

# Aplicació de mètodes moleculars computacionals en el disseny de molècules bioactives

Juan J. Pérez

Departament d'Enginyeria Química, Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Industrial de Barcelona, Universitat Politècnica de Catalunya, [juanje@eq.upc.es](mailto:juanje@eq.upc.es)

El coneixement profund de l'estructura molecular en conjunció amb el recent avenç espectacular de la potència de càlcul dels ordinadors ha permès desenvolupar eines computacionals aptes per racionalitzar les raons de l'activitat biològica que presenten certes substàncies, sobre la base de les seves propietats moleculars. La modelització molecular ha demostrat recentment la seva eficàcia en l'acceleració del temps mitjà emprat en el procés de disseny d'un nou fàrmac i en el subsegüent estalvi econòmic associat. En el present treball es fa una revisió de les diferents estratègies utilitzades per estudiar una diana terapèutica d'interès segons la informació estructural de què es disposi.

A profound knowledge of molecular structure, together with the recent spectacular advances in computer power, has provided the opportunity to develop new computational tools capable of relating the potential biological activity of a substance to its molecular properties. In recent years molecular modeling has demonstrated its value in speeding the drug discovery process and increasing the economic benefits arising therefrom. Here we review different strategies used in molecular modeling to study a particular biological target depending on the structural information available.

**E**l desenvolupament d'un nou fàrmac és un llarg procés que dura una mitjana d'uns dotze anys, amb un cost mitjà associat d'aproximadament cinquanta mil milions de pessetes. El temps corresponent al procés de descobriment i millora de noves substàncies bioactives s'ha allargat en els últims anys, a causa de l'augment del nombre de controls de qualitat, forçat fonamentalment per episodis com el que va protagonitzar el tranquil·litzant talidomida, que al començament dels anys 1960 va produir nombrosos casos de malformacions congènites en bebès de dones a les quals s'havia administrat aquest fàrmac durant l'embaràs.

Sota aquestes condicions existeix un interès enorme per millorar el procés de descobriment de noves substàncies bioactives amb la finalitat d'augmentar l'eficàcia i la seguretat dels fàrmacs que es dissenyen, i alhora de fer disminuir, sense riscos innecessaris, el temps requerit per a l'obtenció d'un nou agent terapèutic. Potser la idea que va revolucionar d'una manera més important el procés de descobriment ha estat el concepte de disseny racional de fàrmacs. Aquest concepte permet reduir la recerca d'un nou agent terapèutic a la caracterització de lligands d'un determinat receptor l'afinitat del qual pot ésser assajada *in vitro*, per passar després a l'estudi dels seus efectes *in vivo*. Així, doncs, el paradigma del disseny racional de fàrmacs resideix en el concepte que l'acció biològica de les molècules bioactives és intermediada per un receptor o enzim, i que el procés d'activació o d'inhibició d'aquest receptor portarà als efectes terapèutics desitjats. És per aquesta raó per que el receptor rep el nom genèric de *diana terapèutica*. Tanmateix convé ressaltar que encara que sigui possible dissenyar

un nou fàrmac selectiu i que aquest presenti una gran afinitat per una diana terapèutica determinada, el fet que els processos biològics són complexos i involucren típicament una cascada d'esdeveniments, unit a la redundància que s'observa en els mecanismes de control dels éssers vius, fa que l'elecció d'una diana terapèutica no assegurï la seva eficàcia per al tractament d'una malaltia determinada. El resultat final sobre l'eficàcia d'un nou fàrmac únicament pot ésser analitzat en el moment en què es disposa d'una substància bioactiva de gran afinitat i especificitat per a la diana terapèutica seleccionada.

Un cop triada una diana terapèutica, el procés de disseny i caracterització d'una nova substància bioactiva passa típicament per tres etapes: primer, el procés de caracterització d'una nova molècula bioactiva (denominada *cap de sèrie*); segon, el de la seva optimització i prova d'activitat en models animals, i finalment, si els estudis previs donen resultats satisfactoris, el pas a les proves clíniques en humans.

La recerca d'una nova substància bioactiva que actuï inhibint o activant la diana terapèutica triada és un procés que dura entre cinc i dotze mesos. Existeixen diverses fonts naturals per descobrir noves substàncies bioactives. La font tradicional més eficaç ha estat durant anys l'escrutini d'extractes de plantes. Així, per exemple, una de les substàncies bioactives més antigues que es coneix, l'analgèsic per antonomàsia, la morfina, s'extreu de les càpsules que contenen les llavors de la rosella *Papaver somniferum*. Encara que les espècies d'origen vegetal que queden per analitzar han disminuït dràsticament, el procés continua tenint validesa, com es demostra en un dels exemples més recents com és el taxol, substància bioactiva que ha demostrat eficàcia en el tractament de certs ti-

pus de càncer i que s'extreu del tell del Pacífic. Una font alternativa de substàncies bioactives són els brous de cultiu segregats per bacteris i microorganismes. Dins aquest grup es troben compostos com el que va donar origen al disseny del losartan, antagonista de l'angiotensina II per al tractament de la hipertensió. Les substàncies bioactives també poden provenir de verins animals. Així, per exemple, l'epibatidina és un analgèsic prometedor que va ésser originàriament extret de la pell de la granota tricolor, originària del Perú. Últimament, els organismes marins com ara les esponges, les algues, etc. han proporcionat noves substàncies bioactives. Finalment, els pèptids resulten també útils com a font d'obtenció de substàncies bioactives, encara que en aquest cas el procés és molt més complicat, ja que els pèptids presenten un baix perfil farmacocinètic. Aquest punt serà tractat amb detall més endavant.

Una vegada caracteritzat un cap de sèrie, aquest és sotmès a un procés d'optimització a fi de millorar la seva afinitat per la diana terapèutica i la seva biodisponibilitat, i alhora de disminuir-ne la toxicitat i els efectes secundaris. Com més gran sigui l'afinitat de la substància bioactiva més petita serà la dosi que s'haurà d'administrar per aconseguir l'efecte desitjat, i és per això que els efectes secundaris es redueixen dràsticament. El procés d'optimització d'un cap de sèrie dura entre sis i cinquanta mesos.

L'optimització d'un cap de sèrie condueix a un compost conegut genèricament com a *nova substància bioactiva d'estudi* (*investigational new drug*, o, simplement, IND). Aquesta substància posseeix un perfil farmacocinètic acceptable i no presenta toxicitat en models animals ni efectes secundaris apreciables, i per això pot passar a ésser sotmesa als assaigs clínics en humans. Si el compost passa les diferents etapes d'aquest procés es converteix en un fàrmac potencial, que és conegut genèricament com a *nova entitat química* (*new chemical entity*, o, simplement, NCE). En aquest moment, si és aprovat per les autoritats competents, pot passar a desenvolupament.

Des del punt de vista químic físic, el fet que l'acció biològica d'un fàrmac es materialitzi mitjançant un receptor implica la formació d'un complex entre la molècula bioactiva lligand i la diana terapèutica (receptor), que està governat pel procés de reconeixement a escala molecular entre les dues entitats. Per tant, tots els procediments encaminats a la millora de la inte-

racció lligand-receptor produiran l'augment de l'afinitat del compost. Aquesta afinitat és una magnitud relacionada amb la variació d'energia lliure del procés de reconeixement en el qual un lligand i un receptor es troben inicialment solvatats i com a resultat final es forma un complex que està igualment solvatat, ja que l'energia lliure és una funció d'estat i la seva variació pot descompondre's com a suma de tres contribucions, tal com es mostra a la figura 1: una contribució de caràcter fonamentalment entàlpic, reflectida en l'energia d'interacció lligand-receptor, i dues contribucions fonamentalment entròpiques, degudes a la dessolvatació del lligand i del receptor i a la posterior solvatació del complex. Suposant que el procés de solvatació del complex lligand-receptor és similar per a diferents lligands, les diferències d'afinitat que presenten un grup de lligands es veuran diferenciades per la contribució entàlpica d'interacció amb el receptor i l'entròpica del procés de dessolvatació del lligand [1].

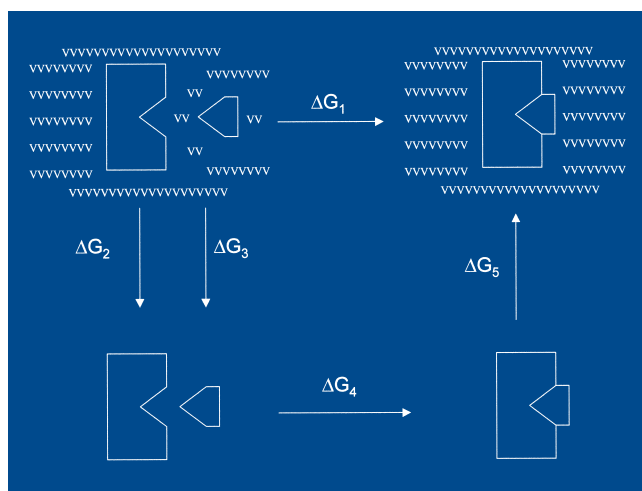


FIGURA 1. Representació esquemàtica de la descomposició de l'energia lliure d'interacció entre una molècula bioactiva i la seva diana terapèutica.

El procés de reconeixement lligand-receptor és un procés que pot ésser descrit a nivell molecular per mitjà de les interaccions de Van der Waals entre els dos sistemes moleculars. Tinent en compte que els mètodes computacionals permeten la caracterització de la interacció entre dos sistemes, aquests poden usar-se per proporcionar informació sobre quins canvis seran importants per a la millora de l'afinitat del lligand pel receptor. El seu tractament metodològic ha de fer-se dins el marc de la mecànica quàntica; tanmateix, atès que en el procés no existeix ruptura ni formació d'enllaços, suposant que

les variacions de densitat electrònica entre els àtoms que formen part d'ambdós sistemes no són gaire grans, el teorema de Hellmann-Feynman sosté que el sistema pot ésser descrit de forma clàssica [2].

Per portar a terme estudis de modelització molecular encaminats a l'optimització de noves substàncies bioactives, cal conèixer l'estructura tridimensional del receptor i les afinitats d'un conjunt de lligands, tant selectius com no-selectius, que constitueixin un conjunt al més divers possible. Tanmateix això no sempre és possible i, per tant, segons la informació estructural de què es disposi del receptor, diferents mètodes poden ésser utilitzats en el procés de modelització molecular. A continuació es descriuen alguns exemples d'utilització de diverses metodologies per al disseny de noves molècules bioactives basades en la informació estructural de què es disposa.

El nostre laboratori ha participat recentment en un projecte l'objectiu del qual consistia a caracteritzar els determinants moleculars responsables de l'afinitat de diversos inhibidors selectius de l'enzim ciclooxigenasa 2 (COX-2) [3, 4]. En els mamífers existeixen almenys dos enzims d'aquest tipus (COX-1 i COX-2): el primer és constitutiu, mentre que el segon només s'expressa en estats d'inflamació. La funció biològica d'ambdós enzims és la transformació de l'àcid araquidònic en prostaglandines. Els analgèsics antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), com ara l'aspirina o l'ibuprofèn, inhibeixen aquest procés en els dos enzims amb la mateixa eficàcia. Si bé la inhibició va associada a la supressió de la inflamació, la inhibició de COX-1 produeix efectes ulcerogènics i nefrotòxics no desitjables, associats a la inhibició de COX-1 en el sistema gastrointestinal. Estudis recents han suggerit que la inhibició selectiva de COX-2 evita aquests efectes secundaris. És per aquesta raó que molts laboratoris farmacèutics de tot el món s'han dedicat durant els últims anys a dissenyar inhibidors selectius de COX-2, alguns dels quals, com el celecoxib o el rofecoxib, es troben ja al mercat nord-americà.

Per efectuar aquest estudi, es van portar a terme treballs de modelització molecular utilitzant tècniques de dinàmica molecular per a l'estudi de l'ancoratge de diversos lligands, utilitzant tota la informació disponible, tant estructural, a través de les diverses estructures tridimensionals resoltes per difracció de raigs X, com pel que fa als resultats farmacològics amb relació a la capacitat d'inhibició de diversos lligands, i també

els de mutagènesi dirigida. Aquests estudis van permetre establir un model d'interacció que ha ajudat d'una manera eficaç al disseny de nous inhibidors.

La ciclooxigenasa és un enzim de membrana bifuncional, amb una funció ciclooxigenasa i una altra peroxidasa. L'estructura tridimensional de l'enzim presenta quatre dominis clarament diferenciats: dos a la part N-terminal, un domini denominat de factor de creixement de l'epidermis, un domini hidrofòbic involucrat en l'ancoratge de l'enzim a la membrana, el centre actiu de la funció ciclooxigenasa, i, finalment, el centre actiu de la funció peroxidasa, on s'allotja el grup hemo. El centre actiu de ciclooxigenasa és un canal hidrofòbic allargat que s'estén des del domini de membrana fins a prop del grup hemo. Residus importants de la interacció entre lligands no selectius i els enzims COX-1 i COX-2 han estat assenyalats per estudis de mutagènesi dirigida, amb raigs X, i confirmats pels estudis de modelització molecular. La forma més comuna d'ancoratge dels AINE involucra diversos residus conservats: Arg<sup>120</sup>, Tyr<sup>355</sup>, Tyr<sup>385</sup>, Ser<sup>530</sup> i Glu<sup>524</sup>, tal com queda reflectit en l'ancoratge del flurbiprofèn que es mostra a la figura 2. Els estudis de modelització molecular són consistents i permeten explicar els estudis d'estructura-activitat efectuats, incloent-hi la diferència en l'afinitat dels isòmers S i R.

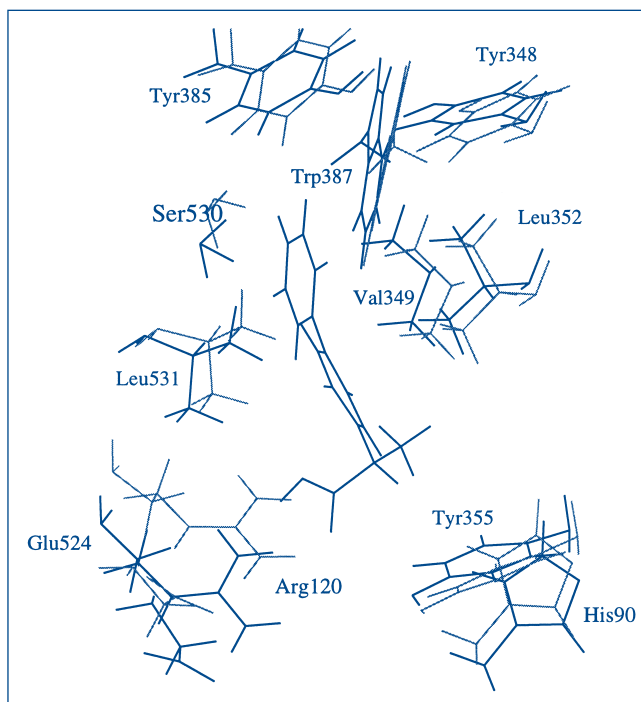


FIGURA 2. Imatge de l'espai immediat que envolta el flurbiprofèn quan es troba ancorat en COX-2 (en negre) i COX-1.

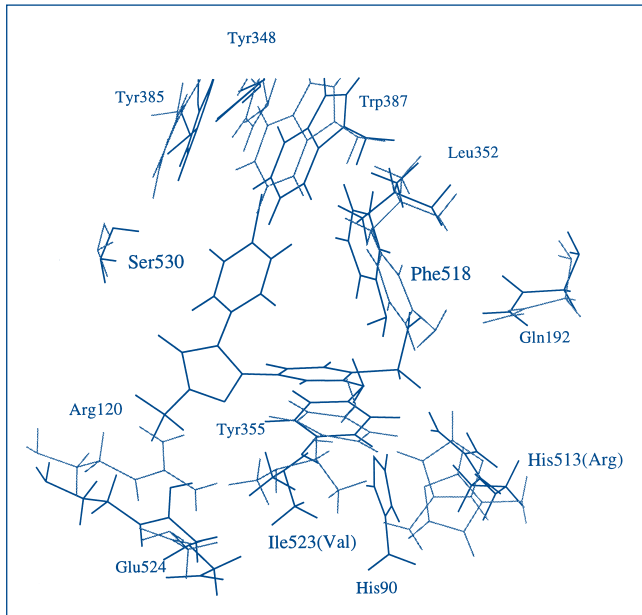


FIGURA 3. Imatge com la de la figura 2 per a celecoxib.

Les diferències estructurals entre COX-1 i COX-2 en el centre actiu són molt petites. Únicament, la posició 513, que a COX-1 és una histidina, a COX-2 és una arginina relativament allunyada del centre actiu de l'enzim; i, d'altra banda, la posició 523, que a COX-1 és una isoleucina, a COX-2 és una valina. Estudis de modelització molecular, posteriorment confirmats pels estudis de difracció de raigs X, han demostrat que els lligands selectius de COX-2 accedeixen a una butxaca lateral addicional, que permet la seva interacció amb l'Arg<sup>513</sup> no conservada. Aquests estudis, units als resultats d'afinitat obtinguts sobre enzims mutats per mutagènesi dirigida, han permès deduir que l'accés a aquesta butxaca d'ancoratge addicional és possible gràcies al menor volum de la cadena lateral de la Val<sup>523</sup> davant la Ile<sup>523</sup> de COX-1. A la figura 3 es mostra l'ancoratge de celecoxib a COX-2.

En alguns casos no és possible disposar de l'estructura tridimensional de la diana terapèutica, ni tan sols d'un conjunt divers de lligands per part d'aquesta diana. Segons el nivell d'informació de què es disposi, les estratègies computacionals a seguir són diferents. Així, per exemple, quan es va començar l'estudi per establir els determinants moleculars que donen compte de les característiques moleculars de la inhibició de COX-2 per part de diferents AINE en aquest laboratori, no es disposava de l'estructura tridimensional de l'enzim. No obstant això, atès que estava disponible l'estructura de l'enzim COX-1 i l'alineament de la seva seqüència peptídica amb la de

COX-2 mostrava una identitat de seqüència del 60 %, es va portar a terme la construcció de l'estructura tridimensional d'aquesta última per homologia de seqüència. La comparació d'ambdues seqüències mostra una única inserció en COX-2 (Pro<sup>106</sup>) que per inspecció de l'estructura de COX-1 apareix en un *loop* del domini de membrana de l'enzim. Així, doncs, l'estructura tridimensional de COX-2 es va construir utilitzant l'esquelet peptídic de COX-1, sobre el qual es van conservar les cadenes laterals dels residus existents entre les dues seqüències i es van anar substituint les cadenes laterals dels residus no conservats, i així mateix s'hi va inserir la Pro<sup>106</sup>. Un cop refinada, l'estructura es va utilitzar per efectuar els primers estudis d'ancoratge de lligands selectius sobre COX-2 [3]. Aproximadament un any més tard es va publicar la primera estructura obtinguda per difracció de raigs X i es va poder comprovar que no hi havia diferències substancials amb l'estructura que s'havia modelitzat prèviament.

A vegades no es coneix l'estructura de cap proteïna amb identitat de seqüència suficientment alta amb la diana terapèutica seleccionada. Tot i això, en aquest cas, pot ésser que el receptor o enzim pertanyi a una classe de proteïnes de les quals es coneixi vagament l'estructura. Aquest és el cas dels receptors acoblats a proteïnes G o el dels canals de ions. Existeixen prou evidències experimentals per pensar que els receptors acoblats a proteïnes G consisteixen en un acoblament de set hèlixs de transmembrana. En el cas dels canals de ions, les evidències experimentals suggereixen que l'estructura tridimensional correspon a un conjunt de cinc unitats, cada una de les quals està constituïda per quatre hèlixs de transmembrana. Mitjançant tècniques de modelització molecular es poden proposar models tridimensionals de poca resolució que proporcionen una ajuda considerable en l'optimització de nous caps de sèrie.

En aquest sentit, al nostre laboratori hem treballat recentment en l'elaboració d'un protocol general per a la construcció de receptors acoblats a proteïnes G [5,6]. Aquests receptors constitueixen al voltant d'un 70 % de les dianes terapèutiques d'interès avui dia, i, per tant, la construcció de models tridimensionals fiables ofereix un interès considerable.

Els receptors acoblats a proteïnes G són proteïnes de transmembrana les seqüències de les quals presenten un perfil hidrofòbic amb set segments clarament diferenciats. Aquests segments han estat assignats tradicionalment als dominis de

transmembrana i diverses anàlisis indirectes suggereixen que exhibeixen una estructura helicoidal. L'única evidència estructural de què es disposa d'aquest tipus de receptors és la corresponent a l'estructura de rodopsina, elucidada per mitjà de criomicroscòpia electrònica de cristalls bidimensionals a una resolució de 7 Å que permet confirmar aquestes observacions. El mètode que s'ha desenvolupat al nostre laboratori requereix caracteritzar les seqüències corresponents als segments de transmembrana. Una vegada seleccionades, cada una es disposa adoptant una estructura secundària d'hèlix alfa regular. Les prolines que eventualment es trobin en els segments produeixen distorsions en les hèlixs (*kinks*) degut al fet que l'angle diedre  $\phi$ , definit sobre l'esquelet peptídic entre el nitrogen amídic i el carboni alfa, pren valors propers a  $-65^\circ$ . Un cop construïdes les hèlixs, s'acoblen per constituir el receptor, assumint que es disposen geomètricament com les hèlixs que constitueixen rodopsina. D'aquesta manera, es poden col·locar les hèlixs en l'espai tridimensional, mostrant a més una inclinació d'acord amb el mapa de projecció de densitat electrònica, tal com s'observa en la rodopsina. Tanmateix, perquè el model sigui complet, per cada hèlix cal especificar un grau de llibertat addicional corresponent a la seva orientació. En el procediment que hem desenvolupat, es calcula el moment hidrofòbic de l'hèlix, que és un vector definit com a suma dels vectors unitaris definits sobre cada residu entre el carboni alfa i el carboni beta, cada un multiplicat pel valor de la hidrofobicitat del residu. Un cop calculada la direcció del moment hidrofòbic, l'hèlix es fa girar de tal manera que la seva direcció coincideixi amb la de la bisectriu definida entre l'hèlix considerada i les corresponents adlàters.

Si bé els models tridimensionals de receptors acoblats a proteïnes G tenen una fiabilitat limitada (baixa resolució), poden ésser utilitzats per proporcionar una descripció qualitativa de les característiques del reconeixement lligand-receptor, amb resultats complementaris als obtinguts de forma indirecta, tal com es comenta més endavant. Recentment, he portat a terme un treball l'objectiu del qual ha estat establir les característiques estructurals dels diferents receptors opiàcics responsables de la selectivitat de diversos lligands d'aquesta família. Els receptors opiàcics passen a activitat analgèsica a través de l'activació d'almenys tres receptors  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  [7]. Durant anys s'han estudiat diversos lligands més o menys selectius per cada un dels receptors amb la finalitat de trobar un analgèsic que no presenti els efectes deleters clàssics dels compostos opiàcics com ara la depressió respiratòria i l'addicció. Aquests

estudis van permetre establir que tots els lligands opiàcics presenten una part comuna en la seva estructura, i que la selectivitat pels diversos receptors es troba en una altra part de la molècula clarament diferenciada. Aquest descobriment va donar lloc a la utilització del concepte de missatge-direcció que havia estat prèviament desenvolupat per a d'altres sistemes farmacològics. El missatge seria la part comuna que caracteritza tots els lligands opiàcics i la direcció la constituïrien els grups funcionals que caracteritzen la selectivitat per a cada un dels receptors [8, 9]. Havia estat prèviament establert, mitjançant estudis indirectes, que el missatge està constituït per un grup amino i un grup fenòxil. En canvi, la selectivitat és donada pel fet que els lligands selectius pel receptor  $\mu$  són més petits que la resta dels lligands opiàcics i presenten un grup acceptor de protons. En els lligands  $\delta$  la direcció és un grup hidrofòbic voluminós i en  $\kappa$  els lligands són molt més grans i presenten un grup acceptor de protons. Els estudis de modelització molecular juntament amb els resultats de mutagènesi dirigida de què es disposa són consistents amb les propostes anteriors. Així, per exemple, es confirma que el residu Asp<sup>128</sup> de l'hèlix 3 és el punt d'interacció amb el centre acceptor de protons del missatge i el grup fenòxid interacciona amb una regió conservada en els tres receptors entre les hèlixs 3 i 5. A la figura 4 es mostra el receptor  $\delta$ -opiàcic amb el lligand selectiu naltrindol ancorat. L'anàlisi dels resultats d'aquests estudis suggereix: a) noves posicions per portar a terme

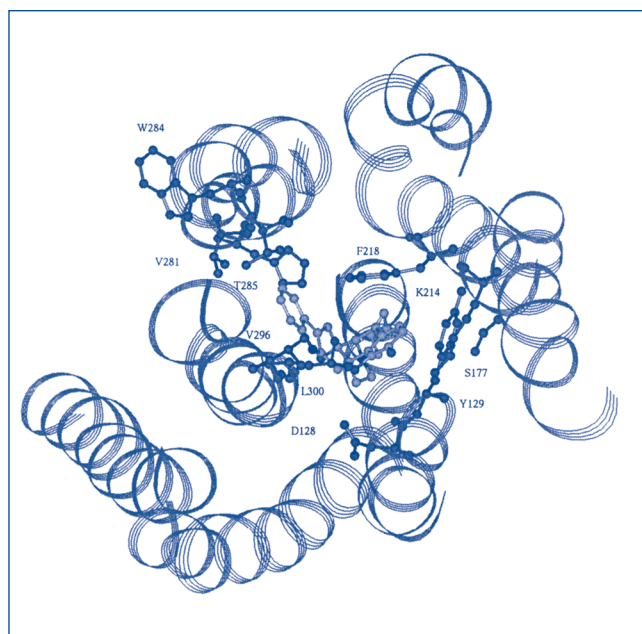


FIGURA 4. Naltrindol ancorat en el receptor opiàcic delta. En el dibuix hi ha etiquetats els residus caracteritzats per estudis de mutagènesi dirigida.

estudis de mutagènesi dirigida, i b) permeten suggerir canvis als lligands existents per canviar la seva selectivitat pels diversos lligands.

En el cas que no disposem de l'estructura del receptor ni en puguem construir un model prou precís, els estudis de modelització han de fer-se de manera indirecta, per comparació de les estructures de diversos lligands. L'estratègia a seguir consisteix a analitzar les característiques estructurals i de disposició de grups funcionals de diversos lligands que s'uneixen al citat receptor, cosa que permet elaborar una hipòtesi que esquemmatitza les interaccions més importants que es necessiten per a aquest reconeixement molecular.

Un estudi d'aquest tipus va ésser efectuat pel nostre grup per establir les característiques funcionals i estructurals dels compostos amb funció terapèutica axiolítica [10]. La majoria dels compostos d'aquesta classe són benzodiazepines, com ara el diazepam. És conegut que el seu lloc d'unió és un *locus* alostèric que es troba entre dues subunitats del canal iònic de clorur activat per mitjà de l'àcid  $\gamma$ -aminobutíric (GABA<sub>A</sub>). En aquest estudi es van seleccionar tretze lligands de forma que presentessin la màxima diversitat estructural possible, entre els quals es van incloure agonistes, antagonistes, agonistes inversos i compostos d'estructura semblant que no presentaven afinitat pel receptor. Es van calcular diverses propietats estructurals, com ara el moment dipolar, la capacitat de formació d'enllaços d'hidrogen, la distribució de la hidrofobicitat, la polarització, la distribució dels orbitals moleculars, etc. La comparació d'aquestes propietats estructurals ens va permetre proposar una hipòtesi sobre les característiques comunes que presenten els lligands amb gran afinitat pel receptor i sobre la seva disposició tridimensional. Aquesta hipòtesi, o farmacòfor, va ésser utilitzada per buscar aquestes característiques comunes en lligands en una base de dades d'estructures tridimensionals, amb el resultat de diverses molècules amb característiques estructurals completament diferents de les que havien estat utilitzades per desenvolupar la hipòtesi, i que un cop provades van mostrar una afinitat moderada pel receptor.

Aquests exemples han permès il·lustrar com el reconeixement de l'estructura molecular permet fer més fàcil el disseny i la recerca de noves substàncies bioactives. Encara queda molta feina per fer. Les estratègies per millorar l'afinitat d'un lligand pel seu receptor tenen una solidesa provada; tot i això, encara

falta desenvolupar eines per millorar les propietats farmacocinètiques dels lligands. Cal esperar que en el futur proper tingui lloc un desenvolupament fonamental en aquesta direcció que permeti utilitzar la modelització molecular per dissenyar fàrmacs amb l'única informació de disposar d'una diana terapèutica.

## Agraïments

Desitjo expressar la meua gratitud més sincera a totes les persones que han col·laborat en l'elaboració d'aquests estudis, i en particular a Núria B. Centeno, Francesc Corcho, Marta Filizola, Oriol Llorens i Laura Schove per l'entusiasme demostrat en l'assoliment dels resultats que es comenten en aquest treball.

## Referències bibliogràfiques

1. ALKORTA, Ibon; VILLAR, Hugo O.; PÉREZ, Juan J. «Comparison of methods to estimate the free energy of solvation: Importance in the modulation of the affinity of 3-benzazepines». *J. Comp. Chem.*, núm. 14 (1993), p. 620-626.
2. PILAR, F. L. *Elementary Quantum Chemistry*. Nova York: McGraw-Hill, 1968 (1ª ed.), p. 473.
3. FILIZOLA, Marta ; PÉREZ, Juan J.; PALOMER, A.; MAULEON, D. «Comparative molecular modeling study of the three-dimensional structures of prostaglandin endoperoide H2 synthase 1 and 2 (COX-1 and COX-2)». *J. Mol. Graphics Model*, núm. 15 (1997), p. 290-300.
4. LLORENS, O.; PÉREZ, J. J.; PALOMER, A.; MAULEON, D. «Structural basis of the dynamic mechanism of ligand binding to prostaglandin synthase H2». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, núm. 9 (1999), p. 2779-2784.
5. PÉREZ, Juan J.; FILIZOLA, Marta; CARTENI-FARINA, Maria «A general procedure for building the transmembrane domains of G-protein coupled receptors». *L. Math. Chem.*, núm. 23 (1998), p. 229-238.
6. FILIZOLA, Marta; PÉREZ, Juan J.; CARTENI-FARINA, Maria. «BUNDLE: A program for building the transmembrane domains of G-protein coupled receptors». *J. Comp. – Aided Mol. Design.*, núm. 12 (1998), p. 111-118.
7. FILIZOLA, Marta; CARTENI-FARINA, Maria; PÉREZ, Juan J. «Molecular modeling study of the differential ligand-receptor interaction at the  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  opioid receptors». *J. Comp. Aided Mol. Design.*, núm. 13 (1999), p. 397-407.

8. PÉREZ, J. J.; VILLAR, H. O.; UYENO, E; TOLL, L.; POLGAR, W.; LOEW, G. H. «Molecular determinants of recognition and activation at the  $\delta$ -opioid receptor by Met-enkephalin-like peptides». *Int. J. Quantum Chem.*, QBS, núm. 20 (1993), p. 147-160.
9. MAGUIRE, P.; PÉREZ, J. J.; TSAI, N. F.; RODRÍGUEZ, L.; BEATTY, M. F.; VILLAR, H. O.; KAMAL, J. J.; UPTON, C.; CASY, A. F.; LOEW, G. H. «Molecular mechanism of the selectivity of indole analogs of nonpeptide opioids». *Mol. Pharmacol.*, núm. 44 (1994), p. 1246-1251.
10. SCHOVE, Laura; PÉREZ, Juan J.; LOEW, Gilda H. «Molecular determinants of recognition and activation at the cerebellar benzodiazepine receptor site». *Bioorg. Med. Chem.*, núm. 2 (1994), p. 1029-1049.

## Autor

*Juan Jesús Pérez González és doctor en ciències químiques per la Universitat de Barcelona (1982) i catedràtic a la Universitat Politècnica de Catalunya. Ha estat professor visitant en el Max-Planck Institut für Physik (Munic, 1983), en el IBM Labs (Kingston, NY, 1987-1988) i Senior Researcher en el Molecular Research Institute (Palo Alto, CA, 1991-1993). Actualment és el director de recerca en enginyeria molecular de la UPC.*