

## II. ÍNDICE GENERAL

I. AGRADECIMIENTOS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
II. ÍNDICE GENERAL .....	4
III. ÍNDICE DE TABLAS .....	6
IV. ÍNDICE DE FIGURAS .....	8
V. RESUMEN .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
VI. ABSTRACT .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
1. INTRODUCCIÓN .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
1.1. PROTEÍNAS QUINASAS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
1.2. QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
1.2.1. Quinasas dependientes de ciclina 2 (CDK2) .....	¡Error! Marcador no definido.
1.2.2. Quinasas dependientes de ciclina 4 (CDK4) .....	¡Error! Marcador no definido.
1.3. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE LAS ENZIMAS CDK2 Y CDK4.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
1.3.1. Similitudes .....	¡Error! Marcador no definido.
1.3.2. Diferencias .....	¡Error! Marcador no definido.
1.4. IMPORTANCIA DE LAS CDKS A NIVEL CELULAR... ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.	
1.5. INHIBICIÓN DE LAS CDKS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
1.6. ENERGÍA DE INTERACCIÓN COMO DESCRIPTOR DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA... ¡ERROR!	
MARCADOR NO DEFINIDO.	
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
3. OBJETIVOS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
3.1. OBJETIVO GENERAL .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

4. MATERIALES Y METODOS .....**¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
  - 4.1. MATERIALES .....**¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
    - 4.1.1. Estructuras cristalográficas utilizadas ..... **¡Error! Marcador no definido.**
    - 4.1.2. Set de Inhibidores de CDK2 y CDK4 ..... **¡Error! Marcador no definido.**
    - 4.1.3. Programas utilizados ..... **¡Error! Marcador no definido.**
    - 4.1.4. Recursos computacionales ..... **¡Error! Marcador no definido.**
  - 4.2. MÉTODOS .....**¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
    - 4.2.1. Simulación de Acoplamiento Molecular .. **¡Error! Marcador no definido.**
    - 4.2.2. Identificación del tamaño óptimo de la región QM .. **¡Error! Marcador no definido.**
    - 4.2.3. Energía de interacción QM/MM ..... **¡Error! Marcador no definido.**
    - 4.2.4. Energía libre de unión ..... **¡Error! Marcador no definido.**
    - 4.2.5. Estudio computacional de selectividad entre CDK2 y CDK4 ..... **¡Error! Marcador no definido.**
5. RESULTADOS .....**¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
  - 5.1. PROCESO DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR CON AUTODOCK ... **¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
  - 5.2. PROCESO DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR CON GLIDE ..... **¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
  - 5.3. CORRELACIÓN DE LA ENERGÍA DE UNIÓN DEL DOCKING Y LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA **¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
  - 5.4. IDENTIFICACIÓN DEL TAMAÑO ÓPTIMO DE LA REGIÓN QM.. **¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
  - 5.5. ENERGÍA DE INTERACCIÓN QM/MM ..... **¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
  - 5.6. ENERGÍA LIBRE DE UNIÓN ..... **¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
  - 5.7. ESTUDIO COMPUTACIONAL DE SELECTIVIDAD ENTRE CDK2 Y CDK4 ..... **¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
6. DISCUSION .....**¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
7. CONCLUSIONES .....**¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**
8. PERSPECTIVAS .....**¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.**

9.	REFERENCIAS.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
10.	ANEXOS.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
10.1.	PRESENTACIÓN A CONGRESOS.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
10.2.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
10.3.	TABLAS Y FIGURAS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

### III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4.1:	Valores de concentración inhibitoria ( $IC_{50}$ ), según ensayo enzimático, de CDK2 y CDK4, compuesto 1. ....	35
Tabla 4.2:	Valores de concentración inhibitoria ( $IC_{50}$ ), según ensayo enzimático de CDK2 y CDK4, compuesto 2-6 .....	35
Tabla 4.3:	Valores de carga, multiplicidad y número de átomos en la región QM.....	45
Tabla 4.4:	Residuos diferentes en el sitio activo de CDK2 y CDK4.....	48
Tabla 5.1:	Valores de energía de unión de AutoDock.....	56
Tabla 5.2:	Valores de energía de unión de Glide .....	56
Tabla 5.6:	Energía de Interacción QM/MM de los complejos CDK2/inhibidor .....	62
Tabla 5.8:	Energía libre de unión estimada para los complejos CDK2/inhibidor .....	64
Tabla 5.11:	Energías de Interacción (kcal/mol) Residuo-inhibidor .....	67
Tabla A.5.3:	Valores experimentales de actividad biológica .....	91
Tabla A.5.4:	Valores de convergencia de la energía de interacción QM/MM de acuerdo al tamaño del sitio activo de CDK2 .....	92
Tabla A.5.5:	Valores de convergencia de la energía de interacción QM/MM de acuerdo al tamaño del sitio activo de CDK4 .....	92
Tabla A.5.7:	Energía de Interacción QM/MM del complejo CDK4 mímico/inhibidor..	92
Tabla A.5.9:	Valores de $\Delta G$ experimental (Kcal/mol) .....	93
Tabla A.5.10:	Energía libre de unión del complejo CDK4 mímico/inhibidor .....	94

Tabla A.5.12: Valores de Energía de Interacción para los sistemas <i>wild type</i> ( $\Delta E_{wt}$ ). Método DFT-B3LYP / lacvp** .....	95
Tabla A.5.13: Valores de Energía de Interacción para los sistemas mutados por Glicina ( $\Delta E_{Gly}$ ). Método DFT-B3LYP / lacvp** .....	95
Tabla A.5.14: Diferencia de Energía de Interacción total (Kcal/mol) del sistema. Método DFT-B3LYP / lacvp** .....	95
Tabla A.5.15: Valores de Energía de Interacción para los sistemas <i>wild type</i> ( $\Delta E_{wt}$ ). Método LMP2 / 6-31G++** .....	96
Tabla A.5.16: Valores de Energía de Interacción para los sistemas mutados por Glicina ( $\Delta E_{Gly}$ ). Método LMP2 / 6-31G++** .....	96
Tabla A.5.17: Diferencia de Energía de Interacción total (Kcal/mol) del sistema. Método LMP2 / 6-31G++** .....	96
Tabla A.5.18: Valores de Energía de Interacción para los sistemas <i>wild type</i> ( $\Delta E_{wt}$ ). Método M06-2X / 6-31G++** .....	97
Tabla A.5.19: Valores de Energía de Interacción para los sistemas mutados por Glicina ( $\Delta E_{Gly}$ ). Método M06-2X / 6-31G++** .....	97
Tabla A.5.20: Diferencia de Energía de Interacción total (Kcal/mol) del sistema. Método M06-2X / 6-31G++** .....	97
Tabla A.5.21: Valores de Energía de Interacción para los sistemas <i>wild type</i> ( $\Delta E_{wt}$ ). Método X3LYP / 6-31G++** .....	98
Tabla A.5.22: Valores de Energía de Interacción para los sistemas mutados por Glicina ( $\Delta E_{Gly}$ ). Método X3LYP / 6-31G++** .....	98
Tabla A.5.23: Diferencia de Energía de Interacción total (Kcal/mol) del sistema. Método X3LYP / 6-31G++** .....	98

## IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Esquema que representa el proceso de fosforilación.....	14
Figura 1.2: Estructura general de las CDKs .....	18
Figura 1.3: Representación del alineamiento estructural de CDK2 y CDK4.....	23
Figura 1.4: Diferencias en la región bisagra de CDK2 y CDK4 .....	24
Figura 1.5: Diferencia en el lazo rico en Glicina .....	25
Figura 1.6: Puntos de control del Ciclo Celular .....	27
Figura 4.1: Estructura común del conjunto de inhibidores aminoimidazol[1,2-a]piridina .....	34
Figura 4.5: Modelos reducidos del sitio activo de CDK .....	44
Figura 5.1: Resultado del acoplamiento molecular obtenido con AutoDock entre CDK2 y el conjunto de ligandos.....	51
Figura 5.2: Resultado del acoplamiento molecular obtenido con AutoDock entre la proteína CDK4 mímico y el conjunto de ligandos .....	51
Figura 5.3: Resultado del acoplamiento molecular obtenido con AutoDock entre la proteína CDK4 y el conjunto de ligandos.....	52
Figura 5.4: Resultado del acoplamiento molecular obtenido con Glide entre CDK2 y el conjunto de ligandos .....	54
Figura 5.5: Resultado del acoplamiento molecular obtenido con Glide entre la proteína CDK4 mímico y el conjunto de ligandos .....	55

Figura 5.6: Gráfica de correlación de los complejos CDK2/inhibidor.....	57
Figura 5.7: Gráfica de correlación de los complejos CDK4 mímico/inhibidor .....	57
Figura 5.8: Gráfica de correlación de los complejos CDK4/inhibidor obtenidos con AutoDock .....	58
Figura 5.9: Gráfica de convergencia de la energía de interacción QM/MM en CDK2 y CDK4 mímico de acuerdo al tamaño de la región QM.....	60
Figura 5.10: Límite entre la región QM y MM para calcular la energía de interacción QM/MM.....	61
Figura 5.11: Gráfica de comparación entre el -Log IC <sub>50</sub> versus Energía de Interacción QM/MM (kcal/mol) para los 6 compuestos de aminoimidazol piridina en complejo con la enzima CDK2 .....	63
Figura 5.13: Gráfica de correlación entre el $\Delta G$ calculado (se incluyen los términos de solvatación calculados con el método MM/GB-SA) versus el $\Delta G$ experimental para los 6 compuestos de aminoimidazol piridina en complejo con la enzima CDK2....	65
Figura 5.15: Residuos considerados en el estudio de la selectividad .....	66
Figura 5.16: Análisis de selectividad del residuo 82.....	67
Figura 5.17: Análisis de selectividad del residuo 83.....	68
Figura 5.18: Análisis de selectividad del residuo 89.....	69
Figura 6.1: Interacciones que realiza CDK2 con los compuestos 2 y 5.....	71
Figura 6.2: Interacciones que realiza CDK4 mímico con los compuestos 2 y 4 .....	73
Figura A.4.2: Diagrama de flujo del algoritmo de búsqueda de conformaciones que utiliza el software AutoDock, denominado Algoritmo Genético Lamarckiano .....	90
Figura A.4.3: Definición del núcleo y grupos rotámeros en la búsqueda de conformaciones del software Glide.....	90
Figura A.4.4: Algoritmo de búsqueda jerárquico para realizar la Simulación de Docking con Glide.....	91
Figura A.5.12: Gráfica de comparación entre el - Log IC <sub>50</sub> versus Energía de Interacción QM/MM (kcal/mol) para los 6 compuestos de aminoimidazol piridina en complejo con la enzima CDK4 mímico .....	93
Figura A.5.14: Gráfica de $\Delta G$ calculado versus el $\Delta G$ experimental para los 6 compuestos de aminoimidazol piridina en complejo con la enzima CDK4 mímico	94

