

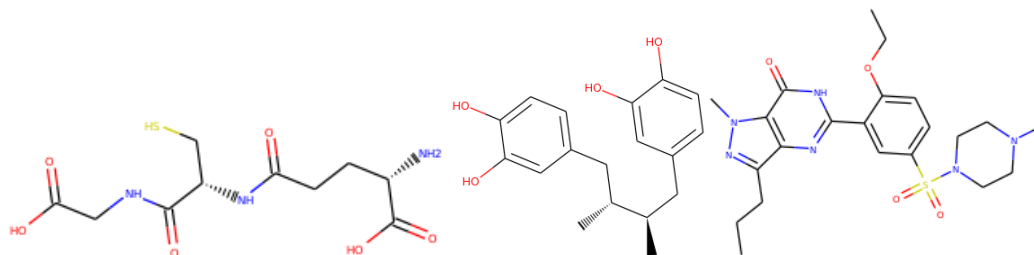


Fig. 3. Moléculas seleccionadas, podemos ver Glutathione, Masoprocol y Sildenafil

Luego, con ayuda de la página de SwissDock y haciendo uso de los modos de vinculación previstos

**Target selection**

Search for targets:

ie. PDB code, protein name, sequence, or URL  
or upload file (max 5MB)

**Ligand selection**

Search for ligands:

ie. ZINC AC, ligand name or category (like scaffolds or sidechains), or URL  
or upload file (max 5MB)

**Description**

Job name (required):

E-mail address (optional):

Show extra parameters

Primero colocamos el nombre de la proteína del Covid19, después la molécula elegida con el nombre que tiene en la página del ZINC, le damos un nombre para poder ver el nombre

del trabajo y un correo para que nos avise cuando el trabajo este listo, ya que tarda un poco en llevar a cabo esta tarea.

Finalmente, de una de estas tres selecciones y con ayuda la cadena “SMILES” buscamos una molécula similar a la que elegimos, en este caso buscamos una similar al masoprocol

## ZINC56474 (Masoprocol)

In: [bb](#) [for-sale](#) [in-man-only](#) [in-stock](#) [natural-products](#) [not-anodyne](#)

[Google](#) [Wikipedia](#) [PubMed](#)

Added	Availability	Since	Mwt	logP	Download
2004-07-23	In-Stock	2015-08-07	302.37	3.566	<a href="#">Download</a>
Mol Formula	Rings	Heavy Atoms	Hetero Atoms	Fraction sp <sup>3</sup>	Tranche
C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	2	22	4	0.33	DHCA
SMILES	<chem>C[C@H](Cc1ccc(O)c(O)c1)[C@H](C)Cc1ccc(O)c(O)c1</chem>				<a href="#">Download</a>
InChI	InChI=1S/C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> /c1-11(7-13-3-5-15(19)17(21)9-13)12(2)8-14-4-6-16(20)18(22)10-14/h3-6,9-12,19-22H,7-8H2,1-2				<a href="#">Download</a>
InChI Key	HCZKYJDFEPMADG-VXGBXAGGSA-N				<a href="#">Download</a>

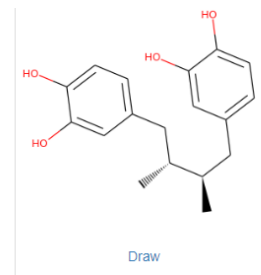


Fig. 4. Obtención de la cadena "SMILES" del Masoprocol

C[C@H](Cc1ccc(O)c(O)c1)[C@H](C)Cc1ccc(O)c(O)c1

Search with Nothing selected

Default

Similarity - 40

Substances are molecules that are loaded from the ZINC database. For each molecule, we have observations against genes, the best of which is captured in the ZINC database.

Fig. 5. Búsqueda de moléculas similares con ayuda de la cadena obtenida

Y luego de desplegarse los resultados similares se elige una, en este caso se eligió el que se muestra en la figura siguiente, se puede notar que es muy similar a el Masoprocol, solo que en una parte cambia y da una sensación de estar al revés, razón por la que resulto interesante trabajar con esta.

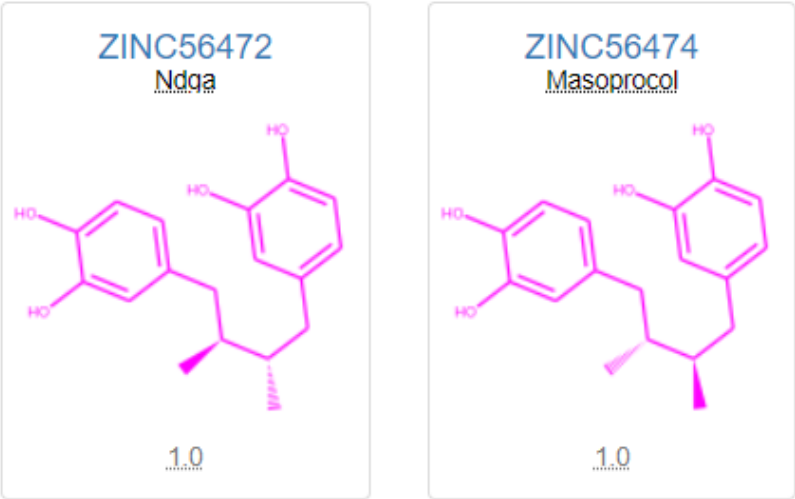


Fig. 6. Molécula seleccionada, en este caso corresponde al ZINC56472

Y al igual que las 3 seleccionadas anteriormente, también trabajamos con esta en el SwissDock.

Una vez teniendo los 4 trabajos terminados tenemos lo siguiente:

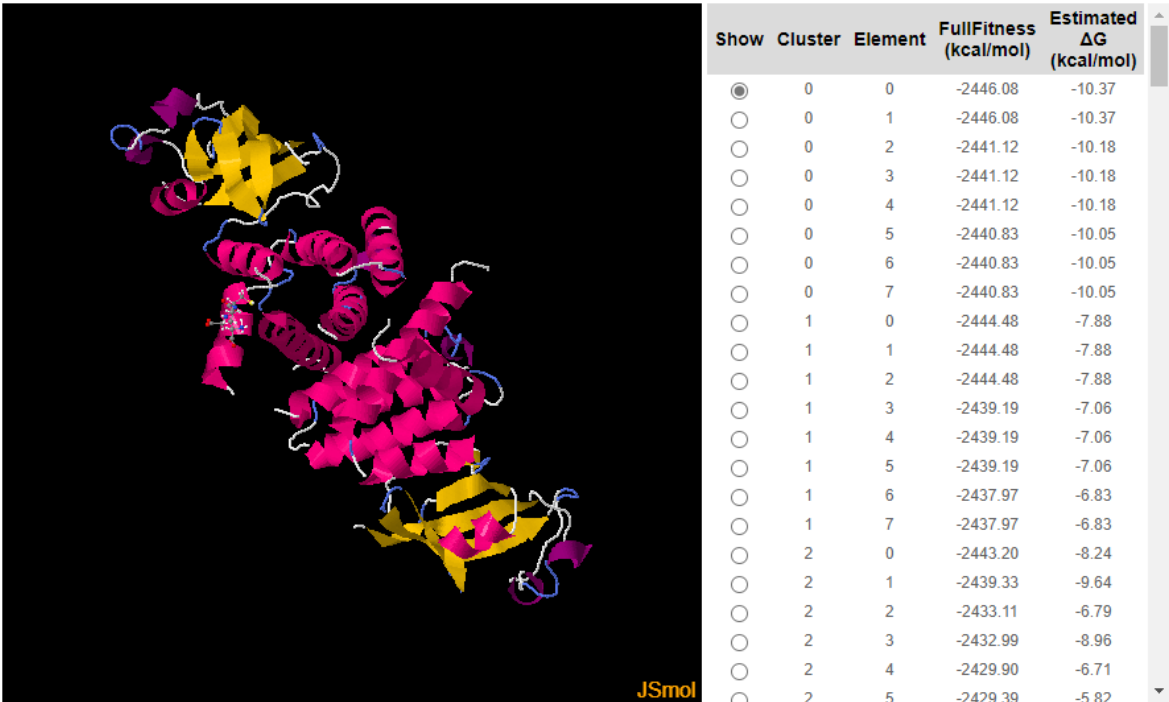


Fig. 7.Resultado de la molécula Glutathione

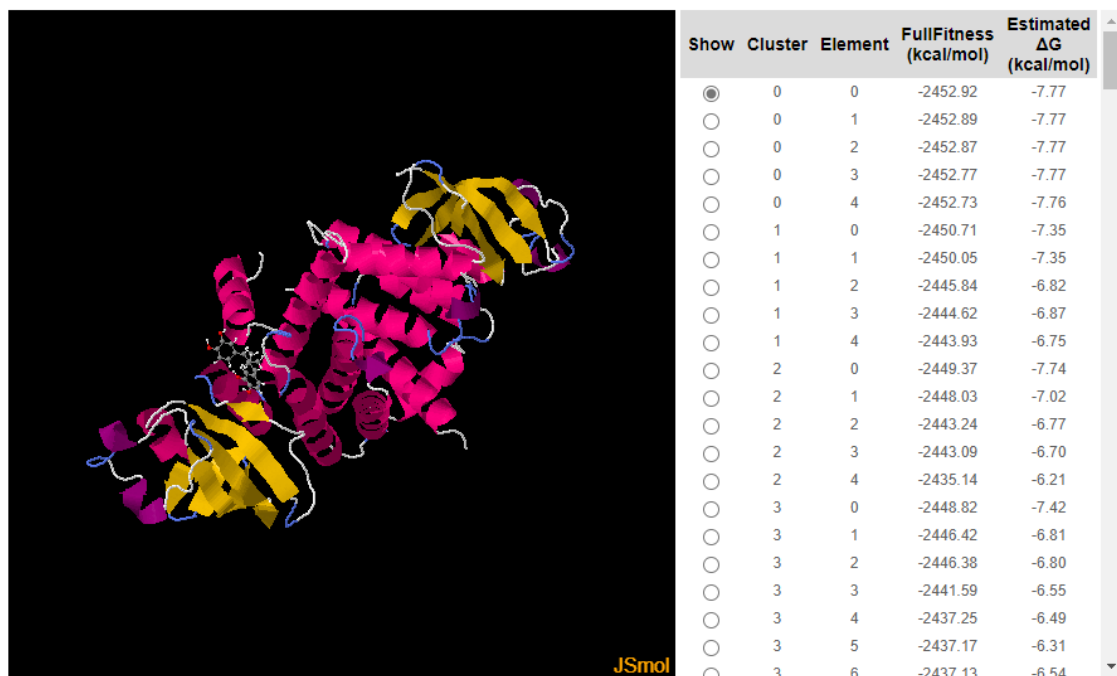


Fig. 8..Resultado de la molécula Masoprocol

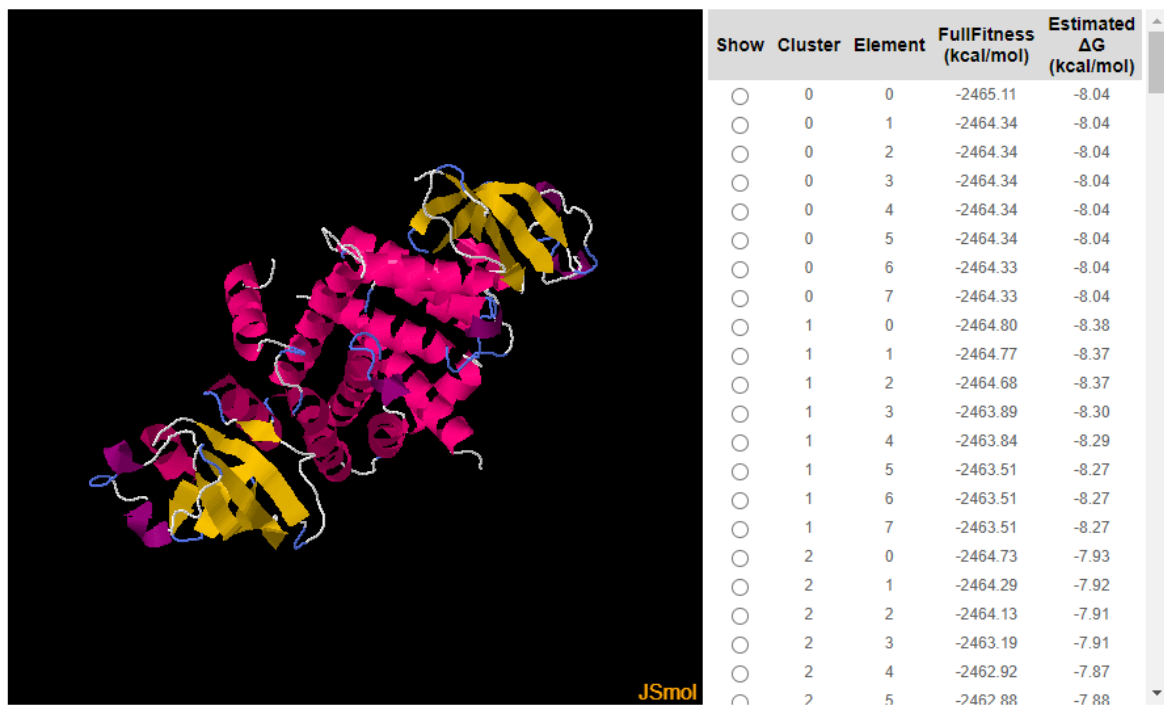


Fig. 9.Resultado de la molécula Sildenafil

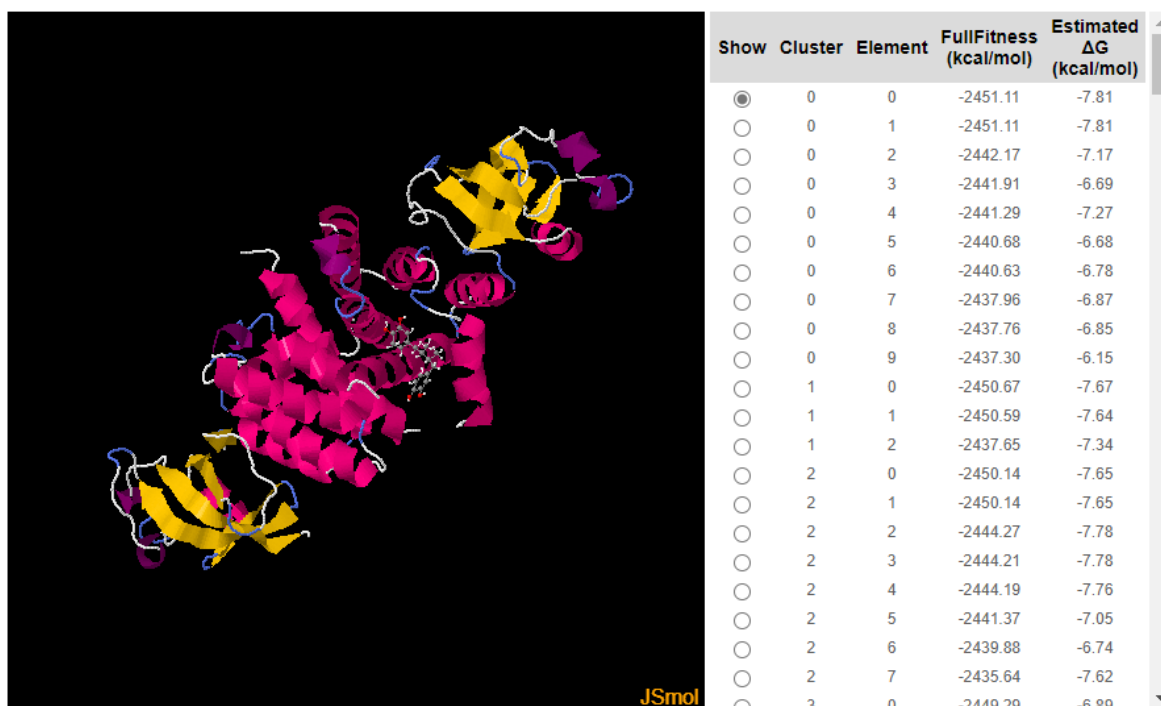


Fig. 10.Resultado de la molécula Ndga (ZINC56472)

Ahora, viendo la parte de FullFitness y la cantidad que tiene de kcal/mol vemos que el sildenafil tiene más respecto a los otros 3, por lo que podemos decir que el más efectivo en contra del SARS-COV2 es el sildenafil.

### Conclusiones y recomendaciones:

En esta práctica pudimos trabajar con moléculas de fármacos estudiados y que combaten el COVID19, me pareció muy interesante e importante ya que con ayuda de algunos servidores como lo es ZINC podemos ir recopilando moléculas de su base da datos y hacer vinculaciones, pudimos ver también que, aunque en el artículo ciertos fármacos están aplicados para cierta proteína del SARS-COV2 también funcionan para las demás y con estas herramientas podemos ver cual es mejor para la aplicación en ciertas proteínas, incluso moléculas similares como lo vimos también en esta práctica.

### Bibliografía:

- Kumar, A., & Jha, A. (2016). *Anticandidal agents* (1st ed., pp. 63-71). Academic Press.
- Singh, D., & Pathak, R. (2021). *Bioinformatics* (1st ed., pp. 207-217). Academic Press.
- Sofi, M., Shafi, A., & Masoodi, K. (2022). *Bioinformatics for everyone* (1st ed., pp. 215-229). Academic Press.
- Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., & Wang, Y. et al. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(5), 766-788.  
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>