



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**DISEÑO Y EVALUACION *IN SILICO* DE
NUEVAS MOLÉCULAS DERIVADAS DE LA
REPAGLINIDA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA DIABETES TIPO 2**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A

ISAI JONATAN PERALES CARRILLO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. SAMUEL ALVAREZ ALMAZAN

Cuautitlán, Edo. de México

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por la oportunidad, la sabiduría e inteligencia, por mi vida.

A la universidad: Por darme las herramientas y estrategias brindadas para ampliar mi conocimiento.

A mi mamá: Por el amor, cariño y por los sacrificios para educarme y poder lograr ser la persona que soy.

A mi papá: Por brindarme el apoyo emocional e intelectual para potenciar, mejorar y superar mi entendimiento.

A mi hermana y a mi hermano: Por ser mis compañeros leales, mis mejores amigos de locuras y nuevas experiencias, por estar a mi lado apoyándome siempre.

A mi familia: Por apoyarme y estar en mi vida personal y académica.

A mi novia: Por el amor, apoyo académico

Al Dr. Samuel y a la Dra. Jessica: Por la confianza otorgada y permitirme trabajar en sus experimentos, que me ayudo a aumentar mi conocimiento teórico y práctico, así mismo por la amistad y enseñanzas.

CONTENIDO GENERAL

ÍNDICE	III
ÍNDICE DE FIGURAS	V
ÍNDICE DE TABLAS	VI
ABREVIATURAS	VII
RESUMEN	IX

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Síndrome metabólico	1
1.1.1.	Clasificación por organismos internacionales	1
1.2.	Diabetes	3
1.2.1.	Antecedentes Históricos	3
1.2.2.	Diagnóstico de la Diabetes.....	4
1.2.3.	Clasificación de la diabetes	5
1.2.3.1.	Diabetes gestacional	5
1.2.3.2.	Diabetes tipo 1.....	5
1.2.3.3.	Diabetes tipo 2	5
1.2.4.	Causas de diabetes tipo 2	6
1.2.5.	Epidemiología	6
1.2.5.1.	Diabetes tipo 2 en América del Norte y Caribe (NAC)	7
1.2.5.2.	Diabetes en México	7
1.2.6.	Complicaciones de diabetes tipo 2	8
1.2.6.1.	Nefropatías	8
1.2.6.2.	Retinopatía	8
1.2.6.3.	Neuropatías	9
1.2.6.4.	Angiopatías	9
1.2.7.	Prevención de diabetes tipo 2	9
1.2.8.	Tratamientos Actuales para la diabetes tipo 2	10
1.2.8.1.	Meglitinidas	10
1.3.	Desarrollo de nuevos fármacos	10
1.3.1.	Diseño de fármacos asistidos por computadora (DiFac)	10
1.3.2.	Acoplamiento Molecular (<i>Docking</i>)	11
1.4.	Canales Potasio	11
1.4.1.	Canales Potasio dependientes de ATP (KATP)	12
1.4.2.	Sitio de unión de la RPG (SUR1)	12
2.	JUSTIFICACIÓN	13
3.	HIPÓTESIS	13
4.	OBJETIVOS	13
4.1.	General	13
4.2.	Particulares	13
5.	MATERIALES Y MÉTODOS	13
5.1.	Diseño y evaluación <i>in silico</i>	13
5.1.1.	Diseño de ligandos	13
5.1.2.	Dibujo de ligandos	15
5.1.3.	Optimización de ligandos	15
5.1.4.	Determinación de propiedades fisicoquímicas	15
5.1.5.	Determinación de propiedades biológicas	16
5.1.6.	Pre-optimización del canal KATP (SUR1)	16
5.1.7.	Acoplamiento Molecular (<i>Docking</i>)	16
5.1.8.	Validación del método	17

5.1.8.1.	Re-docking y obtención de RMSD en Autodock Tools.....	17
5.1.9.	Visualización de interacciones	17
5.1.10.	Selección de candidatos	17
5.1.11.	Evaluación Farmacocinética	18
5.1.12.	Factibilidad de Síntesis	19
6.	RESULTADOS	20
6.1.	Predicción de propiedades fisicoquímicas	20
6.2.	Predicción de propiedades biológicas	21
6.3.	Validación del método de acoplamiento molecular y resultado RMSD.....	21
6.4.	Acoplamiento de las moléculas propuestas	22
6.5.	Evaluación farmacocinética y factibilidad de síntesis	26
6.6.	Factibilidad de síntesis	28
7.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
8.	CONCLUSIONES	32
9.	PROPUESTAS FUTURAS	33
10.	REFERENCIAS	34
11.	ANEXO 1: Tabla de propiedades fisicoquímicas y biológicas de los fármacos comerciales y las propuestas diseñadas	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del canal potasio dependiente de ATP (KATP)	12
Figura 2A. Estructura de la repaglinida	15
Figura 2B. Diseño de la cabeza y cola de las moléculas similares a la RPG	15
Figura 3. Compuestos que reproducen el modo de unión	23
Figura 4. Compuesto que no reproducen modo de unión	23
Figura 5A. Interacciones de las moléculas comerciales y diseñadas I. RPG (A) NTG(B) 2E(C) 2Ea(D).....	25
Figura 5B. Interacciones de las moléculas diseñadas II. 2Eb(E) 4E(F) 4Ea(G) 4Eb(H) 7E(I) 7Eb(J).....	26

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Componentes y criterios de evaluación establecidos por la OMS para diagnosticar el síndrome metabólico	1
Tabla 2.- Componentes y criterios de evaluación establecidos por el NCEP-ATP III para diagnosticar el SM	2
Tabla 3.- Componentes y criterios de evaluación por parte de la IDF para establecer el SM	2
Tabla 4.- Componentes y criterios de evaluación indicados en el documento “Harmonizing the Metabolic Syndrome” para establecer el SM	3
Tabla 5.- Criterios de diagnóstico para la diabetes	4
Tabla 6.- Total, estimado de adultos (20 a 79 años) con diabetes en el 2019 y prospecto para 2030 y 2045 en el mundo	7
Tabla 7.- Parámetros determinantes para la selección de mejores compuestos	18
Tabla 8.- Rangos de datos fisicoquímicos de las familias de moléculas propuestas y fármacos comerciales, obtenidos del servidor Molinspiration	20
Tabla 9.- Predicción de datos biológicos, toxicológicos y fisicoquímicos de las familias de moléculas propuestas y fármacos comerciales, provistos por el servidor Osiris	21
Tabla 10.- Resultados de la validación del método de docking	22
Tabla 11.- Datos experimentales del acoplamiento molecular	22
Tabla 12.- Aminoácidos y longitudes de enlace por puente de hidrógeno de los mejores candidatos.....	24
Tabla 13.- Predicción de la evaluación farmacocinética y factibilidad de síntesis, obtenida de los servidores pkCSM-pharmacokinetics y SwissADME respectivamente.....	27
Tabla 14.- Valores farmacocinéticos teóricos obtenidos de la página DrugBank.....	27

ABREVIATURAS

Å: Angstrom

ADA: American Diabetes Association

ADT: AutoDockTools

ANA/NHLBI: American Nurses Association/National Heart, Lung and Blood Institute

ASCII: American Standard Code for Information Interchange

DiFac: Diseño de Fármacos asistidos por computadora

DNA: Deoxyribonucleic acid

D.L.: Drug likeness

DPP-4: Dipeptidil Peptidasa 4

D.S.: Drug Score

DSPN: Distal Symmetrical Polyneuropathy

EGIR: The European Group for the study of Insulin Resistance

ER: Enlaces Rotables

FAO: Food and Agriculture Organization

GADA: Glutamic Acid Decarboxylase

GBM: Glomerular Basement Membrane

HDL: High Density Lipoprotein

I: Irritant

IA-2: Tyrosine phosphatase-related islet antigen 2

IARC: International Agency for Research on Cancer

IDF: International Diabetes Federation

IMC: Índice de Masa Corporal

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía Informática

JRE: Java Runtime Environment

KATP: Canales potasio dependientes de adenosil trifosfato.

M: Mutagenicity

MMFF94s: Merck Molecular Force Field

NAC: North America and Caribbean

NTG: Nateglinida

NCEP-ATP III: The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III

nOHNH: Número de aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno

nOH: Número de donadores de enlaces por puentes de hidrógeno

OCP: Organic Chemistry Portal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PDB: Protein Data Bank

P.M.: Peso Molecular

RE: Reproductive Effects

RI: Resistencia a la Insulina

RMSD: Desviación de la raíz media cuadrática

RPG: Repaglinida

SGLT2: Sodium Glucose Cotransporter 2

SM: Síndrome Metabólico

SMILES: Simplified Molecular Input Line Entry Specification

SSA: Secretaría de Salud

T: Tumorigenesis

TAG: Triacilglicéridos

TPSA: Topological Polar Surface Area

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

RESUMEN

La diabetes es un desorden metabólico cuyo principal signo es el aumento de la glucosa plasmática como consecuencia de anomalías en la secreción, formación y/o acción de la insulina. A la falla progresiva de esta última, se manifiesta la diabetes tipo 2 y a largo plazo provoca lesiones en diversos órganos del cuerpo, principalmente en ojos, riñones, vasos sanguíneos, cerebro y corazón.

Es de gran importancia el estudio de la diabetes tipo 2, debido a las consecuencias y daños que la enfermedad provoca, así mismo, la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento farmacológico. Por tal motivo, los objetivos de este trabajo de tesis son diseñar y evaluar mediante programas computacionales (*in silico*) nuevos compuestos derivados del fármaco repaglinida (RPG). Estos se obtuvieron modificando grupos funcionales y tamaños de molécula RPG.

Las nuevas propuestas de fármacos fueron diseñadas en el programa ChemDraw (ChemBioOffice modeling software, CambridgeSoft, UK) y renderizadas en el programa Avogadro. Las predicciones fisicoquímicas y biológicas fueron obtenidas de los servidores en línea Molinspiration y Osiris property explorer. Se realizaron estudios de acoplamiento molecular (Docking) en el programa AutodockTools, usando la proteína blanco canales potasio dependientes de ATP (KATP) (cristal PDB: 6PZ9) en su subunidad receptora de sulfonilureas 1 (SUR1) para identificar interacciones moleculares con los fármacos propuestos.

Se diseñaron un total de 114 moléculas, que presentaron similitud a la RPG en las propiedades fisicoquímicas y biológicas, obteniendo que un 64% de las moléculas reproducen el modo de unión de la RPG, infiriendo que las moléculas que reproducen el modo de unión poseerán actividad biológica similar a este fármaco comercializado. De acuerdo con las predicciones teóricas, las propuestas 2E, 2Ea, 2Eb, 4Bb, 4E, 4Ea, 4Eb, 7E, 7Eb y 8Ea presentaron mejores valores teóricos fisicoquímicos, biológicos y mejoras en parámetros farmacocinéticos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Síndrome metabólico

Se entiende como síndrome metabólico (SM) a todas las alteraciones metabólicas/bioquímicas, las cuales se han relacionado como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardíacas, renales y diabetes. Las personas que padecen síndrome metabólico se caracterizan por tener por lo menos dos de las siguientes alteraciones: obesidad, poseer niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), un aumento en los niveles de triacilglicéridos (TAG) en plasma, un aumento de la presión cardíaca e incremento de glucosa plasmática (Zimmet P, 2005).

1.1.1. Clasificación por organismos internacionales

El síndrome metabólico ha sido clasificado por múltiples organizaciones, cada una de ellas evalúa con criterios distintos y de igual manera asocia diversos factores y/o patologías. Las clasificaciones y el conjunto de criterios definitivos para evaluar al SM se mencionan en las siguientes líneas.

En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo énfasis en las personas con resistencia a la insulina (RI), debido a que es el factor desencadenante en diversas patologías relacionadas con el aumento de la presión arterial, diabetes tipo 2, obesidad, disfunción endotelial, entre otras. De poseer dos o más de los criterios planteados por la OMS (**Tabla 1**) se establece la presencia de síndrome metabólico (Separata, 2008).

Tabla 1. Componentes y criterios de evaluación establecidos por la OMS para diagnosticar el síndrome metabólico (Separata, 2008).

Componentes	Criterio
Hipertensión	Aumento de la presión arterial (>140/90 mmHg)
Dislipidemia	Aumento de triacilglicéridos (TAG) (> 150 mg/dL) Disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés)
Índice de masa corporal	Valor > 30 kg/m
Microalbuminuria	Excreción de albúmina en orina > 20 µg/min
Glucosa plasmática	Aumento de glucosa plasmática en ayunas > 110 mg/dL

El programa nacional de educación sobre el panel de tratamiento del colesterol en adultos III (NCEP-ATP III, por sus siglas en inglés), (**Tabla 2**) resalta al SM como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares o de diabetes. Esta clasificación es considerada una definición clínica del SM, cuyos criterios no están relacionados con la inflamación o con alteraciones de la coagulación, aunque de tenerlos, aumenta su sensibilidad de identificar un SM (Separata, 2008).

Estos criterios indicados por el NCEP-ATP III presentan similitud con los de la OMS, con la diferencia que los primeros incluyen múltiples factores de riesgo y patologías. Estas consideraciones son

influyentes para el desarrollo de SM en el paciente, siendo las siguientes: tabaquismo, historial familiar de diabetes tipo 2 e hipertensión, estilo de vida sedentaria y edad (> 45 años hombres, > 55 años mujeres) (Carrillo R. Sánchez M. y Elizondo S; 2006).

Tabla 2. Componentes y criterios de evaluación establecidos por el NCEP-ATP III para diagnosticar el SM (Separata, 2008).

Componentes	Criterio
Sobrepeso	Índice de masa corporal >25 kg/m ²
Hipertrigliceridemia	Aumentada > 150 mg/dL
HDL en sangre	Disminuido < 40 mg/dL hombre, < 50 mg/dL mujer
Hipertensión arterial	Aumentada > 130/85 mmHg
Factores de Riesgo	Tabaquismo Historial familiar de diabetes tipo 2 e hipertensión Estilo de vida sedentaria Edad (> 45 años hombres, > 55 años mujeres)

La Federación Internacional de la Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) presenta los mismos criterios ya mencionados y además propone el uso de una herramienta de uso rápido y universal la cual no dependa de parámetros que solo son usados en la investigación. La propuesta por parte de la IDF está enfocada en la obesidad central, misma que se determina con la medición del perímetro de la cintura y el aumento está relacionado con todos los criterios del SM. Este nuevo criterio presenta ventajas, dado a su manera sencilla y económica de interpretarlo, aunque los valores de referencia dependen del lugar o grupo étnico evaluado (Zimmet, 2005).

Tabla 3. Componentes y criterios de evaluación por parte de la IDF para establecer el SM (Zimmet, 2005).

Componente	Criterio
Obesidad central	Perímetro de la cintura cuyos valores dependen del grupo étnico perteneciente
TAG	Aumentados > 150 mg/dL
Presión arterial	Aumentada > 130/85 mmHg

Como se mencionó anteriormente, cada una de las organizaciones poseen diversos criterios para diagnosticar el SM, presentando similitudes, pero sin llegar a la unificación de criterios definitivos para el diagnóstico. Esto hace que los criterios puedan ser confusos según algunos autores, hasta que, en el 2009 los representantes del IDF, de la Asociación Americana del Corazón y el del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (AHA/NHLBI por sus siglas en inglés), resolvieron las diferencias, llegando a unificar criterios. Esta unificación fue publicada bajo el título de

“Harmonizing the Metabolic Syndrome”. El diagnóstico del SM según la unificación de criterios se puede observar en la **Tabla 4** (Lizarzaburu, 2013).

Tabla 4. Componentes y criterios de evaluación indicados en el documento “Harmonizing the Metabolic Syndrome” para establecer el SM (Lizarzaburu, 2013).

Componentes	Criterios
Incremento de la circunferencia abdominal	Específico para cada país México: > 102 cm en hombres > 88 cm en mujeres
TAG	Aumentado \geq 150 mg/dL
HDL	Disminuida \leq 40 mg/dL
Presión arterial	Aumentada \geq 130/85 mmHg
Glucosa plasmática en ayunas	Aumentada \geq 100 mg/dL

Estos últimos criterios son los definitivos y utilizados por el personal médico para el diagnóstico del SM. Este síndrome es de suma importancia debido a las enfermedades asociadas, las personas que presentan SM son propensas a desarrollar enfermedades cardíacas, renales o diabetes (Lizarzaburu, 2013). Siendo esta última patología, el objetivo de estudio de este documento.

1.2. Diabetes

Se define a la diabetes como un grupo de trastornos bioquímicos/metabólicos distinguidos por el aumento de glucosa plasmática por causa de defectos en la formación, secreción y acción de la insulina. Estos defectos son consecuencia de diversas fisiopatologías que abarcan la destrucción de células beta del páncreas, predisposición genética, alteraciones inmunológicas, dieta alta en carbohidratos, entre otros (Mediavilla J y cols. 2015). La disminución de insulina y el aumento de glucosa plasmática inducen la activación o inactivación de rutas metabólicas/de señalización intracelulares que provocan desequilibrios bioquímicos celulares que, en periodos prolongados, promueven diversas complicaciones en múltiples tejidos y órganos (Papatheodorou K y cols, 2017).

1.2.1. Antecedentes históricos

En 1761 el autor Giovanni Morgani publicó en su antología con el nombre en latín “De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis”, donde se describieron las bases anatómicas de muchas enfermedades. Aquí Morgani distingue la asociación entre obesidad central, metabolismo anormal y aterosclerosis extensiva (Pineda. C, 2008).

En 1923, Kylin describe la presencia de hipertensión, hiperglucemia y la patología de la gota (Pineda. C, 2008). En 1947, Vague informó que la obesidad corporal superior se asocia con ciertas anormalidades metabólicas (Pineda. C, 2008).

En 1963 Reaven y cols., observaron que en personas no diabéticas que tuvieran previo historial de infarto al miocardio presentan valores de glucemia basales elevadas, tolerancia a la glucosa variada y de igual manera un aumento de TAG comparado con los valores normales. Por otro lado, se encontró como defecto común en las anteriores anormalidades la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia (Pineda. C, 2008).

En 1988 nuevamente Reaven y cols., notaron que la presencia de varios factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, hiperglucemia) tendían a presentarse juntos. A este grupo de factores de riesgo lo denominó síndrome "X" y lo reconoció como factor de riesgo múltiple para presentar enfermedades cardiovasculares, posteriormente postularon la resistencia a insulina (RI) como la base del síndrome "X", por lo tanto, el síndrome "X" es dominado ahora como síndrome de resistencia a la insulina (Pineda. C, 2008).

En 1998 la OMS introdujo el término SM como entidad diagnóstica con criterios definidos. El ATP III usó este término en su informe de 2001, y se convirtió en la definición más utilizada (Pineda. C, 2008).

En 1999, el grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina (EGIR por sus siglas en inglés), empleó el término síndrome de resistencia a la insulina, más que el de SM, e introduce como necesaria la demostración de la RI, con medición de niveles plasmáticos de insulina mayores al percentil (Pineda. C, 2008).

En 2001 el NCEP-ATP III, introdujo sus propios criterios para diagnosticar el SM. El panel no hizo necesaria la demostración directa de la RI, ni obligó la presencia de un factor único para el diagnóstico como los anteriores. En la definición original del 2001, el punto de corte de la glucemia para ser criterio de SM era de 110 mg/dL, pero en 2004 con la actualización de la Asociación americana de la diabetes (ADA por sus siglas en inglés) se modificó a 100 mg/dl (Pineda. C, 2008).

1.2.2. Diagnóstico para la diabetes

La diabetes se caracteriza por el aumento de glucosa plasmática, por lo que, el diagnóstico se enfoca en cuantificar esta molécula en sangre. La evaluación inicia midiendo el índice de masa corporal (IMC) de las personas, si este es mayor a 25 se procede a realizar la evaluación de glucosa plasmática. También se recomiendan las evaluaciones para personas mayores de 45 años y mujeres que hayan presentado diabetes gestacional (Mayo Clinic, 2017). Los criterios se describen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Criterios de diagnóstico para la diabetes (Inzucchi, 2012).

Medición	Criterio
Glucemia en ayunas	> 126 mg/dL
Glucemia posprandial	> 200 mg/dL
Glucemia al azar	> 200 mg/dL
Hemoglobina glicosilada	> 6.5 %

1.2.3. Clasificación de la diabetes

La asignación del tipo de diabetes dependerá de las circunstancias que presente cada paciente, y no siempre es fácil clasificarlo debido a que cada caso es único y dependerá de las patologías y estilo de vida de cada individuo; La IDF, ATP III, OMS, entre otras organizaciones establecen la clasificación de la siguiente manera: diabetes mellitus gestacional, diabetes tipo 1 y tipo 2 (ADA,2010; OMS, 2016; Vigil, 2017).

1.2.3.1. Diabetes gestacional

La diabetes gestacional es una enfermedad de la mujer durante el embarazo caracterizada por la intolerancia de carbohidratos, lo cual da como resultado la hiperglucemia. Este estado de glucemia alta genera como complicaciones más frecuentes: el aumento en la presión gestacional y preeclampsia, el aumento de bilirrubinas, dificultades en el parto, lesiones neonatales y muerte prenatal (Vigil, 2017). Las complicaciones de este tipo de diabetes se extienden *post parto*, aumentando la posibilidad que las mujeres que padecieron este tipo de diabetes presenten en el futuro diabetes tipo 2 y/o enfermedades cardíacas (Vigil, 2017).

1.2.3.2. Diabetes tipo 1

Este tipo de diabetes también se le conoce como diabetes juvenil, la cual es causada por la destrucción de células beta del páncreas, mismas que se encargan de la síntesis de insulina. Esta destrucción de células se asocia con la presencia de varios autoanticuerpos, de los cuales destacan los autoanticuerpos de células pancreáticas contra insulina, ácido glutámico descarboxilasa (GADA por sus siglas en inglés) y tirosina fosfatasa 2 (IA-2) (ADA, 2010). Esta última enzima desempeña un papel importante en la secreción de hormonas y neurotransmisores (Harashima S, 2011). La destrucción de las células es variable en cada persona, presentándose de dos maneras, rápida, presente principalmente en niños, y lenta principalmente en adultos. Como resultado de esta producción de autoanticuerpos, se generan estados hiperglucémicos (ADA, 2010).

1.2.3.3. Diabetes tipo 2

Esta forma de diabetes involucra entre el 90 y el 95 % de las personas con diabetes (ADA, 2010). Se denomina diabetes no dependiente de la insulina, diabetes tipo 2 o diabetes de inicio adulto y está caracterizada por el uso ineficiente de la insulina, esto debido a la resistencia o por la deficiencia de esta hormona. Este tipo de diabetes se presenta normalmente en personas mayores a 45 años, pero, en la actualidad se han aumentado el número de casos en niños y adolescentes, esto debido al aumento de obesidad infantil, falta de actividad física, malos hábitos alimenticios y a dietas poco saludables (ADA, 2010; OMS, 2016).

El diagnóstico de este tipo de diabetes se realiza con ayuda de las mediciones previamente descritas (**Tabla 4**), pero el diagnóstico no es inmediato debido a que el aumento de glucosa plasmática se desarrolla de manera gradual y no es lo suficientemente grave para que las personas presenten signos y síntomas de la enfermedad. (OMS, 2016).

1.2.4. Causas de la diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es el resultado del fenómeno conocido como resistencia a la insulina, esto como consecuencia de una falta de capacidad de las células de reconocer y/o utilizar efectivamente a la insulina. Durante este proceso, el cuerpo incrementa la producción de esta hormona, aumentando la capacidad de producción en las células beta de pancreáticas. Este aumento en la producción por tiempo prolongado tendrá como consecuencia que las células beta de páncreas presenten fallos y la producción de insulina disminuye paulatinamente (IDF, 2019).

La resistencia a la insulina está fuertemente asociada a diversos factores de riesgo, algunos son: el aumento excesivo de peso y obesidad, familiares con diabetes, factores ambientales, alimentación poco saludable y la predisposición genética (ADA, 2010; OMS, 2016).

Algunos de los genes implicados en esta patología se describen en las siguientes líneas. Uno de ellos es el gen *PPARG*, este gen codifica el receptor de proliferadores de peroxisomas tipo gamma, se trata de un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares que regula la transcripción de varios genes, especialmente aquellos específicos del tejido adiposo (Stancakova A, Laakso M, 2016). De igual manera, participa en funciones de oxidación de lípidos (OMIM, 2020). Estudios realizados indican que la existencia de un polimorfismo (Pro12Ala) incrementa el riesgo de padecer diabetes tipo 2, debido a que participa en el mecanismo de la sensibilidad a la insulina (Stancakova, Laakso M, 2016).

Otro gen implicado en la diabetes tipo 2 es el gen *KCNJ11*, el cual codifica los canales potasio dependientes de ATP (KATP), subunidad Kir6.2 (Prasad R, Groop L, 2015). El polimorfismo Glu23Lys del gen *KCNJ11* provoca una disminución en la funcionalidad del canal, debido a que los canales se mantienen con apertura constante o permanente y esto provoca el aumento de la despolarización membranal constante, que trae como consecuencia, un aumento en el estrés celular y eventualmente apoptosis de la célula beta pancreática (Stancakova A, Laakso M, 2016).

Con lo anterior, los polimorfismos en los genes *PPARG* y *KCNJ1* en conjunto con factores externos como: una alimentación desbalanceada (alta en carbohidratos y grasas), disminución de la actividad física, tabaquismo, entre otros, aumentan la posibilidad de padecer diabetes tipo 2 en algún momento de la vida (Stancakova A., Laakso M., 2016).

1.2.5. Epidemiología

En este apartado se hará énfasis en el número total de personas que padecen cualquier tipo de diabetes en el mundo, en la región América del norte y el Caribe (región donde se ubica México) y en México. Aunque los objetivos del estudio están planteados para la diabetes tipo 2, el obtener datos específicos para este tipo de diabetes resulta complicado. Esto es así, debido a las faltas de pruebas de laboratorio para evaluar función pancreática complejas, provocando que no existan estimaciones mundiales o regionales específicas para poder diferenciar la prevalencia de diabetes de tipo 1 o tipo 2 (IDF, 2019; OMS, 2016).

En el año 2019, se obtuvo un total de 255 datos estadísticos poblacionales, provenientes de 138 países, concluyendo que el número de personas con cualquier tipo de diabetes es de 463 millones,

dentro del rango de edad de 20 a 79 años, en la **tabla 6** se muestra con detalle los resultados antes mencionados y el prospecto de la enfermedad para los años 2030 y 2045 (IDF, 2019).

Tabla 6. Total, estimado de adultos (20 a 79 años) con diabetes en el 2019 y prospecto para 2030 y 2045 en el mundo (IDF, 2019).

	2019	2030	2045
Población mundial	7.7 billones	8.6 billones	9.5 billones
Población adulta	5 billones	5.7 billones	6.4 billones
Prevalencia	9.3 %	10.2 %	10.9 %
Número total de personas con diabetes	463.0 millones	578.4 millones	700.2 millones
Número de muertes provocadas por la diabetes	4.2 millones	---	---
Total de gastos en salud	760.3 billones de dólares	824.7 billones de dólares	845.0 billones de dólares
Número de niños (0 a 19 años) con diabetes tipo 1	1,110,100	---	---

1.2.5.1 Diabetes tipo 2 en América del norte y el caribe (NAC)

Los datos estiman que en año 2019 hubo un total de 47.6 millones de adultos (edad 20-79 años) que padecen diabetes y están diagnosticados. Por otra parte, se cree que hay un total de 18 millones de personas con diabetes no diagnosticadas. Estas cifras están distribuidas principalmente en zonas urbanizadas (83.5 %) en países con ingresos económicos altos (71.5 %) (IDF, 2019).

Mortalidad y gastos en salud en NAC.

Durante el año 2019, el número de adultos (edad 20-79 años) fallecidos por diabetes dentro de la región de NAC fueron en total de 301,700 representando el 13.8 % del total de muertes en ese año. Más de la mitad de estas muertes se dieron en los países con ingresos económicos altos. Se estima que en el 2019 se gastaron un aproximado de 324.5 millones de dólares en esta región, equivalente al 42.7 % del total de gastos en salud a nivel mundial, donde, 294.5 billones de los gastos son provenientes de Estados Unidos de América (IDF, 2019).

1.2.5.2. Diabetes tipo 2 en México

En el año 2019 el número de casos totales de diabetes en México fueron de 12.831,78, ocupando el puesto 6 global de países con mayor número de personas con diabetes (IDF, 2019). En ese mismo

año el número de casos nuevos registrados de diabetes tipo 2 fueron de 438,393 (SSA, 2019) representando la segunda causa de defunción en el país con un total de 101,257 fallecidos (INEGI, 2019).

1.2.6. Complicaciones de la diabetes tipo 2

Las repercusiones del aumento prolongado de glucosa plasmática están asociadas a diversos órganos y sistemas, las más representativas son las asociadas a riñones, ojos y nervios periféricos, que dan lugar a la disfunción de estos órganos y sus tejidos. Los informes sobre la prevalencia de estas complicaciones ofrecen cifras muy variadas y van a depender de la edad del paciente (Ruiz E. y cols, 2006).

1.2.6.1 Nefropatía

Prácticamente todos los componentes estructurales renales se ven afectados por la diabetes. Se caracteriza por lesiones glomerulares que incluyen engrosamiento de la membrana basal glomerular (GBM, por sus siglas en inglés) en aproximadamente un 30% por encima del ancho normal de entre 250 y 450 nm. Esto empeora aún más a medida que la albuminuria aumenta. El mesangio renal sufre cambios de expansión con hipertrofia e hiperplasia de células mesangiales y la acumulación de matriz extracelular (Ahmad, 2015).

Los depósitos de material eosinofílico se acumulan en la pared arteriolar y contribuyen aún más a reducir flujo sanguíneo al capilar glomerular, lo que induce isquemia. Los podocitos disminuyen en número y se desprenden de la membrana basal glomerular, lo que conduce a la eliminación del proceso del pie y la fusión (Ahmad, 2015). Existe una correlación de pacientes que presentan nefropatías, que a futuro presentarán algún problema cardíaco, debido principalmente a la reducción del flujo sanguíneo (Bardají A, Martínez A, 2007).

1.2.6.2. Retinopatía

Dentro de las complicaciones oculares producidas por la diabetes tipo 2, se encuentra la macular diabético y oclusión capilar. Siendo la última, causante de isquemia retiniana y niveles elevados del factor de crecimiento endotelial vascular que es el responsable del desarrollo de la neovascularización y la etapa proliferativa de la retinopatía diabética, entre otros factores. Se han encontrado nuevas vías que pueden estar involucradas en la patogenia de la retinopatía diabética, siendo la inflamación, el factor de crecimiento nervioso, la autofagia y la epigenética (Nentwich M. y Ulbig M, 2015).

Entre las causas de retinopatía diabética pre operativa se encuentran el aumento intraocular del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), aumentando la proliferación y provocando la oclusión capilar de los vasos retinianos. Esta proliferación puede crecer en el disco óptico o en el vítreo. Los nuevos vasos sanguíneos pueden provocar miodesopsias, hemorragias y finalmente el desprendimiento de la retina (Nentwich M. y Ulbig M, 2015).

Por otro lado, el edema macular diabético es la inflamación y el aumento de líquido en la mácula (parte del ojo encargado de la visión central). La razón del edema macular diabético radica en la hiperglucemia, cuyo mecanismo aún no se comprende completamente, pero múltiples estudios relatan cuatro posibles rutas bioquímicas siendo: ruta de polioles, productos de glicación avanzada,

proteína quinasa C y ruta de hexosaminas (Das A. y cols 2015). En conclusión, las rutas bioquímicas mencionadas anteriormente aumentan la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción vascular. Estas rutas contribuyen a la ruptura de la barrera sangre-retiniana y finalmente al edema macular diabético (Nentwich M. Ulbig M, 2015).

1.2.6.3. Neuropatía

La polineuropatía simétrica distal (DSPN, por sus siglas en inglés) es la más común de las neuropatías en personas con diabetes; es una neuropatía sensorial y motora, que se distribuye desde las manos hasta los pies, con manifestaciones como adormecimiento, percepción táctil anormal y dolor. La patogenia de la enfermedad, aún es tema de discusión, pero investigaciones recientes sugieren que la oxidación y la inflamación provocan un desequilibrio metabólico, el cual ocasionará daño a las células nerviosas. (Pop-Bosui R, y cols., 2017).

1.2.6.4. Angiopatía

La angiopatía diabética es el producto de una sobre proliferación endotelial en conjunto de una acumulación de glucoproteínas en la membrana basal de los capilares sanguíneos, la combinación de estos elementos, traen como consecuencia la disminución de flujo sanguíneo en las extremidades de la persona, provocando gangrena, la cual en ocasiones requiere la amputación de la extremidad (Maia C, 2005). Esta patología está relacionada con nefropatías y neuropatías en personas con diabetes, considerada el principio en cada patología (Stehouwer C. y cols, 1997).

Datos recientes muestran que, el endotelio expuesto a altas concentraciones de glucosa *in vitro*, provoca el aumento de la producción de los componentes que integran la matriz extracelular endotelial (colágeno, fibronectina, proteínas pro anticoagulantes) y de igual manera, se cree que la hiperglucemia estimula indirectamente la formación de factores de crecimiento en células adyacentes (Stehouwer C. y cols, 1997).

1.2.7. Prevención de diabetes tipo 2

La prevención se enfoca en disminuir los diversos factores de riesgo, siendo algunos ejemplos: el sobrepeso, poca actividad física, tabaquismo y la dieta no saludable. Estos elementos son modificables mediante los cambios de hábitos alimenticios y el aumento de la actividad física. Estos cambios pueden evitar o retrasar la aparición de diabetes tipo 2. En el caso de los factores genéticos (asociados principalmente a diabetes tipo 1), edad y/o etnia, no se pueden modificar y en caso que las personas presenten genes relacionados con la enfermedad, llega a ser inevitable la aparición de ésta (OMS, 2016).

En relación con los cambios alimenticios, las recomendaciones dietéticas propuestas por la OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés) para la prevención de la diabetes tipo 2 incluyen: limitar la ingesta de ácidos grasos saturados, aumento en la ingesta de fibra dietética mediante el consumo regular de cereales, legumbres, frutas y/o verduras, así como reducir la ingesta de azúcares libres (OMS, 2015).

Otra medida de prevención es la realización constante de actividad física y dependerá de la edad de cada persona; en general personas no mayores a 60 años, se recomienda que se realice al menos 60 a 150 min de actividad física intermedia diaria y para el caso de individuos de edades avanzadas,

de igual manera se sugiere que se realice actividad física en la medida de sus circunstancias y capacidades (OMS, 2015).

1.2.8. Tratamientos actuales para la diabetes tipo 2

Entre los fármacos encontrados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 se encuentran: metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), inhibidores de las proteínas de transporte sodio-glucosa 2 (SGLT2 por sus siglas en inglés) y las meglitinidas (ADA, 2020).

1.2.8.1 Meglitinidas

Las meglitinidas son una familia de fármacos para el tratamiento de diabetes tipo 2 en pacientes cuyos niveles de glucosa plasmática no se han podido controlar con dieta, ejercicio y tratamiento con metformina. Dentro de este conjunto de fármacos se encuentran la nateglinida y la repaglinida (Hernández A. y Sola E., 2013). Estos fármacos estimulan la secreción de insulina mediante el bloqueo de los canales potasio mediados por adenosín trifosfato (KATP) en las células beta del páncreas. Éstos producen como resultado una despolarización membranaral que aumenta los niveles de calcio celular, la suma de todo lo anterior provocará la exocitosis de los gránulos que contienen insulina, liberando al espacio extracelular. (Guardado R. y cols, 2013).

El mecanismo de acción antes mencionado es similar al de las sulfonilureas, con la diferencia de que las meglitinidas poseen diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, con una absorción intestinal más rápida y periodos más cortos de eliminación comparados con las sulfonilureas. De igual manera, su tiempo de disociación en los receptores diana es más rápido, resultando en un mejor control de hiperglucemia y un menor riesgo a la hipoglucemia tardía en comparación con las sulfonilureas. Esto las hace una buena alternativa de tratamiento, ideal en combinación con metformina o las tiazolidindionas, debido a que no presenta ningún tipo de interacción con estos fármacos (Scheen A, 2007). Este estudio se enfoca en el diseño, desarrollo y evaluación teórica de derivados de la repaglinida (RPG).

1.3. Desarrollo de nuevos fármacos

El desarrollo de fármacos es el proceso que permite la evaluación de una nueva molécula activa candidata para ser un nuevo medicamento. Este proceso tiene 4 fases siendo: 1) Fase de descubrimiento 2) Fase preclínica 3) Fase Clínica 4) Fase de aprobación y registro. El enfoque de este documento gira en torno a la “fase de descubrimiento” cuyo objetivo es centrarse en la enfermedad a tratar, el receptor diana, el diseño y evaluación de nuevas moléculas. Esto se logra con herramientas y programas computacionales (MSD, 2016).

1.3.1. Diseño de fármacos asistidos por computadora (DiFAC)

Se entiende como diseño de fármacos asistidos por computadora (DiFAC) al conjunto de procesos realizados en computadora para predecir la actividad de una estructura química. Estos análisis se

basan en los ciclos termodinámicos estándar y en la aproximación lineal de las contribuciones de energía libre polar y no polar de los compuestos evaluados, molécula activa y del receptor involucrado (Aqvist J. y cols, 1994; Medina J. y cols, 2006). El DiFAC tiene como objetivos: descubrir nuevas moléculas funcionales, mejorar la actividad/rendimiento de moléculas activas existentes y finalmente, seleccionar de un grupo de compuestos, el de mayor posibilidad de convertirse en un fármaco exitoso (Medina J. y Cols, 2006).

La mayoría de los fármacos ejercen su acción farmacológica mediante la interacción en uno o más receptores. Con base en este principio, el análisis computacional se divide en dos tipos de diseño: el diseño basado en la estructura del ligando y el diseño basado en la estructura del receptor. El diseño a elegir dependerá de si se conoce o no, la estructura del ligando (molécula activa) y del receptor; de conocer ambas estructuras, se realiza el diseño basado en ambos tipos. La importancia de realizar estos diseños radica en que, las estructuras tridimensionales de los compuestos activos juegan un papel importante en los procesos bioquímicos metabólicos y en procesos de síntesis, provocando la activación, inactivación o potencialización de dichos procesos de interés (Medina J. y Cols, 2006).

1.3.2. Acoplamiento molecular (*Docking*)

El acoplamiento molecular, o mejor conocido por su nombre en inglés como “docking”, es un método computacional cuyo objetivo es dar una predicción cuantitativa de energía de unión. Esto proporciona clasificaciones de compuestos acoplados, basándose en la afinidad de interacción receptor/ligando, los cuales se obtienen mediante el uso de métodos de algoritmos de cálculo (Meng, X. y cols, 2011). Dicho estudio, se caracteriza por presentar dos fases: La primera se conoce como la fase de búsqueda, que tiene como finalidad observar el espacio configuracional accesible para el ligando dentro del receptor. La segunda fase es la de exploración, cuyo objetivo radica en encontrar la orientación y conformación espacial del ligando que posea un mínimo de energía libre de unión (Medina J. y cols, 2006).

En conclusión, el diseño de nuevas moléculas activas es de gran importancia debido al impacto social y económico que presenta cada enfermedad. Siendo la diabetes tipo 2 una enfermedad de alto impacto, la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de esta patología, se convierte en una tarea más eficiente, económica y rápida, gracias a los métodos computacionales (Medina J. y cols 2006; Meng, X. y cols. 2011). Por otro lado, el receptor descrito para la RPG se encuentra en el canal de potasio dependiente de ATP en la región receptora de sulfonilureas (Ding, 2019; Martin, 2019).

1.4. Canales potasio

Los canales de potasio son una familia de proteínas encontradas en las membranas celulares, las cuales permiten selectivamente la entrada de iones potasio mediante gradiente electroquímico (Soria B, 2018). Estos juegan un papel importante en el mantenimiento del potencial de reposo celular, liberación de insulina, liberación de neurotransmisores y determinan la forma y duración del potencial de acción (Tamargo J. y cols, 2004; Nerbonne y Kass 2005). Se estima que existen

alrededor de más de 20 tipos diferentes de canales (Soria B, 2018), los cuales se encuentran clasificados en 4 grupos basados en la topología de los canales (número de poros y segmentos transmembranales) y a sus propiedades funcionales y farmacológicas (Proyecto ITACA, 2017).

1.4.1. Canales potasio dependientes de ATP (KATP)

Los KATP (**Figura 1**) son un grupo de canales pertenecientes al grupo de canales con dos segmentos transmembranales y con un dominio que forma el poro membranaral (2TM-1P) (Aiello E, 2013). Este canal presenta una rectificación interna, mejor conocido por su nombre en inglés “inward rectifiers” (Kir1.x - Kir7.x). El KATP está compuesto de dos subunidades α (alfa) conformada por un tetrámero (2TM-1P) y por una unidad β (beta) conformado por receptores de sulfonilureas (SUR1) sitio donde los fármacos de la familia de las sulfonilureas y meglitinidas interaccionan, realizando su acción farmacológica (Aiello E, 2013).

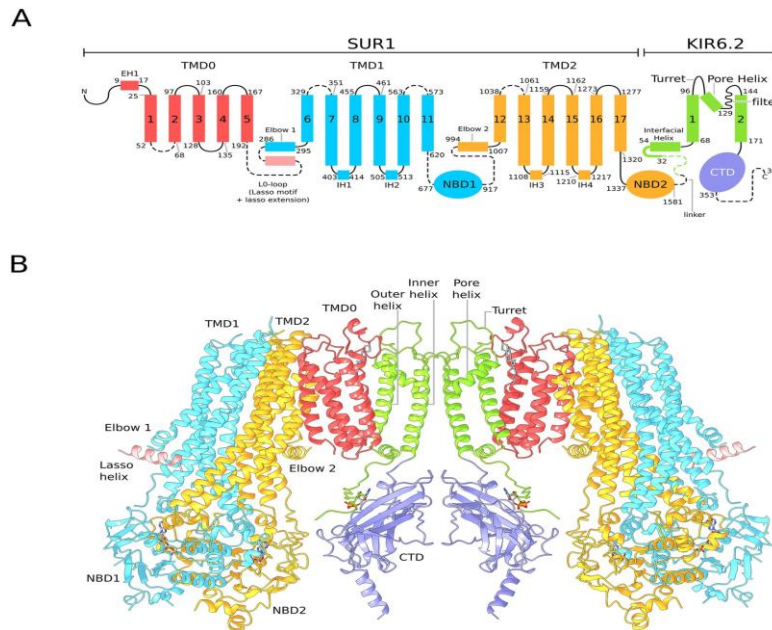


Figura 1. Estructura del canal potasio dependiente de ATP (KATP). **(A)** Arquitectura de dominio de la construcción de fusión SUR1-KIR6.2 **(B)** Representación en cintas SUR1-KIR6.2. Imagen obtenida de: Lee, K., Chen, J., MacKinnon, R. (2017). Molecular structure of human KATP in complex with ATP and ADP. *eLife*, 6, e32481. <https://doi.org/10.7554/eLife.32481>.

1.4.2. Sitio de unión de la RPG (SUR1)

De acuerdo con la estructura y actividad de los fármacos secretagogos de insulina se clasifica en dos bloques (bloque “A” y “B”). La RPG se encuentra clasificada en el bloque B, debido a que no interacciona con el aminoácido Serina 1238 ubicado en el bloque A (Ding, 2019). Se ha reportado recientemente que el grupo carboxilato se orienta al sitio de unión en los aminoácidos Asparagina 437, Arginina 1246, Asparagina 1245 y Arginina 1300 (Ding, 2019; Martin, 2019), en conjunto con la hélice opuesta del sitio de unión, se alinea con el segmento hidrofóbico de la RPG (Triptófano 430, Fenilalanina 433 y Leucina 434) y brinda un soporte para la unión de la RPG formándose interacciones de van der Waals (Martin, 2019).

2. JUSTIFICACIÓN

El estudio de la diabetes tipo 2 es de gran importancia debido al alto impacto económico y social, representando a una de las enfermedades no transmisibles (ENT) de mayor importancia en el mundo, con un número total de 463 millones de casos y 105 mil de muertes en el 2020 y cuya tendencia va en aumento. Por tales motivos, es de gran importancia diseñar y evaluar nuevas moléculas activas que posean capacidad farmacológica comparable o superior, que puedan ofrecer menores efectos secundarios y presenten una alternativa nueva para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

3. HIPÓTESIS

Las nuevas moléculas diseñadas a partir de repaglinida poseerán una actividad farmacológica y sitios de interacción similares a los reportados. Asimismo, presentarán parámetros farmacocinéticos, fisicoquímicos, de afinidad y facilidad teórica de síntesis similares a las que se encuentran disponibles en el mercado actual. Por otro lado, las moléculas que presenten un mayor volumen presentarán mejoras en la afinidad de unión, debido a que favorecen las interacciones y el aumento de enlaces rotables propiciará que posean más y mejores conformaciones espaciales dentro de la proteína blanco.

4. OBJETIVOS

4.1. General.

Diseñar y evaluar teóricamente nuevas moléculas derivadas de la repaglinida para el tratamiento de la diabetes tipo 2 mediante el uso de programas computacionales.

4.2. Particulares.

- Diseñar nuevos ligandos derivados de la repaglinida (RPG) utilizando diversos programas.
- Predecir propiedades fisicoquímicas y biológicas teóricas de las moléculas propuestas, mediante el uso de servidores especializados.
- Evaluar *in silico* con el programa AutodockTools la interacción de las moléculas diseñadas frente al receptor SUR1.
- Predecir la farmacocinética y accesibilidad de síntesis de los mejores candidatos con los servidores en línea: pkCSM-pharmacokinetics y SwissADME.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Diseño y evaluación *in silico*

5.1.1. Diseño de ligandos

El diseño de los ligandos se realizó tomando en cuenta los grupos funcionales de la RPG (**Figura 2A**). Los candidatos propuestos se diseñaron de la siguiente manera: Un número que determina a las familias (**Figura 2B segmento A**) presentes en lo que se identificó como la “cabeza” o región principal de cada molécula, una letra mayúscula que determinó la “cola” o región secundaria (**Figura 2B segmento B**) y finalmente, una letra en minúscula que determina la región de unión entre la cabeza y la cola de la molécula. Por ejemplo, la letra “a” indica la presencia de un átomo de carbono como

-CH₂- y una letra “b” representa la presencia de dos átomos de carbono unidos por una insaturación como -CH=CH- (**Figura 2B segmento C**).

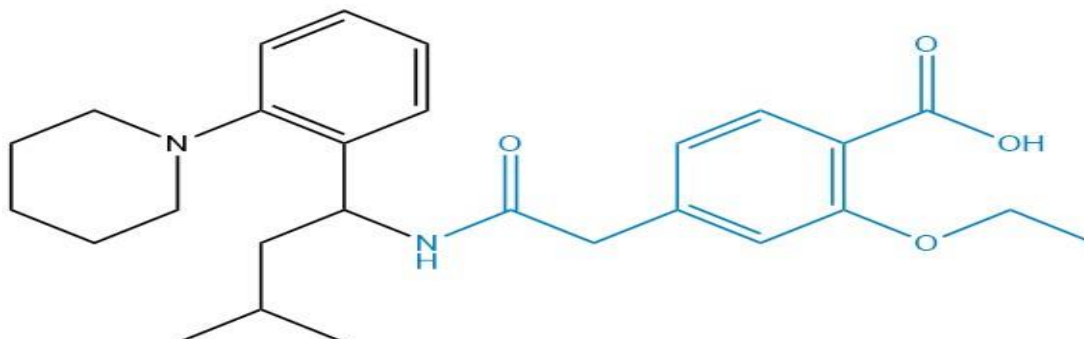


Figura 2A. Estructura de la repaglinida. En color negro representa la cola y en color azul es la cabeza o posible farmacóforo de la molécula. Imagen creada en ChemDraw (ChemBioOffice modeling software, Cambridgesoft, UK).

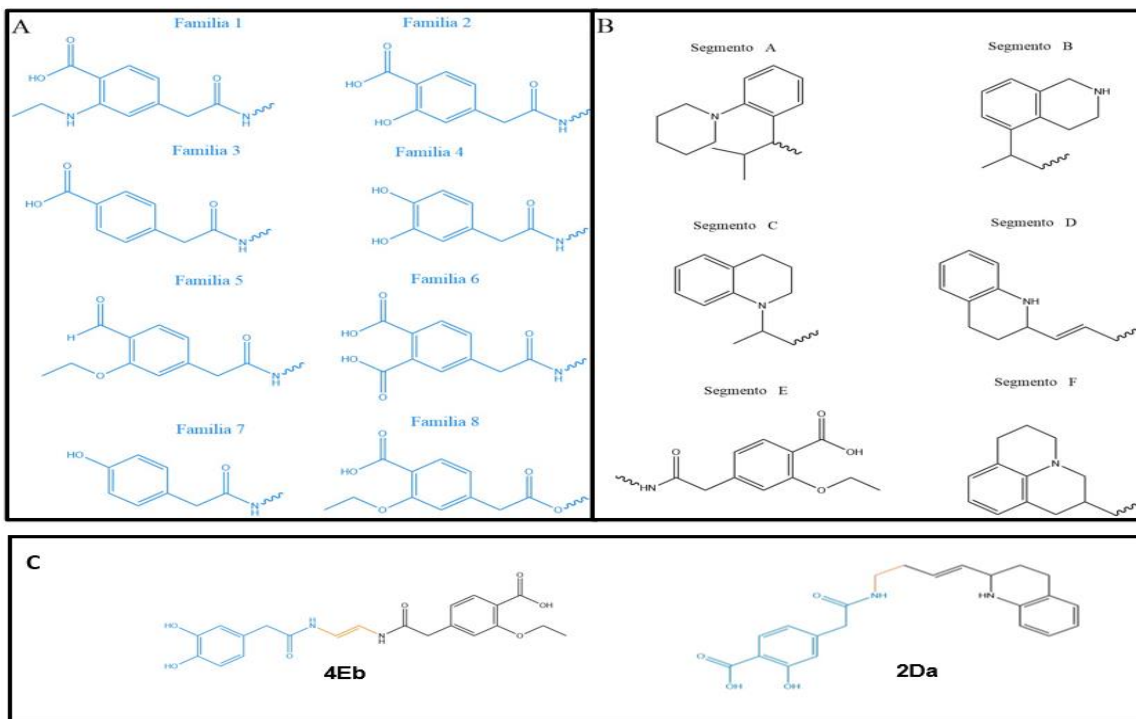


Figura 2B. Diseño de la cabeza y cola de las moléculas similares a la RPG. **(A)** Las estructuras de color azul representan a las familias o “cabeza” de molécula, diseñadas identificadas con un número. **(B)** Las estructuras de color negro representan a los segmentos o “cola” de molécula, identificadas con una letra mayúscula. **(C)** Ejemplos de estructuras diseñadas en conjunto con la región que une (en color naranja) la cabeza y cola de la estructura, identificadas con una letra minúscula. La letra “a” indica la unión a partir de un átomo de carbono (-CH₂-) y una letra “b” la unión con dos átomos de carbono y una insaturación (-CH=CH-). Imagen creada en ChemDraw (ChemBioOffice modeling software, Cambridgesoft, UK).

5.1.2. Dibujo de ligandos

Las moléculas se dibujaron en dos dimensiones (2D) en el programa ChemDraw (ChemBioOffice modeling software, CambridgeSoft, UK) se agregaron los hidrógenos a la molécula y se limpió la estructura con el programa ChemSketch (ACD Lab ChemSketch) y se guardó en formato *.mol y *.pdb (Álvarez S, 2016).

5.1.3. Optimización de ligandos

Utilizando el programa Avogadro, las estructuras dibujadas en 2D se minimizaron energéticamente con el campo de fuerza Merck molecular force field (MMFF94s) (Halgren, 1999), la optimización se realizó hasta que la energía de las moléculas alcanzara el mínimo energéticamente (cerca de cero) o llegara a cero absoluto, finalmente, se guardó en formato *.pdb, para usarse en la sección de acoplamiento molecular.

5.1.4. Determinación de propiedades fisicoquímicas

Las determinaciones fisicoquímicas se obtuvieron en el servidor Molinspiration Cheminformatics, para ello, se ingresó en el explorador de internet y se abrió el servidor (www.molinspiration.com), se colocó la información en formato *.mol (obtenido en el programa ChemDraw) y se calcularon las propiedades.

Este servidor predice las siguientes propiedades (Molinspiration, 2019):

- Propiedades fisicoquímicas:
 - Coeficiente de partición octanol/agua (LogP).
 - Superficie de área polar total (TPSA, por sus siglas en inglés).
 - Peso Molecular (P.M.).
 - Número de aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno (nON).
 - Números de donadores de enlaces por puentes de hidrógenos (nOHNH).
 - Números de enlaces rotables. (E.R.).
 - Volumen.
 - Número de violaciones a las reglas de 5 de Lipinski.
- Predicción de bioactividad:
 - Receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés).
 - Modulador de canales iónicos.
 - Inhibidor de quinasa.
 - Ligando de receptor nuclear.
 - Inhibidor de proteasa.

Una vez dibujada la estructura, se seleccionó el apartado de propiedades fisicoquímicas y se obtuvieron los datos antes mencionados, de igual manera, el servidor provee de un código de nombre “especificación de entrada lineal molecular simplificada” (SMILES, por sus siglas en inglés)

el cual, se guardó en un archivo de texto con la finalidad de facilitar y reducir tiempo de uso en los subsecuentes programas y/o servidores utilizados en este trabajo.

El acrónimo SMILES en química, es un código o lenguaje, que describe la estructura de una molécula usando cadenas en Código Estándar Estadounidense para el Intercambio de Información (ASCII, por sus siglas en inglés) cuya función es la conversión del código a estructuras bidimensional o tridimensionales en editores moleculares (Weininger D, 1988).

5.1.5. Determinación de propiedades biológicas

Para las predicciones biológicas se utilizó el servidor OSIRIS Property Explorer. Para utilizarlo se debe usar un computador con el programa Java Runtime Environment (JRE) instalado. Se descarga e instala el archivo ejecutable en formato *.exe de la página Osiris Property (<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>). Una vez hecho esto, se dibujaron las moléculas (Álvarez S, 2016).

En este programa se obtuvieron las siguientes propiedades (OCP, 2018):

- Riesgos tóxicos:
 - Mutagenicidad (M).
 - Tumorigenicidad (T).
 - Irritante (I).
 - Efectos reproductivos (Re).
- Parámetros Físicoquímicos
 - LogP.
 - Solubilidad (LogS).
 - P.M.
 - TPSA.
 - Drug Likeness (D.L.).
 - Drug Score (D.S.).

5.1.6. Pre-optimización del canal KATP (SUR1)

Se utilizó el cristal encontrado en Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB-PDB) con ID: 6PZ9 (<https://www.rcsb.org/structure/6PZ9>) (Martin, 2019). La optimización se realizó en el programa UCSF CHIMERA, en el cual se eliminaron las moléculas de agua, ligando y cofactores. Una vez terminado el proceso, se guardó en formato *.pdb, continuando con la optimización, en el programa AutodockTools (ATD) se abrió el archivo anterior en formato *.pdb y posteriormente se agregaron hidrógenos polares a la proteína y cargas parciales de Kollman (Álvarez, 2016).

5.1.7. Acoplamiento molecular (*Docking*)

Las moléculas se evaluaron con el programa Autodock Tools (ADT) en Ubuntu-Linux, mediante los archivos anteriores (proteína y ligandos) en formato *.pdb se obtuvieron los archivos en formatos *.pdbqt, *.gpf, *.dpf (Alvarez, 2016). Se utilizó un tamaño de caja (grid) 76x50x36 Angstrom (Å), centrado en el aminoácido 1437 las coordenadas X= 223.906 Y= 148.552 Z= 210.191 (sitio de interacción de la meglitinidas Asparagina 437 Asparagina 1245, Arginina 1246 y Arginina 1300) (Ding, 2019; Martin, 2019). Se realizaron 100 procesos en algoritmo genético Lamarckiano y 10 000 000 evaluaciones en un tamaño de población de 100.

5.1.8. Validación del método

Se utilizaron los fármacos comerciales como testigos, siendo la RPG y nateglinida (NTG), ambos fueron sometidos a las mismas condiciones del método para verificar que se reprodujera el modo de unión a la proteína SUR1 del cristal 6PZ9.

5.1.8.1 Re-docking y obtención de RMSD en AutodockTools

Utilizando las coordenadas del ligando (RPG) y de la proteína (SUR1) presentes en el cristal depositado en RCSB PDB con ID:6PZ9, se realizó un acoplamiento molecular en ADT, con los archivos del ligando y la proteína en formato *.pdb, se obtuvieron los archivos necesarios en formatos *.pdbqt *.gpf y *.dpf. Utilizando el mismo tamaño de caja (76x50x36 Å), coordenadas (X= 223.906 Y= 148.552 Z= 210.191) y algoritmo genético Lamarckiano (100 procesos y 10 000 000 evaluaciones en una población de 100) utilizados en el acoplamiento molecular (**ver apartado 5.1.7 Acoplamiento molecular**) se obtuvo el RMSD, colocando la banderilla o comando -rmstol al momento de correr el ejecutable Docking4 obteniendo el archivo final en formato *.dlg, este último archivo se abrió con un lector de textos y finalmente, dentro del archivo, se ubicó la tabla con los datos de RMSD y energía de unión.

5.1.9. Visualización de interacciones

Se utilizó el programa Visual Molecular Dynamics (VMD) 1.9.1. para observar la interacción de las moléculas propuestas con los aminoácidos de la proteína y las distancias que existen entre los átomos donadores y los aceptores de puentes de hidrógeno, utilizando los archivos obtenidos en el programa ADT y la proteína con formato *.pdb. Se insertaron las longitudes de enlace por puente de hidrógeno y se nombraron los aminoácidos involucrados para obtención de imágenes en tercera dimensión (3D).

5.1.10. Selección de candidatos

Los parámetros considerados para la selección de los compuestos se basaron en los resultados obtenidos del servidor Molinspiration en el cual se obtuvieron las propiedades fisicoquímicas, el programa Osiris donde se obtuvieron datos biológicos y en el programa ADT donde se observó el modo de unión a la proteína. En la siguiente tabla (**Tabla 7**), se muestran los valores provenientes de la literatura y la puntuación otorgada para la selección de los mejores compuestos (Álvarez, 2016).

Tabla 7. Parámetros determinantes para la selección de mejores compuestos (Álvarez 2016; Ding y cols, 2019; Navarrete, 2016; Lipinski y cols, 2001; OCP, 2018;).

Parámetro Biológicos	Valor literatura	Puntuación	Referencia
Log P	0.4 a 5.6	2	ACS, Navarrete (2016)
	< 0.4 y >5.6	0	
TPSA (Å)	100 a 150	2	ACS, Navarrete (2016); Lipinski, et al (2001)
	<100	0	
nOHNH	> 5	0	Lipinski, et al (2001)
	<5	1	
nOH	> 10	1	ACS, Navarrete (2016); Lipinski, et al (2001)
	1 a 10	2	
Peso Molecular (g/mol)	> 500	1	ACS, Navarrete (2016); Lipinski, et al (2001)
	160 a 480	2	
Enlaces rotables	< 160	0	ACS, Navarrete (2016); Lipinski, et al (2001)
	> 8	1	
Parámetros biológicos y de Toxicidad (T, I, Re, RE)	2 a 8	2	OCP (2018)
	Presentes (Rojo, naranja o amarillo)	0	
Log S	Ausente (verde)	1	OCP (2018); Álvarez (2016)
	-4 a -2	2	
Modo de unión	-6 a -4	1	Ding, et al (2019); Martin, et al (2019)
	<-6	0	
Modo de unión	Si	1	Ding, et al (2019); Martin, et al (2019)
	No	0	

Log P.- Coeficiente de Reparto **TPSA.-** Área de superficie polar total **nOH.-** Numero de aceptores de enlaces por puentes de hidrogeno **nOHNH.-** Números de donadores de enlaces por puentes de hidrógenos **M.-** Mutagénesis **T.-** Tumorigénesis **I.-** Irritante **Re.-** Efectos reproductivos.

Las puntuaciones se representaron mediante los números 2, 1 y 0, siendo el número 2 el valor más alto indica el parámetro recomendado por la literatura, y el valor 0 indica el parámetro no recomendado o no apto. En el caso de las propiedades biológicas este valor (valor 0) indica la presencia de riesgo en la molécula (Álvarez, 2016). Con las puntuaciones establecidas, se realizó una sumatoria y las 10 moléculas que presentaron puntuaciones altas son las consideradas como los mejores candidatos de acuerdo con los criterios reportados en la literatura.

5.1.11. Evaluación farmacocinética

Para la predicción farmacocinética se utilizó el servidor pkCSM-pharmacokinetics. Para ello, en una computadora con acceso a internet se abre una ventana de explorador y se ingresa al servidor (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>). A partir del código SMILES de las 10 mejores moléculas propuestas se obtuvieron datos de absorción (absorción intestinal, permeabilidad en células adenocarcinoma colorrectal (Caco-2 por su sigla en inglés)), distribución (unión a proteínas plasmáticas, sustrato de glicoproteína, penetración de la barrera hematoencefálica), metabolismo (como sustrato e inhibición del complejo citocromo proteína 450 (CYP450)), excreción (tiempo de vida media, aclaramiento renal) y toxicidad (dosis máxima, dosis letal media (LD₅₀ por sus siglas en inglés)), hepatotoxicidad), por mencionar algunos (Pires D. y Blundell T, 2017). Una vez obtenidos los resultados del servidor pkCSM-pharmacokinetics, se compararon los resultados obtenidos de las moléculas diseñadas con los fármacos comerciales (RPG y NTG) reportados en el servidor DrugBank, para ellos en una computadora con acceso en internet se ingresó al enlace

<https://go.drugbank.com/> una vez dentro, se colocó el nombre de los fármacos comerciales (En inglés) obteniendo lo siguiente:

- Absorción
 - Absorción Intestinal
 - Permeabilidad en células CaCO₂
- Distribución
 - Unión Plasmática Sustrato e Inhibición I/II
- Metabolización
 - CYP2D6 Sustrato
 - CYP3A4 Sustrato
- CYP1A2 Inhibición
- CYP2C19 Inhibición
- CYP2C9 Inhibición
- CYP2D6 Inhibición
- CYP3A4 Inhibición
- Excreción
 - Sustrato OCT2
- Toxicidad
 - hERG I y II
 - LD₅₀

5.1.12. Factibilidad de síntesis

Para la evaluación teórica de factibilidad de síntesis, se utilizó el servidor SwissADME, ingresando en una computadora con acceso a internet se ingresó al enlace <http://www.swissadme.ch/index.php#>. A partir de los códigos SMILES de las moléculas, se obtuvo la información de factibilidad de síntesis (Daine y cols, 2017).

6. RESULTADOS

Se diseñaron un total de 114 moléculas, las cuales presentan longitud y grupos funcionales similares a la RPG representados en la **Figura 2A**.

6.1. Predicción de propiedades fisicoquímicas

En la **Tabla 8** se encuentran resumidos los datos obtenidos del servidor Molinspiration de las moléculas diseñadas distribuidas en las ocho familias. Las familias 1,2,3,5 y 8 presentaron una violación a las reglas de Lipinski en los valores fisicoquímicos, esta violación es debida al valor elevado de LogP, cuyos valores propuestos por Lipinski y cols (1997), debe ser inferior a 5. Los valores de LogP obtenidos en las familias 2, 3 y 5 (con valor máximo de 5.26, 5.25 y 5.49 respectivamente) que sobrepasan el valor propuesto aproximadamente un 10 %. Por otro lado, en las familias 1 y 8 (con valor máximo de 5.84 y 6.45 respectivamente) rebasan el valor por encima del 14 %. Continuando con el valor de LogP, se adquirió un rango de 1.49 a 6.45 que si bien representa a un valor ligeramente amplio en comparación con la RPG (LogP 4.87), existen propuestas que poseen valores muy similares al de la RPG.

Para los valores de TPSA, el rango obtenido de las moléculas propuestas fue de 52.56 - 162.2 Å y el volumen 313.8 - 473.4 Å. Comparando el valor de la RPG (78.87 Å), se observó que los valores poseen nuevamente intervalos ligeramente amplios, en cambio, el rango del volumen es muy cercano al valor de la RPG, 442.52 Å.

Continuando, los valores para el peso molecular fueron de 340.4 - 483.5 g/mol, mismos que son cercanos a la RPG (452.60 g/mol). Algo similar sucedió con el volumen (313.80 - 473.40 Å), que de igual manera presenta valores cercanos a los que posee la RPG (452.60 Å).

Finalizando con el apartado de propiedades fisicoquímicas, se obtuvo el rango de 4-11 para nOH, comparando con la RPG con un valor 6 el rango es ligeramente amplio. Sin embargo, varias de las propuestas presentan el mismo valor que posee la RPG, continuando, con el rango obtenido para nOHNH fue 1-5 este rango presenta valores más cercanos a la RPG que posee un valor de 2. Por último, el rango para el valor de E.R. fue de 4-13 comparando con la RPG cuyo valor es de 10, se presenta uno de los rangos más amplios, no obstante, este último valor sigue cumpliendo con las recomendaciones propuestas por Lipinski y cols. (1997).

Tabla 8. Rangos de datos fisicoquímicos de las familias de moléculas propuestas y fármacos comerciales, obtenidos del servidor Molinspiration.

Molécula	LogP	TPSA (Å)	P.M (g/mol)	Volumen (Å)	nOH	nOHNH	Violaciones	E.R.
RPG	4.87	78.87	452.60	442.52	6	2	0	10
NTG	2.56	66.40	314.70	316.03	4	2	0	6
Familia 1	3.11 - 5.84	81.60 - 154.10	395.50 - 483.50	372.60 - 473.40	6 - 10	3 - 5	0 - 1	7 - 13
Familia 2	2.37 - 5.26	89.80 - 162.20	366.50 - 456.40	340.80 - 435.60	6 - 10	3 - 5	0 - 1	5 - 11
Familia 3	2.77 - 5.25	69.64 - 142.00	350.40 - 440.40	326.80 - 421.30	5 - 9	2 - 4	0 - 1	5 - 11
Familia 4	1.49 - 4.37	72.79 - 145.10	338.40 - 426.40	325.80 - 410.60	5 - 9	3 - 5	0	4 - 10
Familia 5	3.01 - 5.49	58.64 - 131.00	378.40 - 460.40	361.20 - 455.70	5 - 9	1 - 3	0 - 1	8 - 13
Familia 6	1.53 - 4.41	106.90 - 179.30	394.40 - 476.50	353.80 - 448.30	7 - 11	3 - 5	0 - 1	6 - 12
Familia 7	1.98 - 4.86	52.56 - 124.70	322.40 - 410.40	313.80 - 402.30	4 - 8	2 - 4	0	4 - 10
Familia 8	3.57 - 6.45	76.08 - 148.00	395.50 - 477.60	371.70 - 460.30	6 - 10	1 - 3	0 - 1	8 - 14

RTP. -Repaglinida, NTG. -Nateglinida, LogP. - Coeficiente de partición, TPSA. - Área de superficie polar, P.M.- Peso molecular, nOH. - Número de aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno, nOHNH.- Números de donadores de enlaces por puentes de hidrógenos, E.R.- Enlaces rotables.

6.2. Predicción de propiedades biológicas

De acuerdo con el servidor Osiris, todos los fármacos con el segmento F presentaron riesgos moderados de mutagénesis (**Tabla 9**), la familia 5 presenta moléculas con riesgo de mutación elevados, de igual manera se observa que algunas moléculas propuestas en las familias 6 y 7 presentan riesgos de irritación, efectos reproductivos y mutagénicos.

De igual forma, en el programa Osiris se obtuvieron valores fisicoquímicos, iniciando con LogP presentando un rango de 0.26 a 5.63 representando un rango ligeramente amplio en comparación con la RPG la cual posee un valor de 4.51. El rango obtenido para LogS es de -5.9 a -2.5, nuevamente presenta un amplio intervalo comparado con la RPG que presenta un valor de -5.0, sin embargo, varias de las propuestas presentan valores más altos, significando una mejora en el valor de LogS.

Concluyendo con este apartado, se tienen dos valores “únicos” del programa OSIRIS, el primer valor D.L. presenta rango de -12.5 a 5.8 comparado con la RPG que posee un valor de -1.51 y por último el valor D.S. con un rango de 0.11 a 0.85 y el valor obtenido para RPG fue de 0.29.

Tabla 9. Predicción de datos biológicos, toxicológicos y fisicoquímicos de las familias de moléculas propuestas y fármacos comerciales, provistos por el servidor Osiris.

Molécula	M	T	I	Re	Log P	Log S	D.L	D.S
RPG					4.51	-5.0	-1.51	0.29
NTG					3.04	-3.7	-6.73	0.4
Familia 1					0.97 a 3.87	-5.9 a -3.5	-4.41 a 3.15	0.24 a 0.7
Familia 2					0.9 a 3.73	-4.5 a -3.31	-4.92 a 0.56	0.35 a 0.72
Familia 3					0.26 a 4.82	-5.1 a -3.1	-7.82 a -0.21	0.28 a 0.54
Familia 4					0.74 a 4.64	-4.5 a -2.5	-1.73 a 5.8	0.45 a 0.85
Familia 5					3.11 a 5.6	-5.7 a -3.7	-7.41 a 0.0	0.11 a 0.27
Familia 6					0.41 a 4.18	-5.1 a -3.1	-8.67 a -1.04	0.12 a 0.22
Familia 7					1.09 a 4.55	-4.8 a -3.3	-2.41 a 0.8	0.44 a 0.83
Familia 8					1.07 a 5.63	-5.5 a -3.6	-12.5 a -2.3	0.11 a 0.38

M- Mutagénesis, **T-** Tumorigénesis, **I-** Irritación, **Re-** Efecto reproductivos, **D.L.-** Parecido a fármaco (Del inglés, Drug Likeness), **D.S.-** Puntuación de fármaco (Del inglés, Drug Score)

6.3. Validación del método de acoplamiento molecular y resultado RMSD

El valor obtenido de RMSD fue de 2.59 Å utilizado el cristal 6PZ9. Para el análisis de las interacciones se utilizaron como testigos a la RPG y NTG, observado que reproducen el modo de unión reportado frente SUR1 (**Tabla 10**). Martin y cols (2019) reportan en el cristal 6PZ9 la interacción de la RPG con los aminoácidos Asparagina 437, Arginina 1246 y Arginina 1300 con longitudes de enlace de 2.38, 3.01/2.51 y 3.26/2.96 Å, respectivamente. Estos datos reportados presentan similitud a las longitudes obtenidas en este estudio: Asparagina 437 (2.17 Å), Arginina 1246 (1.98, 1.96 Å), Arginina 1300 (2.09 Å). Este último aminoácido no presenta una segunda interacción como lo reporta Martin y cols (2019), en cambio presenta una interacción con el aminoácido Asparagina 1245 (2.14 Å). Esta última interacción también se ha encontrado según reportes de Dings y cols (2019) y Martins y cols (2019). Por otro lado, se obtuvieron valores de $\Delta G = -9.89$ kcal/mol para RPG y -10.11 kcal/mol para NTG, mismos que no se encuentran reportados en la literatura.

Tabla 10. Resultados de la validación del método de docking.

Compuestos	ΔG (kcal/mol)	Longitudes de enlace (Å)			
		Asg437	Asg1245	Arg1246	Arg1300
Datos experimentales					
Repaglinida	-9.89	2.17	2.14	1.96, 1.98	2.09
Nateglinida	-10.11	N.I.	N.I.	1.92, 1.74	2.05
Datos teóricos					
Repaglinida ¹	N.R.	2.38	N.I.	3.01, 2.51	3.26, 2.96
Repaglinida ²	N.R.	3.13	3.13	2.58, 2.59	N.I.

N.R. No reportado, N.I. No presenta interacción. **Fuentes:** 1. Martins y cols (2019) [ID 6PZ9]. 2. Dings y cols (2019) [ID 6JB3].

6.4. Acoplamiento de las moléculas propuestas

Los resultados de ΔG (Tabla 11) de las moléculas propuestas presentan un intervalo de -12.03 a -6.23 kcal/mol destacando que el 37.5% de las propuestas no reprodujeron el modo de unión de la RPG y las moléculas 6F y 6Fa presentaron los valores más bajos de ΔG (-11.23 y 11.21 kcal/mol). Otras de las moléculas que no reproducen el modo de unión, presentan rangos distintos de afinidad siendo el ejemplo de 7A con ΔG = -7.62 kcal/mol, 4Cb con ΔG = -4.01 kcal/mol y 1C con ΔG = -9.29 kcal/mol.

En relación con la afinidad de las demás familias, la familia 4 presentó los valores de afinidad más altos (ΔG = -9.27 a -6.23 kcal/mol), las familias 5 y 6 presentan los valores más bajos (Familia 5 ΔG = -11.07 a -6.7 kcal/mol, Familia 6 ΔG = -12.03 a -8.78). Sin embargo, debido al riesgo que implican los grupos funcionales presentes en estas familias, fueron descartadas ya representan un riesgo biológico conforme a los resultados obtenidos en el programa OSIRIS, dejando a las familias 1, 2, 3, 7 y 8 como los candidatos que presentan los mejores valores de ΔG .

Tabla 11. Datos experimentales del acoplamiento molecular.

Compuesto	ΔG (kcal/mol)	KI (nM)
Repaglinida	-9.89	56.59
Nateglinida	-10.11	39.14
Familia 1	-10.51 a -7.52	3.09 a 770.00
Familia 2	-10.17 a -7.49	1.42 a 496.00
Familia 3	-10.69 a -8.53	18.35 a 399.20
Familia 4	-9.27 a -6.23	2.41 a 988.62
Familia 5	-11.07 a -6.7	1.02 a 747.21
Familia 6	-12.03 a -8.67	1.53 a 455.20
Familia 7	-9.25 a -6.04	1.19 a 888.20
Familia 8	-10.96 a -8.41	8.83 a 680.92

Con la información obtenida en los servidores y en los programas computacionales, se eligieron a las 10 mejores moléculas propuestas, de acuerdo con las características de la tabla 7. Los resultados de la puntuación (Anexo 1) representan un rango de 15 a 16 puntos. Por tal motivo, se determinó que las moléculas 2E, 2Ea, 2Eb, 4Bb, 4E, 4Ea, 4Eb, 7E, 7Eb y 8Ea (Figuras 3 y 4) presentaron las

mejores puntuaciones (16, 16, 16, 15, 16, 16, 16, 15, 15 y 16, respectivamente) y reprodujeron modo de unión de la RPG. Estas moléculas propuestas fueron sometidas a la evaluación farmacocinética.

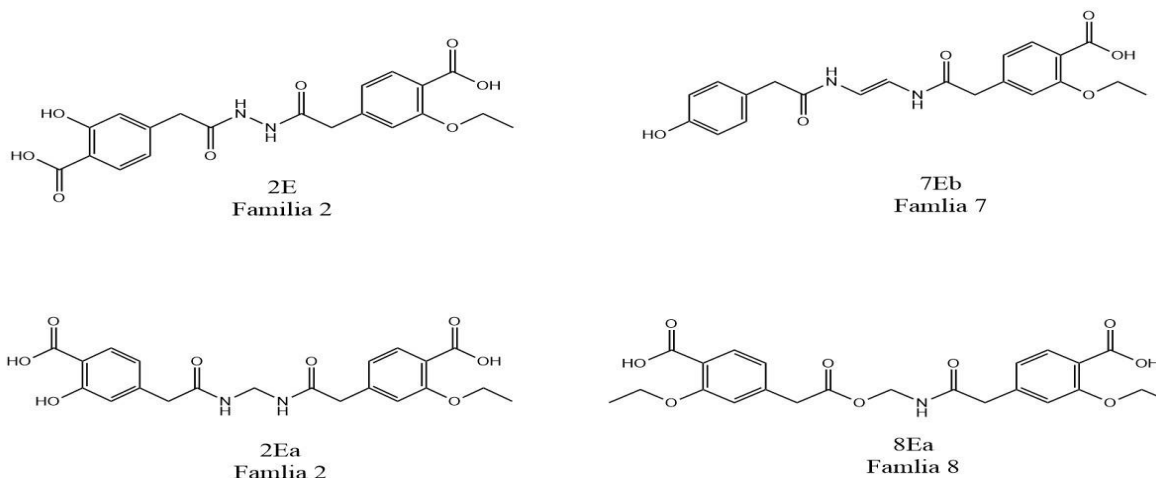


Figura 3. Compuestos que reproducen el modo de unión.

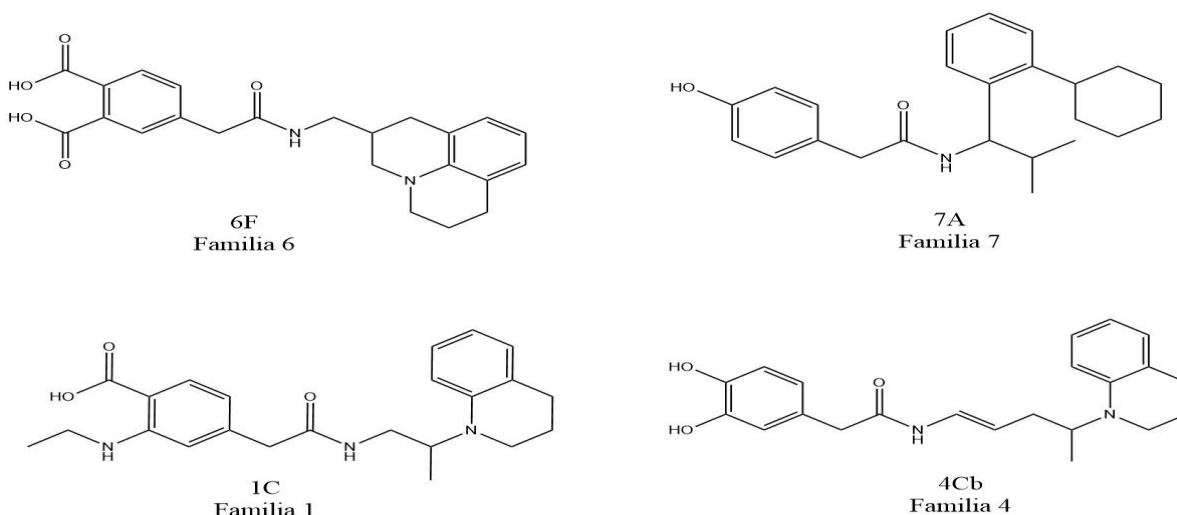


Figura 4. Compuestos que no reproducen modo de unión.

Como se mencionó anteriormente, los aminoácidos involucrados en la interacción y formación de puentes de hidrógeno son Asg437/Asg1245/Arg1246/Arg1300 presentando las siguientes longitudes de enlace: **RPG** (2.17/2.14/1.98, 1.96/2.09 Å), **NTG** (NI/NI/1.92, 1.74/2.05 Å), **2E**(NI/2.11/2.03/1.98 Å), **2Ea** (2.10/NI/2.21, 1.86/1.77, 1.96 Å), **2Eb** (2.07/2.23/2.02, 2.02/1.86 Å), **4Bb** (1.84/NI/1.68/2.17, 2.10 Å), **4E** (2.03/NI/1.68/2.17, 2.10 Å), **4Ea** (1.83/NI/1.98/2.08 Å), **4Eb** (NI/NI/1.93, 1.92/2.99 Å), **7E** (NI/2.17/2.02, 2.07/2.14 Å), **7Eb** (NI/2.03/1.97, 2.21/1.89 Å) y **8Ea** (1.98/2.04/2.13, 2.23/NI Å), respectivamente (**Tabla 12**). Las moléculas seleccionadas presentan energías de unión similares a la de RPG con excepción de **8Ea** que presenta una energía de unión menor.

Tabla 12. Aminoácidos y longitudes de enlace por puente de hidrógeno de los mejores candidatos.

Molécula o propuesta	Aminoácidos y longitudes de interacción (Å)			
	Asg437	Asg1245	Arg1246	Arg1300
RPG	2.17	2.14	1.98 y 1.96	2.09
NTG	NI	NI	1.92 y 1.74	2.05
2E	NI	2.11	2.03	1.98
2Ea	2.10	NI	2.21 y 1.86	1.77 y 1.96
2Eb	2.07	2.23	2.02 y 2.02	1.86
4Bb	1.84	NI	1.68	2.17 y 2.10
4E	2.03	NI	1.68	2.17 y 2.10
4Ea	1.83	NI	1.98	2.08
4Eb	NI	NI	1.93 y 1.92	2.99
7E	NI	2.17	2.02 y 2.07	2.14
7Eb	NI	2.03	1.97 y 2.21	1.89
8Ea	1.98	2.04	2.13 y 2.23	NI

RPG. - Repaglinida, NTG. - Nateglinida, NI. - No hay interacción.

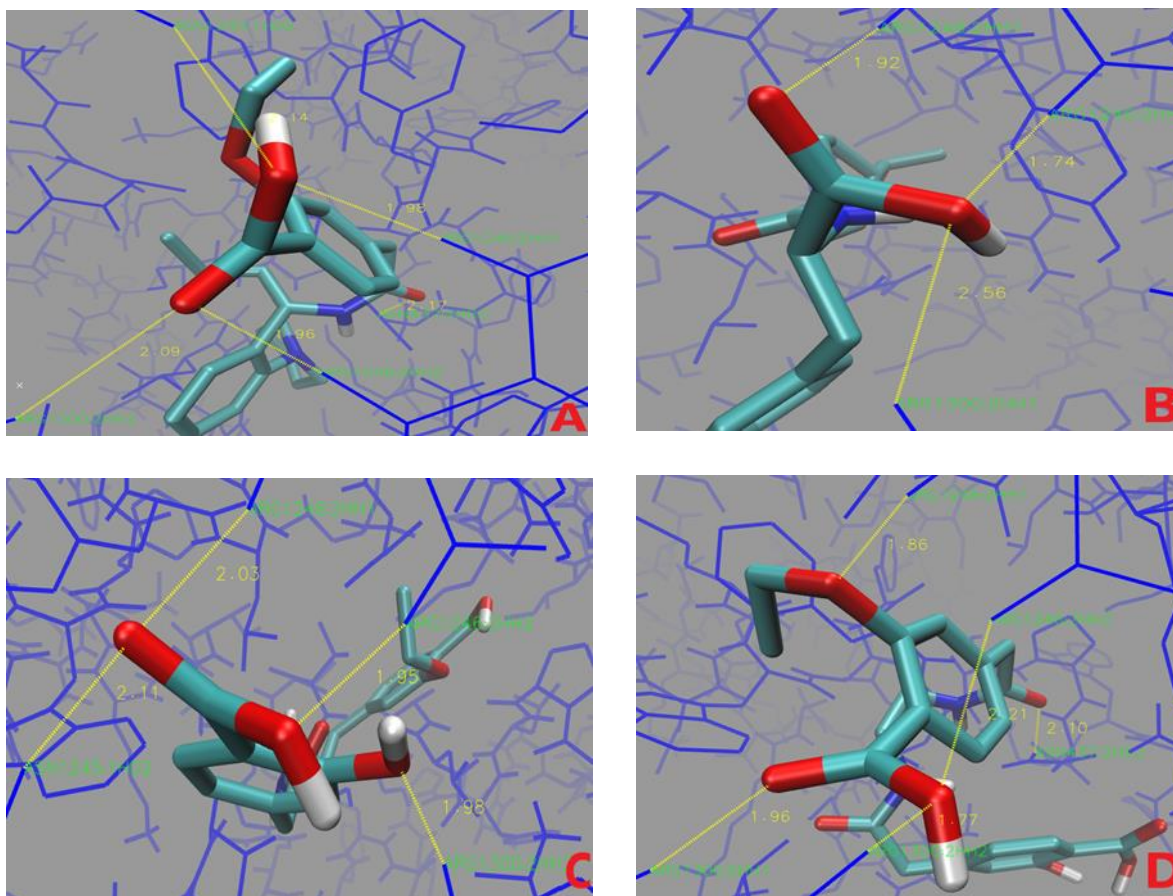


Figura 5A. Interacciones de las moléculas comerciales y diseñadas I. RPG (A) NTG(B) 2E(C) 2Ea(D). Imagen construida en VMD.

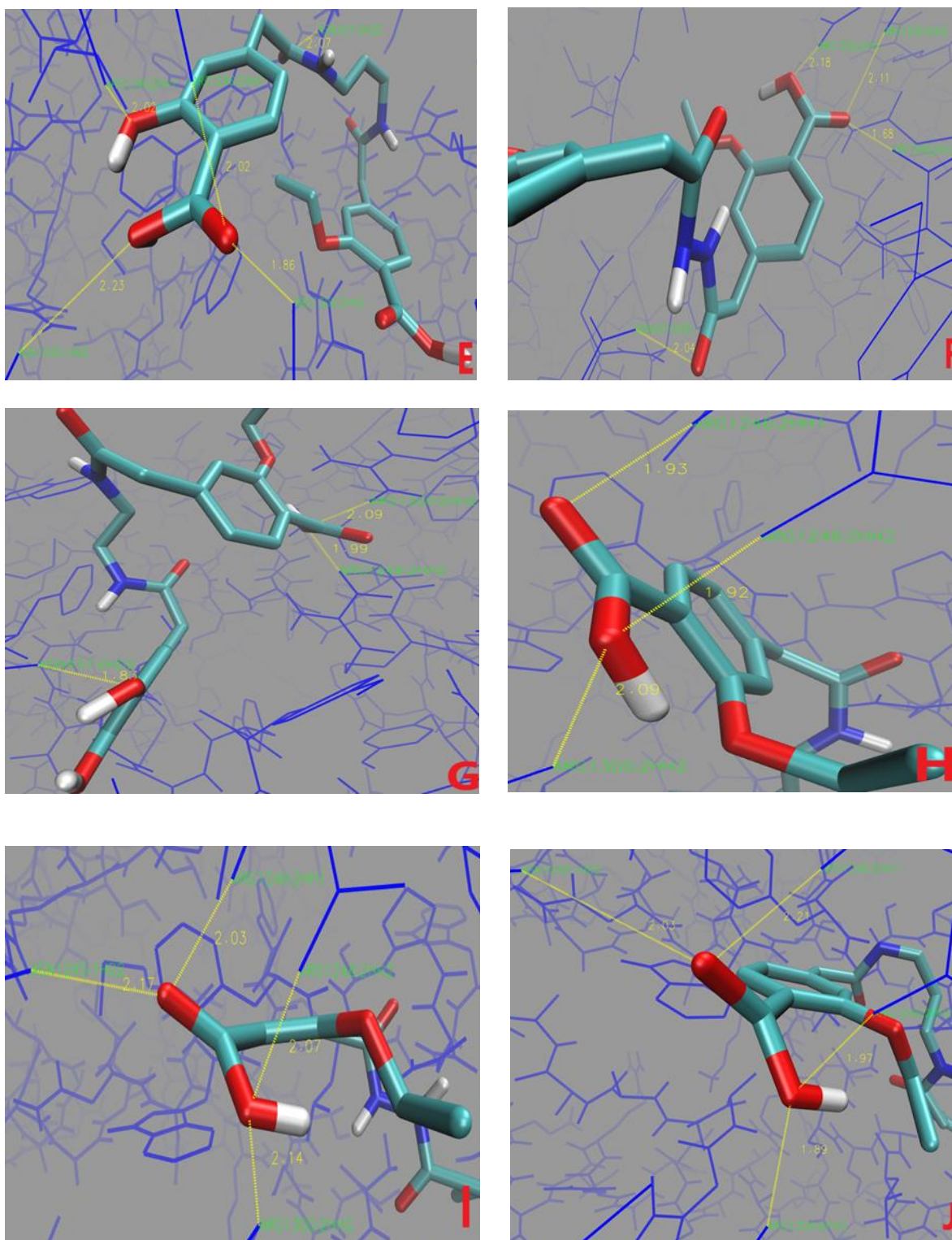


Figura 5B. Interacciones de las moléculas diseñadas II, 2Eb(E), 4E(F), 4Ea(G), 4Eb(H), 7E(I), 7Eb(J). Imagen construida en VMD.

6.5. Evaluación farmacocinética y factibilidad de síntesis

Para el apartado de absorción (**Tabla 13**), los valores de absorción intestinal de las mejores moléculas presentaron un rango de 24.1 a 89.9% en comparación con la RPG que posee un valor de 90.3%, finalizando el apartado de absorción, el valor de CaCO_2 presentó un rango de -0.47 a 1.02 Log cm/s y la RPG con -0.06 Log cm/s.

Para el caso de la distribución, el rango para volumen de distribución (VDss) fue de -1.47 a 1.04 Log L/kg, un rango amplio en comparación con el valor de la RPG siendo de 0.6 Log L/kg. Para el valor de penetración de la barrera Hematoencefálica (B.B.B. por sus siglas en inglés) presentó un rango de -1.51 a -0.14 Log BBB, resultados que no son similares al obtenidos para la RPG (0.02 Log BBB). Concluyendo con la sección de distribución, los siguientes resultados de unión plasmática sustrato y unión plasmática inhibición I/II) presentan resultados que indican una conducta positiva (Si) o negativa (No), como se observa en la **Tabla 13** los resultados de las mejores propuestas son iguales a los de la RPG, con excepción de **4Bb** que presenta un resultado Positivo (Si) en la unión plasmática inhibición II.

Resultados similares se presentaron para el grupo de predicción metabólica, donde todas las mejores propuestas presentaron resultados negativos en los 7 parámetros, excluyendo nuevamente la molécula **4Bb** que posee 3 parámetros positivos (Si) y 4 negativos, en comparativa con la RPG, la cual obtuvo 2 parámetros positivos en CYP3A4 sustrato y CYP2C9 inhibición, los demás parámetros son negativos.

En el caso de la excreción, para la predicción para el transportador de cationes (OCT2 por sus siglas en inglés) los resultados obtenidos son negativos (No) tanto para las mejores propuestas como para la RPG, por otro lado, el aclaramiento renal presentó rango de 0.02 a 1.11 Log mL/min/kg y RPG obtuvo un resultado de 0.84 Log mL/min/kg.

Por último, para la toxicidad las mejores propuestas obtuvieron resultados de hepatotoxicidad positivos (Si) en para las propuestas **2E, 2Ea, 2EB, 4Bb, 4Eb, 7E, 7Eb y 8Ea**, y negativos (No) en las propuestas **4E y 4Ea** en contraste con la RPG positivo (Si). Para la predicción de la inhibición de los canales de potasio (hERG por sus siglas del gen en inglés), se obtuvieron resultados negativos en la mayoría de las mejores propuestas y en la RPG, sin embargo, la propuesta **4Bb** resulta positiva en la inhibición del gen humano relacionado con Ether a go-go (Por sus siglas en inglés, hERG II).

Tabla 13. Predicción de la evaluación farmacocinética y factibilidad de síntesis, obtenida de los servidores pkCSM-pharmacokinetics y SwissADME, respectivamente.

Molécula	Absorción		Distribución					Metabolización						Excreción		Toxicidad			SwissADME		
	Absorción Intestinal (%)	CaCO ₂ (Log cm/s)	VD _{ss} (Log L/kg)	Unión Plasmática Sustrato	Unión Plasmática Inhibición I	Unión Plasmática Inhibición II	B.B.B. (Log BBB)	CYP2D6 Sustrato	CYP3A4 Sustrato	CYP1A2 Inhibición	CYP2C19 Inhibición	CYP2C9 Inhibición	CYP2D6 Inhibición	CYP3A4 Inhibición	Sustrato OCT2	Aclaramiento Renal (Log mL/min/kg)	Máxima Dosis (Log mg/kg por día)	hERG I y II	LD50 (mol/kg)	Hepatotoxicidad	Accesibilidad de síntesis
RPG	90.3	0.60	-0.06	S	N	N	0.02	N	S	N	N	S	N	N	N	0.84	-0.17	N/N	2.29	S	3.89
NTG	100	0.84	-1.70	S	N	N	-0.14	S	N	N	N	N	N	N	N	1.28	-0.10	N/N	2.16	N	3.22
2E	19.6	-0.47	-1.18	S	N	N	-1.36	N	N	N	N	N	N	N	N	0.16	0.86	N/N	2.27	S	2.88
2Ea	22.7	-0.39	-0.98	S	N	N	-1.26	N	N	N	N	N	N	N	N	0.38	0.90	N/N	2.44	S	2.83
2Eb	24.1	-0.40	-0.92	S	N	N	-1.35	N	N	N	N	N	N	N	N	0.38	0.89	N/N	2.51	S	3.40
4Bb	89.9	1.02	1.04	S	N	S	-0.56	N	S	N	S	N	S	N	N	1.11	-0.24	N/S	2.76	S	3.93
4E	43.9	-0.44	-0.92	S	N	N	-1.29	N	N	N	N	N	N	N	N	0.02	0.97	N/N	2.55	N	2.82
4Ea	46.9	-0.36	-0.64	S	N	N	-1.19	N	N	N	N	N	N	N	N	0.24	1.01	N/N	2.67	N	2.78
4Eb	54.8	-0.41	-0.72	S	N	N	-1.37	N	N	N	N	N	N	N	N	0.39	1.04	N/N	2.81	S	3.51
7E	54.3	-0.11	-1.63	S	N	N	-1.03	N	N	N	N	N	N	N	N	0.18	0.97	N/N	2.40	S	2.77
7Eb	65.2	0.65	-1.37	S	N	N	-1.10	N	N	N	N	N	N	N	N	0.55	0.98	N/N	2.56	S	3.47
8Ea	33.3	-0.33	-1.47	S	N	N	-1.51	N	N	N	N	N	N	N	N	0.49	0.85	N/N	2.36	S	3.29

RPG: Repaglinida, NTG: Nateglinida, VD_{ss}: Volumen de distribución, B.B.B: Barrera hematoencefálica, OCT2: Transportador de cationes, LD₅₀: Dosis letal 50 S: Si, N: No.

Los valores de **tabla 14** son valores reportados en la página DrugBank, en la cual se compara con los valores obtenidos en el servidor pkCSM-pharmacokinetics para los fármacos comerciales RPG y NTG. La mayoría de estos valores reportados, son iguales a los obtenidos por el servidor. En el caso de la absorción intestinal para la RPG se obtuvo en el servidor pkCSM el valor de 90.3%, valor ligeramente diferente al reportado (91.3%). Otro valor ligeramente diferente es el parámetro LD₅₀, en donde el resultado obtenido en el servidor fue de 2.29 mol/kg y el valor reportado en DrugBank es de 2.44 mol/kg.

Tabla 14. Valores farmacocinéticos teóricos obtenidos de la página DrugBank.

Molécula	Absorción		Distribución					Metabolización						Excreción		Toxicidad				
	Absorción Intestinal (%)	CaCO ₂ (Log cm/s)	VD _{ss} (Log L/kg)	Unión Plasmática Sustrato	Unión Plasmática Inhibición I	Unión Plasmática Inhibición II	B.B.B. (Log BBB)	CYP2D6 Sustrato	CYP3A4 Sustrato	CYP1A2 Inhibición	CYP2C19 Inhibición	CYP2C9 Inhibición	CYP2D6 Inhibición	CYP3A4 Inhibición	Sustrato OCT2	Aclaramiento Renal (Log mL/min/Kg)	Máxima Dosis (Log mg/kg por día)	hERG I y II	LD50 (mol/kg)	Hepatotoxicidad
RPG	91.3	-0.05	NR	S	N	N	NR	N	S	N	N	S	N	N	N	NR	NR	N/N	2.44	NR
NTG	92.7	-1.7	NR	S	N	N	NR	S	N	N	N	N	N	N	N	NR	NR	N/N	2.03	NR

RPG: Repaglinida, NTG: Nateglinida, VD_{ss}: Volumen de distribución, B.B.B: Barrera hematoencefálica, OCT2: Transportador de cationes, LD₅₀: Dosis letal 50, S: Si, N: No, NR: No Reportado.

6.6 Factibilidad de síntesis

En el apartado de factibilidad de síntesis provisto por SwissADME (**Tabla 13**), se obtuvieron resultados numéricos que van de 1 (facilidad para sintetizar) a 10 (mayor dificultad para sintetizar), los resultados obtenidos de las mejores propuestas van de 2.77 a 3.93, comparado con la RPG que posee un valor de 3.89. El orden de factibilidad de síntesis obtenido de las moléculas de la más fácil al más difícil de sintetizar es: **7E, 4Ea, 4E, 2Ea, 2E, 8Ea, 2Eb, 7Eb, 4Eb, RPG y 4Eb.**

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Conforme transcurren los años, la prevalencia de la diabetes ha aumentado, por ende, la búsqueda de nuevas moléculas activas para el tratamiento de esta enfermedad se ha incrementado también. Con la ayuda de programas y servidores capaces de predecir las características fisicoquímicas y biológicas teóricas, se ha facilitado esta búsqueda.

Con base en los resultados y la similitud estructural que presentan las moléculas diseñadas con la RPG, la discusión de resultados se basa en la hipótesis que tendrán un receptor y mecanismo de acción similar. Se diseñaron 114 moléculas y los resultados obtenidos sugieren que múltiples de los compuestos diseñados son viables candidatos para ser considerados para una siguiente fase de síntesis y evaluación biológica. Las moléculas **2E, 2Ea, 2Eb, 4Bb, 4E, 4Ea, 4Eb, 7E, 7Eb y 8Ea** resultaron ser las mejores, por sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. La mayoría de las moléculas diseñadas cumplen las reglas establecidas por Lipinski y cols (2001) (Chem InfoGraphic, 2021).

Cabe destacar que hasta el momento no hay registro de trabajos alusivos a el diseño de nuevas moléculas derivadas de la familia de las meglitinidas o del fármaco líder utilizado para los diseños (RPG). Sin embargo, se pudo observar que el aumento de volumen por el segmento “E” y el incremento de un enlace rotatable mejora la afinidad de unión a SUR1, como se aprecia en las moléculas 8Ea, 2Ea y 2Eb.

El parámetro de TPSA predice la capacidad de un fármaco en penetrar membranas celulares y de poseer biodisponibilidad oral (Pajouhesh, 2005). Veber y cols (2002), propone un valor de TPSA ≤ 140 Å, al igual que Muegge y cols. (2001) que propone TPSA ≤ 150 Å. En general, la mayoría de las moléculas propuestas no rebasan dichos valores, sin embargo, cabe destacar que algunas de las mejores propuestas (**2E, 2Ea y 2Eb**) si llegan a pasar el límite establecido por los autores, siendo un probable indicativo de poseer una baja absorción intestinal.

Continuando con las alertas de riesgo biológico provistas por el programa Osiris, éstas señalan posibles grupos funcionales o segmentos enteros de la molécula dibujada que pueda ser dañino en relación con la categoría de riesgo (mutagénico, tumorigénico, irritante o efectos reproductivos). Dentro de los resultados obtenidos, se muestra que, en todas las familias, se presenta un riesgo bajo de mutagénesis, esto es atribuido al segmento “F” de cada molécula. Estos disponen de una estructura heterocíclica semiplana conocida por el nombre “Julolidina”. La literatura no reporta que la molécula posea efectos mutagénicos, pero dada a su estructura espacial, la molécula se asemeja a ser un intercalante de ácido desoxirribonucleico (DNA), dichas moléculas pueden provocar inserciones o deleciones en el material genético, provocando mutaciones por errores en la lectura (Richards, A. y Rodger A., 2006).

Los riesgos mutagénicos elevados en la familia 5 pueden estar asociados a la presencia del grupo funcional acetaldehído en la cabeza de la molécula, debido a que estudios afirman que el grupo funcional posee características mutagénicas y pueden llegar a formar enlaces covalentes en el DNA dando resultado a carcinogénesis, producto de una interferencia de los mecanismos de reparación, en específico con la inhibición de la enzima O-metilguanina transferasa (Rivera, 2016; Salaspuro, 2011; Seitz y Meier, 2007).

Para la familia 6, se presentaron las alertas de riesgo de ser irritante y de poseer efectos en la reproducción. La razón de estas alarmas puede ser debido a que en la región de la “cabeza” de la

molécula está constituida por una molécula de orto-ácido ftálico. Bang y cols. (2011) exponen que los animales administrados con esta molécula presentan ligeras irritaciones en mucosas y ha sido clasificado como un alérgeno en humanos, pero no hay evidencia científica para dicha clasificación. En referencia a la alerta de efectos reproductivos, se reporta literatura que de igual manera la molécula orto-ácido ftálico es un potente antagonista de los receptores de andrógenos y pueden causar anomalías en los sistemas reproductivos masculinos (Sharpe, 1997).

La familia 8 presenta en general, alarmas de irritación elevada y la propuesta 8E presenta riesgo de mutagénesis y tumorigénesis. Las alarmas provistas por OSIRIS de irritación son causadas en todas las moléculas que presentan el aumento de la molécula con insaturación (letra minúscula B) forman un segmento en la molécula de acetato de vinilo, en su estado monómero se tiene múltiples registros que presentan irritaciones en mucosas respiratorias en caso de ser inhalado y de igual manera en mucosa gástrica en caso de ser ingerido. (Suzarte y cols, 2004). Algunos autores, mencionan que el acetato de vinilo puede presentar efecto cancerígeno, no obstante, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) no lo cataloga como cancerígeno, debido a que los múltiples experimentos hechos poseen resultados diversos en modelos animales (IARC, 1995).

Generalmente hay coincidencia de las predicciones con los resultados en estudios *in vitro* e *in vivo*, en ello radica la importancia de estos estudios teóricos. Sin embargo, la predicción de riesgos en moléculas diseñadas no pretenden ser un dato totalmente fidedigno y la ausencia de alarmas en las moléculas no son indicativo de que se encuentren totalmente libres de efectos tóxicos (OCP,2018). por ello son estudios complementarios.

Dentro de los estudios de acoplamiento molecular, es necesario realizar una validación del método para asegurar la veracidad de los resultados y de esta manera asegurar que se trata de resultados confiables. Esto se logra obteniendo el valor de RMSD a partir de una comparación de la conformación que el ligando adopta dentro del receptor bajo las condiciones de trabajo. El valor de RMSD es la medida de la distancia en promedio entre los átomos, relacionado con la tasa de acoplamiento molecular exitoso, en la que la unión del ligando se considera la forma acoplada correcta. Los valores reportados en la literatura indican que los valores de RMSD deberán ser menores a 2 Å entre la estructura experimental y la estructura de referencia, este valor es indicativo de que la metodología utilizada posee semejanza con la conformación nativa en la estructura de referencia. (Ballón W. y Grados R, 2019; Velasquez y cols, 2013; Nguyen T. y cols, 2020).

El valor de RMSD obtenido para RPG fue de 2.59 Å y se encuentra por encima de los valores de referencia, indicando que hay más variación de la que se pudiera aceptar para asegurar que se trata de un método de acoplamiento molecular fiable. Sin embargo, dada a la escasa literatura y/o trabajos relacionados, el error también puede radicar en fallas o deficiencias en la información computacional del cristal utilizado. Los errores se asocian con errores en la estructura de la proteína y/o en cargas incorrectamente colocadas.

De acuerdo con los resultados de la validación del método de acoplamiento molecular desde el punto de vista de las interacciones por puentes de hidrógeno, se puede decir que los datos de interacción obtenidos en el docking realizado para RPG son similares a los reportados. Sin embargo, el valor RMSD nos indica errores en la metodología, por lo que se deberá indagar nuevamente para mejorar el valor y que se apegue al valor recomendado en la literatura.

Por otro lado, para el caso de los resultados docking, un poco más de la mitad de los compuestos reprodujeron el modo de unión frente a SUR1 (Similares interacciones y distancias de puentes de

hidrógeno) como se indica en los cristales reportados por Martins y cols (2019) [PDB ID: 6PZ9] y Dings y cols (2019) [PDB ID: 6JB3]. Por otro lado, al no haber precedentes teóricos reportados referentes a la afinidad, no se puede realizar una comparación. Se pudo notar que en la mayoría de las moléculas propuestas que presentan el segmento E poseen un valor ΔG más bajo, esto puede ser atribuido al incremento del volumen y tamaño, así como el aumento de un enlace rotatable que mejora la afinidad de la molécula.

De igual manera, se presentaron moléculas cuyo modo de unión no se asemeja a lo reportado. Esto puede ser atribuido principalmente a los cambios estructurales realizados en la cabeza del fármaco como es el caso de las múltiples moléculas de las familias 4, 5 y 7 la cantidad reducida de donadores o aceptores que forman los enlaces de hidrógeno. Esto puede generar que no se logren las interacciones o en su caso, se establezcan con otros aminoácidos de la proteína.

En relación con las interacciones del posible farmacóforo de la RPG, se tiene registro de los tres aminoácidos involucrados en la interacción: Asg1245, Arg1246 y Arg1300 (Ding, 2019; Martin, 2019). Es importante mencionar que no se mencionan las distancias de interacción, por lo tanto, las distancias que se observan en la **tabla 10** fueron obtenidas de los cristales depositados en el servidor PDB para ambos trabajos. De acuerdo con los resultados de la validación del método de acoplamiento molecular, se puede decir que los datos de interacción obtenidos en el docking realizado para RPG son similares a los reportados.

En el trabajo escrito por Ding y cols (2019) resaltan a los aminoácidos Arg1246 y Arg1300, debido a que se introdujo una doble mutación en estos aminoácidos provocando la supresión casi por completo de los efectos inhibitorios de la RPG. Sin embargo, en los cristales de ambos autores se observa que posee interacción con el aminoácido Asn437, interacción dada por la región acetamido ubicada en el centro de la molécula (Ding, 2019; Martin, 2019). Otro aminoácido mencionado en este reporte es Asg1245, ambas interacciones coinciden para la RPG y algunas de las mejores propuestas con los resultados de este estudio. Observando que las propuestas **2E**, **2Ea**, **2Eb** y **8Ea** presentan mejores valores de afinidad respecto a la RPG con el receptor SUR1.

Por otro lado, las mejores propuestas poseen valores cuantitativos y cualitativos favorables de acuerdo con los resultados de predicción farmacocinética. Sin embargo, el parámetro predictivo de absorción intestinal señala que múltiples moléculas (**2E**, **2Ea**, **2Eb**, **4E**, **4Ea** y **8Ea**) poseen un porcentaje bajo (Pires, D; Blundell, T. y Ascher, 2015). Esto sugiere que las mejores propuestas pueden presentar una baja absorción *in vivo* y puede representar un posible inconveniente en la dosis a administrar para obtener una buena biodisponibilidad en el organismo (Maya J. Diego, 2007).

Otro de los apartados destacados dentro del estudio farmacocinético, fue el de metabolización, donde se observó que la RPG presentan un valor positivo (Si) en el parámetro CYP2C9 inhibición en comparación con las mejores propuestas que presentan valor negativo (No). CYP2C9 es la segunda enzima más expresada entre todas las enzimas CYP en humanos, que participa en el metabolismo de múltiples fármacos antiarrítmicos (verapamilo), anticoagulantes (warfarina), antidepresivos (amitriptilina), antiepilépticos (fenitoína), antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno) y tetrahidrocannabinol (Wang y cols, 2020; Hernández, 2003).

La inhibición de esta enzima indica un potencial riesgo para el cuerpo debido a que el metabolismo se ve comprometido en algunos de los fármacos mencionados, como es el caso de la fenitoína, que

pacientes con la enzima CYP2C9 comprometida, sufren efectos adversos y en algunos casos de sobredosis (Hernández, 2003). Con lo anterior, las mejores propuestas presentan una mejora farmacocinética debido a que los datos teóricos obtenidos indican que no inhibe a la enzima CYP2C9.

Para la predicción de accesibilidad de síntesis, los valores teóricos obtenidos sugieren que **2E, 2Ea, 2Eb, 4Bb, 4E, 4Ea, 4Eb, 7E, 7Eb y 8Ea** son más fáciles de sintetizar, ya que presentaron valores inferiores a la RPG, para el caso de la propuesta **4Bb** presento un valor superior significando que es difícil de sintetizar. Estos datos se obtienen de la implementación de una base de datos con millones de moléculas existentes sintetizadas y de trabajos alusivos a la síntesis (Daina y cols, 2017). De esta manera es que se puede valorar la posible síntesis y comparar entre dos o más moléculas.

Comparando los resultados obtenidos para los fármacos comerciales (RPG y NTG) con los teóricos obtenidos en el servidor DrugBank, se observó similitud en múltiples datos. Esto indica que los resultados del servidor son comparables con la información experimental y se podrían considerar como confiables. Cabe destacar que el servidor DrugBank no reporta ciertos parámetros, siendo el caso de: Volumen de Distribución (VDs), Aclaramiento Renal, Máxima Dosis de prueba y hepatotoxicidad. Para el caso de la barrera hematoencefálica (B.B.B. por sus siglas en inglés) simplemente se marca como positiva o negativa, sin dar ningún valor numérico, pero acorde con los resultados obtenidos y sus valores de referencia indican que si el valor Log BBB es menor a 0.2, las moléculas atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, mientras que valores superiores a -1, las moléculas no traspasan fácilmente la barrera hematoencefálica (Pires D. y Blundell T ,2017).

El uso de programas o de servidores que evalúen propiedades farmacocinéticas han mejorado en la orientación de estudios farmacológicos y de igual manera, a la selección de moléculas diseñadas potenciales para tratamientos de múltiples patologías, enfermedades y/o trastornos como es el caso de la diabetes tipo 2. Sin embargo, los servidores o programas llegan a presentar desventajas en la predicción de las nuevas moléculas diseñadas, prediciendo datos que no necesariamente son totalmente certeros. Esto es debido a las limitantes de programación o de información experimental que estos poseen y de igual manera de omisión de parámetros biológicos impredecibles, haciendo necesarios estudios farmacocinéticos *in vivo* (Wu F. y cols, 2020; Hosea, N. A., y Jones, H. M. 2013).

8. CONCLUSIONES

Se diseñaron un total de 144 moléculas nuevas a partir del modelo comercial de la RPG, seleccionando las 10 mejores propuestas siendo: 2E, 2Ea, 2Eb, 4Bb, 4E, 4Ea, 4Eb, 7E, 7Eb y 8Ea, mismas que presentaron valores fisicoquímicos y biológicos teóricos óptimos descritos por la literatura. Las mejores propuestas presentaron los mismos aminoácidos de unión frente a SUR1 y de igual manera obtuvieron una mejora en la afinidad de unión, esto debido al aumento de volumen y de un enlace rotatable. Otra mejora observada es que ninguna de las propuestas inhibe la isoforma CYP2C9. Es preciso realizar nuevos experimentos y metodologías en diseño de nuevas propuestas con los precedentes mencionados, con la finalidad de mejorar los valores de absorción intestinal. Finalmente, el uso de pruebas *in vitro* e *in vivo* son necesarias como complemento para la evaluación farmacocinética de las moléculas propuestas, debido a la faltante programación de parámetros impredecibles en los programas y servidores utilizados.

9. PROPUESTAS FUTURAS

- Realizar la síntesis de los mejores compuestos propuestos y evaluarlos en modelos biológicos: células y/o animales.
- Evaluar la farmacocinética de los compuestos en modelos animales.
- Comparar la actividad farmacológica de las mejores propuestas frente a la RPG.
- Realizar un estudio teórico en un modelo solvato para las mejores propuestas.
- Realizar la simulación de dinámica molecular para el resultado de acoplamiento de las mejores propuestas.
- Realizar nuevas propuestas de moléculas y metodología con los precedentes de mejora hallados en este estudio.

10. REFERENCIAS

1. Ahmad J. (2015). Management of diabetic nephropathy: recent progress and future perspective. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9(4), 343-358.
2. Aiello A. (2013). Capítulo 9: Canales de potasio y Calcio en músculo liso vascular. Recuperado el 11/04/2020 de: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.019.pdf>
3. Álvarez S. (2016). Diseño y evaluación *in silico* de nuevos compuestos con doble anillo de 2,4-Tiazolidindiona y estandarización de un modelo de Diabetes Mellitus tipo 2 en ratas tratadas con Pioglitazona (Tesis de Maestría). Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional (ESM-IPN). México, Ciudad de México.
4. American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus. *Diabetes care*, Volumen 33, Suplemento 1. DOI: 10.2337/dcl-S062
5. American Diabetes Association. (2019). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1), S98–S110. doi:10.2337/dc20-s009
6. Ballón W. y Grados R. (2019). Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. *Rev. Con-ciencia*, No.2 Vol.7, ISSN: 2310-0265
7. Bardají A. y Martínez A. (2007). Enfermedad renal crónica y corazón, un continuo evolutivo. *Rev. Española de Cardiología*, 61: 41-51.
8. Carrillo R; Sánchez M. y Elizondo S. (2006). Síndrome metabólico. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México* Vol. 49 No. 3 Mayo-Junio
9. ChemInfoGraphic (2021). MedChem Mnemonic Rules: Lipinski's R05, R03, bR05, 3/75 Rule, ABS Score. Recuperado el 29/03/2021 de: <https://cheminfographic.wordpress.com/2020/03/21/medchem-mnemonic-rules-lipinskis-ro5-ro3-bro5-3-75-rule/>
10. Daina A; Michielin O. y Zoete V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep* 7, 42717 . DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42717>
11. Das A; McGuire P. y Rangassamy S. (2015). Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *American Academy of Ophthalmology*. 2015;122: 1375-1394
12. Ding D; Wang M; Wu X; Kang Y. y Chen L. (2019). The Structural Basis for the Binding of Repaglinide to the Pancreatic KATP Channel. *Cell reports*, 27(6), 1848–1857.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.050>

13. Guardado R; Prioletta A. y Jiménez L. (2013). The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Arch Med. Sci vol 5: 936-943. DOI: 10.5114/amos.2031.34991
14. Gong L; Goswami S; Giacomini M; Altman B. y Klein E. (2012). Metformin pathways. Pharmacogenetics and Genomics, 22(11), 820–827. doi:10.1097/fpc.0b013e3283559b22
15. Ghose K; Viswanadhan N. y Wendoloski J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. Journal of combinatorial chemistry, 1(1), 55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>
16. Halgren T. (1999). MMFF VI. MMFF94s Option for Energy Minimization Studies. J. Comput. Chem., 20, 720-729
17. Hernández P. (2003) Estudio del citocromo CYP2C9 en la población española: implicación en el metabolismo de fármacos en voluntarios sanos y en pacientes psiquiátricos (Tesis Doctoral). Universidad de Extremadura Facultad de Medicina. España, Badajoz.
18. Harashima S; Horiuchi T; Wang Y; Louis A; Seino Y. y Inagaki N. (2012). Sorting nexin 19 regulates the number of dense core vesicles in pancreatic beta cells. Journal of Diabetes Investigation Volume 3 Issue 1, February 2012.
19. Hernández A. y Sola E. (2013). Meglitinidas. Recuperado el 21/03/2020 de: <https://www.researchgate.net/publication/271587534>
20. Hongbin Y; Chaofeng L; Lixia S; Jie L; Yingchun C; Zhuang W; Weihua L; Guixia L. y Yun T. (2019). admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties, Bioinformatics, Volume 35, Issue 6, Pages 1067–1069, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty707>
21. Hosea A. y Jones M. (2013). Predicting pharmacokinetic profiles using *in silico* derived parameters. Molecular pharmaceutics, 10(4), 1207–1215. <https://doi.org/10.1021/mp300482w>
22. IARC (1995). Vinyl acetate. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. 63, 443-465. PMID 9097105
23. Instituto Nacional de Estadística y Geografía-INEGI. (2019). Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Recuperado el 18/06/2020 de: <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
24. International Diabetes Federation-IDF. (2019). IDF Diabetes Atlas 2019. ISBN: 978-2-930229-87-4

25. Inzucchi E. (2012). Diagnóstico de diabetes. *New Journal of Medicine* 2012; 367:542-550
26. Kiripichnikov D; McFarlane S. y Sowers J. (2002). Metformin: An Update. *Annals of Internal Medicine*. Volumen 137: 25-33
27. Lizarzaburu C. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med*. 2013;74(4):315-20
28. Martin M; Sung W; Yang Z; Innes M; Kandasamy B; David L; Yoshioka C. y Shyng L. (2019). Mechanism of pharmacochaperoning in a mammalian KATP channel revealed by cryo-EM. *eLife*, 8, e46417. <https://doi.org/10.7554/eLife.46417>
29. Mata M. (2008). Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Atención Primaria*, 40(3), 147–153. doi:10.1157/13116631
30. Maya J. (2007). Pharmacokinetics: absorption and distribution. *Medwave* 2007 May;7(4):e3449 doi: 10.5867/medwave.2007.04.3449
31. Mayo Clinic (2017). Diabetes. Recuperado el 18/02/20 de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/diabetes/diagnosis-treatment/drc-20371451>
32. Mediavilla J. y Alonso M. (2015). Guías Clínicas: Diabetes Mellitus. Euromedice. Guías Clínicas Semergen.
33. Muegge I; Heald L. y Brittelli, D. (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *Journal of medicinal chemistry*, 44(12), 1841–1846. <https://doi.org/10.1021/jm015507e>
34. Navarrete G. (2016). Acierto, errores y secretos en el diseño de fármacos. *ACS Chemistry for life*, obtenido el 15/06/2020 de: <https://www.acs.org/content/acs/en/acs-webinars/spanish/disenio-defarmacos.html>
35. Nentwitch M. y Ulbing M. (2015). Diabetic retinopathy, ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2015 Abril 15; 6(3): 489-499
36. Nerbonne J. y Kass R. (2005). Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005;85:1205-1253.
37. Nguyen T; Nguyen H; Pham H; Huy T; Bay V. y Ngo T. (2019). Autodock Vina Adopts More Accurate Binding Pose but Autodock4 Forms Better Binding Affinity. *Journal of Chemical Information and Modeling*. DOI:10.1021/acs.jcim.9b00778
38. Lee K; Chen J. y MacKinnon R. (2017). Molecular structure of human KATP in complex with ATP and ADP. *eLife*, 6, e32481. <https://doi.org/10.7554/eLife.32481>

39. Lipinski A; Lombardo F; Dominy W. y Feeney J (2001). "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings". *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46 (1-3): 3–26
40. OMIM (2020). Diabetes Mellitus. non insulin-dependent #125853. recuperado el 19/04/2020 de: <https://omim.org/entry/125853?search=Diabetes%20type%20&highlight=%28diabete%7Cdiabetic%29%20%20type>
41. OMS. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint OMS/FAO expert consultation. WHO Technical Report series No 916. Geneva.
42. OMS (2016). Global report on diabetes. Recuperado el 21/02/2020 de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=A16FB35CD68FDF44631CFCDBB0D47952?sequence=1
43. OMS. (2015). Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva. Recuperado el 07/10/19 de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285538/>
44. Organic Chemistry Portal (2018). Molecular Property Explorer: Toxicity Risk Assessment. Recuperado el 19/05/2020 de <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/tox.html>
45. Papatheodorou K; Banach M; Bekiari E; Rizzo M. y Edmonds M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3086167. doi:10.1155/2018/3086167
46. Pajouhesh H. y Lenz R. (2005). Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2(4), 541–553. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.4.541>
47. Pineda A. (2008). Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colombia Médica*, Vol. 39 N°1, ISSN: 0120-8322.
48. Pires D. y Tom D. (2015). pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of medicinal chemistry.* 58. 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
49. Pop-Busui R; Boulton A. y Feldman A. (2017). Diabetic Neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* Vol. 40: 136-154. DOI: 10.2337/dc16-2042
50. Prasad R. y Groop L. (2015). Genetic of Type 2 Diabetes: Pitfalls and possibilities. *Rev. Genes* Vol.6, 87-123. DOI: 10.3390/genes6010087
51. Proyecto ITACA. (2017). Canales cardiacos de potasio. recuperado el 7/02/2020 de <https://bit.ly/3jsBxAc>

52. Richards D. y Rodger A. (2007). Synthetic metallomolecules as agents for the control of DNA structure. *Chem. Soc. Rev.*, 36(3), 471–483. doi:10.1039/b609495c.
53. Rivera J; Cobos O. de J. y Remes M. (2016). Los efectos carcinogénicos del acetaldehído. Una visión actual. *Gaceta Mexicana de Oncología*. Masson-Doyma México, S.A. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.007>
54. Ruiz E; Álvarez A. y Gómez A. (2006) Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus: Prevalencia en una unidad de medicina familiar. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*; 44 (5): 415-421
55. Salaspuro M. (2011). Acetaldehyde and gastric cancer. *Journal of digestive diseases*, 12(2), 51–59. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00480.x>
56. Scheen A. (2007) Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interaction with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin. Pharmacokinet* 46 vol. 2: 93-108.
57. Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología. (2019) Casos nuevos de Diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II) (E11-E14) por fuente de notificación de los Estados Unidos Mexicanos 2019 en población general. Recuperado el 18/08/2020 de: <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2019/casos/fuente/049.pdf>
58. Seitz K. y Meier P. (2007). The role of acetaldehyde in upper digestive tract cancer in alcoholics. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 149(6), 293–297. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2006.12.002>
59. Sharpe M. (1998) Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. *Pure Appl. Chem*; 70:1685–1701. doi: 10.1351/pac199870091685.
60. Soria B. (2018) Canales de potasio sensible a ATP, sulfonilureas y activadores de canales potasio. recuperado el 11/04/2020 de: <http://esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136658.pdf>
61. Suzarte A; González R. y Arias A. (2004). Toxicidad del acetato de vinilo (monómero). *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 35(1), 53-56.
62. Stancakova A. y Laakso M. (2016) Genetics of type 2 Diabetes. *Endocrin Rev. Baser Karger* vol. 31: 203-220. DOI: 10.1159/000439418
63. Stehouwer C; Lambert J; Danker A. y Hinsberg V. (1997). Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Elsevier Cardiovascular Research* Vol. 34: 55-68
64. Tamargo J; Caballero R; Gómez R; Valenzuela C. y Delpón E. (2004). Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res*; 62(1):9-33. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.12.026. PMID: 15023549.

65. Zimmet P. y Alberti G. (2005). Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Revista Española Cardiología*. 2005;58(12): 1371-6
66. Vigil de Garcia P. y Olmedo J. (2017). Diabetes gestacional: conceptos actuales. *Ginecología Obstetricia México*. 2017 junio;85(6):380-390
67. Wang K; Gao Q; Zhang T; Rao J; Ding L. y Qiu F. (2020). Inhibition of CYP2C9 by natural products: insight into the potential risk of herb-drug interactions. *Drug metabolism reviews*, 52(2), 235–257. <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1758714>
68. Weininger D. (1988). SMILES, a chemical language and information system. Introduction to methodology and encoding rules. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 28 (1), 31-36 DOI: 10.1021/ci00057a005
69. Wu F; Zhou Y; Li L; Shen X; Chen G; Wang X; Liang X; Tan M. y Huang Z. (2020). Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. *Frontiers in chemistry*, 8, 726. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00726>

11. ANEXO 1. Tabla de propiedades fisicoquímicas y biológicas teóricas de los fármacos comerciales y las propuestas diseñadas

A. Resultados teóricos de los testigos y compuestos diseñados.

Molécula	Molinspiration Cheminformatics								OSIRIS Property Explorer							Autodock (Docking)	Puntuaciones				
	LogP	TPSA (Å)	P.M. g/mol	Volumen	nOH	nOHNH	Violaciones	nRotables	Mutagénesis	Tumorgénesis	Irritante	Afecciones Reproductiv	Solubilidad (Log S)	Druglikeness	DrugScore	cLogP	ΔG Kcal/mol	Molinspiration	OSIRIS	Unión	TOTAL
RPG	4.87	78.87	452.6	442.52	6	2	0	10	1	1	1	1	-5.0	-1.51	0.29	4.51	-9.85				
NTG	2.56	66.40	314.7	316.03	4	2	0	6	1	1	1	1	-3.7	-6.73	0.4	3.04	-10.11				
1A	5.14	81.66	437.5	429.13	6	3	1	9	1	1	1	1	-4.7	1.26	0.51	3.85	-10.32	7	5	1	13
1Aa	5.42	81.66	465.6	462.74	6	3	1	11	1	1	1	1	-5.4	-0.95	0.27	4.87	-8.34	7	5	1	13
1Ab	5.60	81.66	477.6	473.35	6	3	1	11	1	1	1	1	-5.9	-0.99	0.24	5.08	-8.96	7	5	1	13
1B	3.11	90.45	395.5	378.56	6	4	0	8	1	1	1	1	-4.0	1.51	0.7	0.31	-8.42	8	5	1	14
1Ba	3.65	90.45	423.5	412.17	6	4	0	10	1	1	1	1	-4.5	-1.16	0.42	1.22	-7.52	7	5	1	13
1Bb	4.07	90.45	435.5	422.78	6	4	0	10	1	1	1	1	-5.0	-0.88	0.4	1.43	-8.44	7	5	1	13
1C	4.64	90.45	393.4	372.62	6	4	0	8	1	1	1	1	-4.2	0.83	0.6	2.72	-9.29	8	5	0	13
1Ca	5.42	90.45	421.5	406.22	6	4	1	10	1	1	1	1	-4.8	-4.41	0.3	3.63	-9.82	7	5	1	13
1Cb	5.84	90.45	433.5	416.83	6	4	1	10	1	1	1	1	-5.3	-3.78	0.27	3.84	-9.63	6	5	1	12
1D	4.04	81.66	395.5	378.94	6	3	0	8	1	1	1	1	-4.2	2.94	0.7	2.86	-9.4	9	5	0	14
1Da	4.58	81.66	423.5	412.55	6	3	0	10	1	1	1	1	-4.7	1.66	0.6	3.77	-9.82	7	5	1	13
1Db	4.74	81.66	433.5	416.98	6	3	0	9	1	1	1	1	-5.0	3.15	0.6	3.73	-9.42	7	5	1	13
1E	2.71	154.1	443.5	393.94	10	5	0	11	1	1	1	1	-3.9	-1.80	0.41	0.97	-9.24	9	6	0	15
1Ea	2.74	154.1	471.5	427.55	10	5	0	13	1	1	1	1	-3.5	-1.22	0.44	1.39	-10.51	9	6	0	15
1Eb	2.92	154.1	483.5	438.16	10	5	0	13	1	1	1	1	-4.0	-1.90	0.37	1.6	-9.24	9	5	0	14
1F	4.08	81.66	407.5	385.14	6	3	0	7	0	1	1	1	-4.3	2.58	0.53	2.96	-9.99	8	3	1	12
1Fa	4.62	81.66	435.5	418.75	6	3	0	9	0	1	1	1	-4.8	1.08	0.4	3.87	-10.1	7	3	1	11

Diseño y evaluación *in silico* de nuevas moléculas derivadas de la repaglinida para el tratamiento de la diabetes tipo 2

1Fb	4.29	81.66	445.5	423.18	6	3	0	8	0	1	1	1	-5.1	2.71	0.42	3.82	-10.41	8	3	1	12
2A	4.80	89.86	410.5	391.39	6	3	0	7	1	1	1	1	-4.1	0.78	0.6	3.45	-9.34	8	5	1	14
2Aa	5.08	89.86	438.5	427.99	6	3	1	9	1	1	1	1	-4.8	-1.44	0.32	4.47	-9.73	7	5	1	13
2Ab	5.26	89.86	445.5	435.61	6	3	1	9	1	1	1	1	-5.3	-1.47	0.28	4.68	-10.17	7	5	1	13
2B	2.77	98.65	368.4	340.81	6	4	0	6	1	1	1	1	-3.3	0.95	0.72	0.09	-7.99	8	6	1	15
2Ba	3.31	98.65	396.5	374.42	6	4	0	8	1	1	1	1	-3.8	-1.7	0.45	0.82	-8.22	8	6	1	15
2Bb	3.46	98.65	406.4	378.85	6	4	0	7	1	1	1	1	-4.1	1.22	0.66	0.78	-7.49	8	5	1	14
2C	4.30	98.65	366.4	334.87	6	4	0	6	1	1	1	1	-3.6	0.3	0.63	2.32	-9.6	8	6	1	15
2Ca	5.08	98.65	394.4	368.47	6	4	1	8	1	1	1	1	-4.1	-4.92	0.35	3.23	-9.78	8	5	1	14
2Cb	5.00	98.65	404.4	372.90	6	4	0	7	1	1	1	1	-4.4	0.21	0.52	3.19	-8.6	8	5	1	14
2D	3.70	89.86	368.4	341.20	6	3	0	6	1	1	1	1	-3.6	2.44	0.76	2.47	-9.12	8	6	1	15
2Da	4.24	89.86	396.5	374.80	6	3	0	8	1	1	1	1	-4.1	1.18	0.61	3.37	-9.23	8	5	1	14
2Db	4.55	89.86	392.4	362.40	6	3	0	6	1	1	1	1	-4.4	1.84	0.61	3.73	-8.71	8	5	1	14
2E	2.37	162.2	416.3	356.19	10	5	0	9	1	1	1	1	-3.2	-2.58	0.43	0.57	-9.92	9	6	1	16
2Ea	2.40	162.2	444.4	389.80	10	5	0	11	1	1	1	1	-2.8	-1.78	0.45	0.99	-9.96	9	6	1	16
2Eb	2.57	162.2	456.4	400.41	10	5	0	11	1	1	1	1	-3.3	-2.48	0.4	1.20	-9.57	9	6	1	16
2F	3.73	89.86	380.4	347.40	6	3	0	5	0	1	1	1	-3.6	2.09	0.6	2.56	-10.11	8	5	1	14
2Fa	4.27	89.86	408.5	381.00	6	3	0	7	0	1	1	1	-4.2	0.56	0.44	3.47	-9.63	8	4	1	13
2Fb	3.94	89.86	418.5	385.43	6	3	0	6	0	1	1	1	-4.5	2.23	0.50	3.42	-8.88	8	4	1	13
3A	4.80	69.64	394.5	383.37	5	2	0	7	1	1	1	1	-4.4	-2.09	0.36	3.79	-10.55	8	5	1	14
3Aa	5.08	69.64	422.5	416.97	5	2	1	9	1	1	1	1	-5.1	-4.31	0.25	4.82	-10.1	7	5	1	13
3Ab	5.25	69.64	432.6	421.38	5	2	1	8	1	1	1	1	-5.0	-2.18	0.27	4.69	-10.36	8	5	1	14
3B	2.77	78.42	352.4	332.80	5	3	0	6	1	1	1	1	-3.6	-1.96	0.47	0.26	-8.53	8	6	1	15

Diseño y evaluación *in silico* de nuevas moléculas derivadas de la repaglinida para el tratamiento de la diabetes tipo 2

3Ba	3.31	78.42	380.5	366.40	5	3	0	8	1	1	1	1	-4.2	-4.57	0.38	1.17	-8.73	8	5	1	14
3Bb	3.46	78.42	390.5	370.83	5	3	0	7	1	1	1	1	-4.4	-1.67	0.42	1.12	-9.63	8	5	1	14
3C	4.30	78.42	350.4	326.85	5	3	0	6	1	1	1	1	-3.9	-2.62	0.42	2.67	-9.7	8	6	1	15
3Ca	5.08	78.42	378.4	360.45	5	3	1	8	1	1	1	1	-4.4	-7.82	0.33	3.58	-10.14	8	5	1	14
3Cb	5.00	78.42	388.4	364.88	5	3	0	7	1	1	1	1	-4.7	-2.7	0.34	3.53	-8.17	8	5	1	14
3D	3.70	69.64	352.4	333.18	5	2	0	6	1	1	1	1	-3.8	-0.45	0.54	2.81	-10.18	8	6	1	15
3Da	4.24	69.64	380.5	366.78	5	2	0	8	1	1	1	1	-4.4	-1.71	0.38	3.72	-9.95	8	5	1	14
3Db	4.40	69.64	390.4	371.21	5	2	0	7	1	1	1	1	-4.6	-0.21	0.46	3.68	-9.29	8	5	1	14
3E	2.37	142.0	400.3	348.18	9	4	0	9	1	1	1	1	-3.5	-7.45	0.4	0.92	-10.69	9	6	1	16
3Ea	2.40	142.0	428.4	381.78	9	4	0	11	1	1	1	1	-3.1	-6.64	0.39	1.33	-10.47	9	6	1	16
3Eb	2.57	142.0	440.4	392.40	9	4	0	11	1	1	1	1	-3.6	-7.31	0.37	1.54	-9.88	9	6	1	16
3F	3.73	69.64	364.4	339.38	5	2	0	5	0	1	1	1	-3.9	-0.83	0.4	2.9	-10.53	8	3	1	12
3Fa	4.28	69.64	392.5	372.98	5	2	0	7	0	1	1	1	-4.5	-2.32	0.28	3.81	-10.47	8	5	1	14
3Fb	3.95	69.64	402.5	377.41	5	2	0	6	0	1	1	1	-4.8	-0.68	0.33	3.77	-9.88	8	3	1	12
4A	3.92	72.79	382.5	372.40	5	3	0	6	1	1	1	1	-3.8	3.9	0.71	3.62	-7.61	8	6	0	14
4Aa	4.20	72.79	410.5	406.01	5	3	0	8	1	1	1	1	-4.5	1.68	0.52	4.64	-8.29	8	5	1	14
4Ab	4.37	72.79	420.5	410.41	5	3	0	7	1	1	1	1	-4.5	3.8	0.56	4.52	-8.19	8	5	1	14
4B	1.89	81.58	340.4	321.83	5	4	0	5	1	1	1	1	-3.0	4.19	0.85	2.15	-6.29	8	6	0	14
4Ba	2.43	81.58	368.4	355.44	5	4	0	7	1	1	1	1	-3.5	1.49	0.7	3.06	-6.23	8	6	0	14
4Bb	2.58	81.58	378.4	359.86	5	4	0	6	1	1	1	1	-3.8	4.41	0.75	3.01	-7.11	8	6	1	15
4C	3.42	84.58	338.4	315.89	5	4	0	5	1	1	1	1	-3.2	3.53	0.82	2.49	-8.83	8	6	0	14
4Ca	4.20	81.58	366.4	349.49	5	4	0	7	1	1	1	1	-3.8	-1.73	0.43	3.4	-8.19	8	6	0	14
4Cb	4.12	81.58	376.4	353.92	5	4	0	6	1	1	1	1	-4.1	3.45	0.7	3.36	-8.01	8	5	0	14

Diseño y evaluación *in silico* de nuevas moléculas derivadas de la repaglinida para el tratamiento de la diabetes tipo 2

4D	2.82	72.79	340.4	322.21	5	3	0	5	1	1	1	1	-3.3	5.6	0.83	2.64	-7.23	8	6	0	14
4Da	3.36	72.79	368.5	355.82	5	3	0	7	1	1	1	1	-3.8	4.31	0.73	3.54	-8.03	8	6	0	14
4Db	3.52	72.79	378.5	360.25	5	3	0	6	1	1	1	1	-4.1	5.8	0.71	3.5	-8.42	8	5	1	14
4E	1.49	145.1	388.3	337.21	9	5	0	8	1	1	1	1	-2.9	-1.72	0.48	0.74	-8.23	10	6	1	16
4Ea	1.52	145.1	416.4	370.82	9	5	0	10	1	1	1	1	-2.5	-0.98	0.52	1.16	-9.27	9	6	1	16
4Eb	1.78	145.1	426.4	375.49	9	4	0	9	1	1	1	1	-3.3	-1.65	0.45	1.1	-9.56	9	6	1	16
4F	2.85	72.79	352.4	328.41	5	3	0	4	0	1	1	1	-3.4	5.3	0.65	2.73	-7.98	8	5	0	13
4Fa	3.40	72.79	380.5	362.02	5	3	0	6	0	1	1	1	-3.9	3.8	0.56	3.64	-8.26	8	5	0	13
4Fb	3.07	72.79	390.5	366.45	5	3	0	5	0	1	1	1	-4.2	5.41	0.55	3.59	-8.61	8	4	0	12
5A	5.04	58.64	422.5	417.70	5	1	1	9	0	1	1	1	-5.1	-1.66	0.18	4.58	-8.79	8	4	1	13
5Aa	5.32	58.64	450.6	451.30	5	1	1	11	0	1	1	1	-5.7	-3.89	0.11	5.6	-8.17	8	4	0	12
5Ab	5.49	58.64	460.6	455.70	5	1	1	10	0	1	1	1	-5.7	-1.76	0.13	5.48	-8.36	8	4	1	13
5B	3.01	67.43	380.5	367.13	5	2	0	8	0	1	1	1	-4.3	-1.54	0.25	3.11	-6.70	8	4	1	13
5Ba	3.55	67.43	408.5	400.73	5	2	0	10	0	1	1	1	-4.8	-4.2	0.18	4.02	-6.76	7	4	1	12
5Bb	3.70	67.43	418.5	405.16	5	2	0	9	0	1	1	1	-5.1	-1.27	0.2	3.97	-6.99	7	4	0	11
5C	4.54	67.43	378.4	361.18	5	2	0	8	0	1	1	1	-4.5	-2.2	0.22	3.45	-8.41	7	4	1	12
5Ca	5.32	67.43	406.5	394.79	5	2	1	10	0	1	1	1	-5.1	-7.41	0.16	4.36	-7.87	7	3	0	10
5Cb	5.24	67.43	416.5	399.21	5	2	1	9	0	1	1	1	-5.3	-2.29	0.17	4.32	-7.83	7	4	0	11
5D	3.94	58.64	380.5	367.51	5	1	0	8	0	1	1	1	-4.5	0.0	0.3	3.6	-7.97	7	4	0	11
5Da	4.48	58.64	408.5	401.11	5	1	0	10	0	1	1	1	-5.0	-1.27	0.19	4.51	-8.02	7	3	0	10
5Db	4.64	58.64	418.5	405.54	5	1	0	9	0	1	1	1	-5.3	0.23	0.23	4.46	-7.92	7	4	1	12
5E	2.61	131.0	428.4	382.51	9	3	0	11	0	1	1	1	-4.2	-5.08	0.21	1.7	-9.81	9	4	1	14
5Ea	2.64	131.0	456.5	416.11	9	3	0	13	0	1	1	1	-3.7	-4.26	0.21	2.12	-9.45	9	5	1	15
5Eb	2.90	131.0	466.5	420.78	9	2	0	12	0	1	1	1	-4.5	-4.99	0.19	2.06	-9.77	9	4	1	14

Diseño y evaluación *in silico* de nuevas moléculas derivadas de la repaglinida para el tratamiento de la diabetes tipo 2

5F	3.97	58.64	392.5	373.71	5	1	0	7	0	1	1	1	-4.6	-0.38	0.27	3.69	-8.6	8	4	0	12
5Fa	4.51	58.64	420.5	407.31	5	1	0	9	0	1	1	1	-5.1	-1.88	0.17	4.6	-11.07	7	4	0	11
5Fb	4.19	58.64	430.5	411.74	5	1	0	8	0	1	1	1	-5.4	-0.24	0.21	4.55	-8.26	8	4	0	12
6A	3.96	106.9	438.5	410.37	7	3	0	8	1	1	0	0	-4.4	-2.92	0.16	3.28	-10.86	10	3	1	14
6Aa	4.25	106.9	466.5	443.98	7	3	0	10	1	1	0	0	-5.1	-5.14	0.12	4.3	-11.47	9	3	1	13
6Ab	4.41	106.9	476.5	448.38	7	3	0	9	1	1	0	0	-5.1	-3.01	0.12	4.18	-10.95	9	3	1	13
6B	1.93	115.7	396.4	359.80	7	4	0	7	1	1	0	0	-3.6	-2.81	0.2	0.26	-9.29	10	4	1	15
6Ba	2.47	115.7	424.5	393.40	7	4	0	9	1	1	0	0	-4.2	-5.43	0.17	0.65	-8.76	9	3	1	13
6Bb	2.62	115.7	434.5	397.83	7	4	0	8	1	1	0	0	-4.5	-2.52	0.18	0.61	-10.55	10	3	1	14
6C	3.46	115.7	394.4	353.85	7	4	0	7	1	1	0	0	-3.9	-3.47	0.19	2.15	-10.54	10	3	1	14
6Ca	4.24	115.7	422.5	387.46	7	4	0	9	1	1	0	0	-4.5	-8.67	0.16	3.06	-8.65	9	4	0	13
6Cb	4.16	115.7	432.5	391.88	7	4	0	8	1	1	0	0	-4.7	-3.55	0.15	3.02	-11.08	10	4	1	15
6D	2.86	106.9	396.4	360.18	7	3	0	7	1	1	0	0	-3.8	-1.28	0.22	2.3	-10.64	10	3	1	14
6Da	3.40	106.9	424.5	393.78	7	3	0	9	1	1	0	0	-4.4	-2.54	0.17	3.21	-10.74	9	4	1	14
6Db	3.56	106.9	434.5	398.21	7	3	0	8	1	1	0	0	-4.7	-1.04	0.19	3.16	-11.01	10	4	1	15
6E	1.53	179.3	444.4	375.18	11	5	1	10	1	1	0	0	-3.6	-6.39	0.18	0.41	-11.51	9	4	1	14
6Ea	1.56	179.3	472.5	408.78	11	5	1	12	1	1	0	0	-3.1	-5.54	0.18	0.82	-11.67	9	4	0	13
6Eb	1.82	179.3	482.4	413.45	11	4	1	11	1	1	0	0	-3.9	-6.28	0.16	0.76	-10.9	9	4	0	13
6F	2.90	106.9	408.4	366.38	7	3	0	6	0	1	0	0	-3.9	-1.66	0.16	2.39	-11.23	10	3	0	13
6Fa	3.44	106.9	436.5	399.99	7	3	0	8	0	1	0	0	-4.5	-3.15	0.13	3.3	-11.21	10	2	0	12
6Fb	3.11	106.9	446.5	404.41	7	3	0	7	0	1	0	0	-4.7	-1.51	0.14	3.25	-12.03	10	2	1	13
7A	4.41	52.56	366.5	364.39	4	2	0	6	1	1	1	1	-4.1	3.28	0.67	3.96	-7.62	7	5	0	12
7Aa	4.69	52.56	394.5	397.99	4	2	0	8	1	1	1	1	-4.8	1.06	0.46	4.99	-8.92	7	5	1	13

Diseño y evaluación *in silico* de nuevas moléculas derivadas de la repaglinida para el tratamiento de la diabetes tipo 2

7Ab	4.86	52.56	404.5	402.39	4	2	0	7	1	1	1	1	-4.8	3.19	0.51	4.86	-8.86	7	5	0	12
7B	2.38	61.35	324.4	313.81	4	3	0	5	1	1	1	1	-3.3	3.47	0.83	2.49	-6.04	7	6	1	14
7Ba	2.92	61.35	352.5	347.42	4	3	0	7	1	1	1	1	-3.8	0.8	0.63	3.4	-6.9	7	6	0	13
7Bb	3.07	61.35	362.4	351.85	4	3	0	6	1	1	1	1	-4.1	3.73	0.71	3.36	-6.54	7	5	0	12
7C	3.91	61.35	322.4	307.87	4	3	0	5	1	1	1	1	-3.6	2.83	0.79	2.84	-8.03	7	6	0	13
7Ca	4.69	61.35	350.5	341.47	4	3	0	7	1	1	1	1	-4.1	-2.41	0.38	3.75	-8.26	7	5	0	12
7Cb	4.61	61.35	360.5	345.90	4	3	0	6	1	1	1	1	-4.4	2.74	0.66	3.7	-8.08	7	5	0	12
7D	3.31	52.56	324.4	314.20	4	2	0	5	1	1	1	1	-3.5	4.96	0.8	2.98	-7.62	7	6	0	13
7Da	3.85	52.56	352.5	347.80	4	2	0	7	1	1	1	1	-4.1	3.69	0.69	3.89	-8.21	7	5	0	12
7Db	4.01	52.56	362.5	352.23	4	2	0	6	1	1	1	1	-4.4	5.18	0.67	3.85	-8.08	7	5	0	12
7E	1.98	124.7	372.4	329.19	8	4	0	8	1	1	1	1	-3.3	-2.02	0.47	1.09	-9.14	8	6	1	15
7Ea	2.01	124.9	400.4	362.80	8	4	0	10	1	1	1	1	-2.8	-1.24	0.51	1.5	-8.63	8	6	0	14
7Eb	2.27	125.3	410.4	367.47	8	3	0	9	1	1	1	1	-3.6	-1.92	0.44	1.45	-9.23	8	6	1	15
7F	3.34	52.56	336.4	320.40	4	2	0	4	0	1	1	1	-3.6	4.63	0.63	3.07	-7.81	7	5	0	12
7Fa	3.89	52.56	364.4	354.00	4	2	0	6	0	1	1	1	-4.2	3.13	0.53	3.98	-8.01	7	4	0	11
7Fb	3.56	52.56	374.5	358.43	4	2	0	5	0	1	1	1	-4.5	4.75	0.52	3.94	-8.04	7	4	0	11
8A	6.00	76.08	439.6	422.30	6	1	1	10	1	1	1	1	-4.9	-4.55	0.26	4.6	-10.75	5	5	1	11
8Aa	6.28	76.08	467.6	455.90	6	1	1	12	1	1	1	1	-5.5	-6.61	0.18	5.63	-10.8	5	5	1	11
8Ab	6.45	76.08	477.6	460.31	6	1	1	11	1	1	0	1	-5.5	-4.43	0.11	5.51	-10.16	5	4	1	10
8B	3.96	84.86	397.4	371.73	6	2	0	9	1	1	1	1	-4.1	-4.53	0.38	1.07	-8.79	7	5	1	13
8Ba	4.51	84.86	425.5	405.33	6	2	0	11	1	1	1	1	-4.6	-8.98	0.33	1.98	-8.41	7	5	1	13
8Bb	4.66	84.86	435.5	409.76	6	2	0	10	1	1	0	1	-4.9	-3.81	0.19	1.93	-9.50	7	4	1	12
8C	5.50	84.86	395.5	365.78	6	2	1	9	1	1	0	1	-4.4	-4.69	0.2	3.48	-9.52	7	4	1	12

Diseño y evaluación *in silico* de nuevas moléculas derivadas de la repaglinida para el tratamiento de la diabetes tipo 2

8Ca	6.28	84.86	423.5	399.38	6	2	1	11	1	1	1	1	-4.8	-12.5	0.27	4.39	-9.62	7	5	1	13
8Cb	6.20	84.86	433.5	403.81	6	2	1	10	1	1	0	1	-5.1	-4.5	0.16	4.34	-9.9	7	4	1	12
8D	4.90	76.08	397.4	372.11	6	1	0	9	1	1	1	1	-4.3	-2.7	0.35	3.62	-10.64	7	5	1	13
8Da	5.44	76.08	425.5	405.71	6	1	1	11	1	1	1	1	-4.9	-5.92	0.27	4.53	-10.22	7	5	1	13
8Db	5.60	76.08	435.5	410.14	6	1	1	10	1	1	0	1	-5.1	-2.31	0.16	4.49	-10.56	7	4	1	12
8E	3.57	148.5	455.4	378.11	10	3	0	12	0	0	1	1	-3.9	-8.59	0.13	1.97	-10.31	9	4	1	14
8Ea	3.60	148.5	473.4	420.71	10	3	0	14	1	1	1	1	-3.6	-4.1	0.35	2.15	-10.96	9	6	1	16
8Eb	3.85	148.8	483.4	425.38	10	2	0	13	1	1	0	1	-4.3	-4.7	0.19	2.09	-9.54	9	4	1	14
8F	4.93	76.08	409.5	378.31	6	1	0	8	0	1	1	1	-4.4	-3.15	0.27	3.71	-10.88	7	4	1	12
8Fa	5.47	76.08	437.5	411.91	6	1	1	10	0	1	1	1	-4.9	-7.03	0.2	4.62	-10.27	7	4	1	12
8Fb	5.14	76.08	447.5	416.34	6	1	1	9	0	1	0	1	-5.2	-3.08	0.12	4.58	-10.99	7	3	1	11