

Diseño computacional de macrociclos más cooperativos inspirados por cuádruplexes de guanina

Jordi Poater.

Profesor de Investigación ICREA, Departamento de Química Inorgánica y Orgánica & IQTCUB, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, España.

CUÁDRUPLEXES DE GUANINA

Uno de los primeros y más efectivos medicamentos utilizados contra el cáncer fue el *cis*-platino, un agente quimioterapéutico basado en platino. Su mecanismo consiste en unirse al ADN, interrumpiendo el ciclo celular y conduciendo finalmente a la muerte de las células cancerosas. Sin embargo, a pesar de su potencia, el *cis*-platino presenta importantes inconvenientes debido a su alta toxicidad en humanos. Estos efectos tóxicos suelen provocar efectos secundarios graves y limitan el uso prolongado del fármaco. Para abordar estas limitaciones, los investigadores desarrollaron ligandos de unión no covalente, lo que marcó un avance significativo en el tratamiento del cáncer. A diferencia del *cis*-platino, que forma fuertes enlaces covalentes con el ADN, estos ligandos interactúan con las dianas biológicas a través de enlaces no covalentes. Aunque estas interacciones son temporales, son lo suficientemente fuertes como para interrumpir procesos biológicos clave como la transcripción y replicación del ADN, ambos esenciales para la proliferación de células tumorales. Esta interferencia selectiva ofrece un enfoque más preciso y potencialmente menos perjudicial para la terapia contra el cáncer.

Una estrategia innovadora y prometedora en la investigación oncológica reciente es el enfoque en estructuras secundarias no canónicas de ADN llamadas cuádruplexes de guanina (G4). Estas estructuras, formadas por secuencias ricas en guanina del ADN, han surgido como objetivos moleculares altamente específicos para terapias anticancerígenas. En las células vivas, los cuádruplexes de guanina pueden formarse de manera natural en regiones ricas en guanina del genoma, y su participación en procesos biológicos cruciales los convierte en candidatos

ideales para tratamientos dirigidos. Lo que hace que los cuádruplexes de guanina sean particularmente intrigantes es su presencia en regiones críticas del genoma, como los telómeros y los promotores de oncogenes. Los telómeros, que protegen los extremos de los cromosomas, son clave para mantener la estabilidad genómica. En muchos cánceres, los telómeros se alargan, lo que permite la división celular ilimitada. Por otro lado, los promotores de oncogenes controlan la expresión de genes que impulsan el crecimiento canceroso. Al estabilizar los cuádruplexes de guanina en estas regiones, los investigadores buscan bloquear los procesos de transcripción y replicación, ralentizando o deteniendo efectivamente el crecimiento descontrolado de las células cancerosas.

El desarrollo de pequeñas moléculas capaces de reconocer y estabilizar específicamente los cuádruplexes de guanina es, por lo tanto, una dirección emocionante y prometedora en el desarrollo de fármacos anticancerígenos. Dichos compuestos podrían inhibir selectivamente el crecimiento de células cancerosas al interrumpir su maquinaria de replicación y transcripción del ADN. Este enfoque dirigido ofrece el potencial para un tratamiento del cáncer más efectivo y con menos efectos secundarios, representando una mejora significativa con respecto a los agentes quimioterapéuticos tradicionales como el *cis*-platino. Para este propósito, la química supramolecular se ha convertido en un campo de investigación prometedor.

QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular es un campo en rápida expansión, en particular debido a su prometedor papel y sus amplias aplicaciones en la ciencia de materiales, donde desempeña un papel clave en el desarrollo de

nuevas nanoestructuras y avances en nanoelectrónica. Esta rama de la química va más allá del estudio de moléculas individuales, centrándose en cómo las moléculas interactúan y se organizan en estructuras más grandes y complejas a través de interacciones no covalentes, como los enlaces de hidrógeno, las fuerzas de Van der Waals y las interacciones electrostáticas. Uno de los aspectos más críticos de la química supramolecular es la selección y el diseño de bloques de construcción apropiados. Para aprovechar todo el potencial de los sistemas supramoleculares, estos bloques deben seleccionarse cuidadosamente en función de sus capacidades de reconocimiento molecular, es decir, su habilidad para reconocer y unirse de manera selectiva y específica a otras moléculas. Además, deben exhibir una fuerte tendencia a la autoensamblaje y autoorganización. Estos son procesos esenciales que permiten que los componentes moleculares formen estructuras ordenadas de manera espontánea sin intervención externa. Al diseñar cuidadosamente estos sistemas moleculares, los investigadores pueden crear arquitecturas supramoleculares intrincadas con funciones altamente especializadas, como máquinas moleculares, nanomateriales y superficies inteligentes.

Un aspecto particularmente intrigante de la química supramolecular es la funcionalización a nivel supramolecular, específicamente el fenómeno de la cooperatividad entre estructuras unidas por enlaces de hidrógeno. En muchos sistemas, los enlaces de hidrógeno individuales pueden ser relativamente débiles, pero cuando varios enlaces cooperan, pueden crear estructuras altamente estables y dinámicas. Esta cooperatividad permite un mayor control sobre la organización y estabilidad de los ensamblajes supramoleculares, lo que es vital para diseñar materiales avanzados con funcionalidades específicas. En el contexto de la nanotecnología, este comportamiento cooperativo puede aprovecharse para crear nanoestructuras robustas con aplicaciones potenciales en nanoelectrónica, sistemas de liberación de fármacos y materiales sensibles. En nanoelectrónica, por ejemplo, la química supramolecular ofrece la posibilidad de crear vías conductoras autoensambladas a escala nanométrica, lo que impulsa los límites de la miniaturización y la eficiencia energética en los dispositivos electrónicos. Además, los sistemas supramoleculares pueden diseñarse para responder a estímulos externos, lo que permite el desarrollo de materiales inteligentes que pueden adaptar sus propiedades en respuesta a cambios en su entorno.

A medida que la química supramolecular continúa evolucionando, su papel en el avance de la ciencia de materiales probablemente crecerá, impulsando la innovación en campos como la nanomedicina, las soluciones energéticas sostenibles y la electrónica de próxima generación. La capacidad de manipular y diseñar sistemas moleculares con precisión a nivel supramolecular está desbloqueando nuevas posibilidades para crear materiales funcionales que puedan enfrentar los desafíos del mundo moderno.

NUEVAS ROSETAS CON MAYOR COOPERATIVIDAD

La nucleobase guanina (G) ha atraído una atención significativa como un bloque de construcción fundamental tanto en estudios experimentales como teóricos, particularmente en la formación de estructuras de cuádruples de guanina (G4). Como se mencionó anteriormente, estas estructuras G4 son cruciales en las formaciones de cuádruplexes de ADN, que juegan un papel importante en varios procesos biológicos, como la regulación génica y la estabilidad del genoma. Las estructuras G4 se caracterizan por su disposición única, donde las bases de guanina se agrupan para formar estructuras planas cuadradas estabilizadas por enlaces de hidrógeno Hoogsteen.

Además de su importancia estructural, se ha demostrado que los sistemas G4 experimentan un efecto sinérgico debido a la separación de cargas que surge a través de interacciones donante-aceptor dentro del sistema electrónico sigma (σ). Este efecto mejora la estabilidad general del sistema G4, lo que lo convierte en un objetivo valioso para el diseño de medicamentos y otras aplicaciones terapéuticas. Al aprovechar estas interacciones, los investigadores buscan diseñar moléculas que puedan estabilizar o desestabilizar los cuádruplexes de guanina, controlando así procesos biológicos críticos, como la replicación y transcripción del ADN, en las células cancerosas.

Un área de interés adicional es el desarrollo de estructuras cíclicas unidas por enlaces de hidrógeno, a menudo denominadas estructuras de roseta o hexámeros cíclicos. Estos complejos cíclicos, formados mediante enlaces de hidrógeno, involucran compuestos orgánicos relativamente pequeños, incluidos aquellos derivados de nucleobases de ADN. Las estructuras de roseta han ganado atención debido a su potencial para formar ensamblajes supramoleculares con propiedades personalizadas, lo que las hace adecuadas para una amplia gama de aplicaciones, desde la nanotecnología hasta la ciencia de materiales.

En este estudio, exploramos el bloque de construcción de tipo Janus de guanina-citosina (G–C) como plantilla para la formación de rosetas y lo utilizamos como punto de partida para el diseño de nuevas estructuras monoméricas. Nuestro objetivo es sintetizar hexámeros con cooperatividad mejorada, que se refiere a la interacción entre bloques de construcción que conduce a un efecto general más fuerte que la suma de las contribuciones individuales. Para lograr esto, realizamos un análisis de química cuántica para investigar cómo las modificaciones leves en la estructura del monómero pueden mejorar las interacciones cooperativas dentro del sistema de roseta.

Un hallazgo clave de este trabajo es que la orientación de los enlaces de hidrógeno desempeña un papel crucial en la mejora de la cooperatividad. En sistemas basados en AAD previamente sintetizados, estaban presentes dos aceptores de enlaces de hidrógeno y un donante de enlaces de hidrógeno, lo que conducía a una sinergia limitada. Sin embargo, al modificar el monómero de manera que los tres enlaces de hidrógeno apunten en la misma dirección, observamos una mejora significativa. Esta reorientación resulta en enlaces de hidrógeno más cortos, interacciones donante–aceptor más fuertes y fuerzas electrostáticas más atractivas entre los monómeros, lo que lleva a una mejora general de la cooperatividad en la roseta. Nuestros cálculos químico-cuánticos revelan que esta cooperatividad fortalecida se puede lograr al tener todos los donantes de enlaces de hidrógeno de un lado y todos los aceptores de enlaces de hidrógeno del otro lado de la interacción. Esta configuración acorta las longitudes de los enlaces de hidrógeno y aumenta la transferencia de carga dentro del sistema de electrones σ , creando en última instancia interacciones más fuertes y sinérgicas dentro de la roseta. También encontramos que las rosetas diseñadas con esta orientación mejorada de enlaces de hidrógeno, particularmente las configuraciones AAA y AAA^{OH}, exhiben interacciones cooperativas que son tres veces más fuertes que las observadas previamente en el cuádruplex de guanina (G4). Este notable aumento en la cooperatividad destaca el potencial para diseñar sistemas supramoleculares unidos por enlaces de hidrógeno con propiedades funcionales significativamente mejoradas.

En resumen, este estudio presenta un enfoque novedoso para diseñar sistemas supramoleculares con cooperatividad fortalecida mediante la modificación estratégica de las interacciones de enlace de hidrógeno entre los monómeros. Al alinear todos los donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno en una dirección

uniforme, podemos lograr longitudes de enlace más cortas, interacciones donante–aceptor más fuertes y una mayor transferencia de carga, todo lo cual contribuye a estructuras de rosetas más robustas y cooperativas. Estos hallazgos allanan el camino para futuras investigaciones en el desarrollo de sistemas supramoleculares con propiedades personalizadas para una amplia gama de aplicaciones, desde máquinas moleculares hasta sistemas de liberación de fármacos y materiales avanzados.

Prof. Dr. Jordi Poater
jordi.poater@ub.edu

REFERENCIAS

1. Almacellas, D., Fonseca Guerra, C. & Poater, J. Strengthened cooperativity of DNA-based cyclic hydrogen-bonded rosettes by subtle functionalization. *Org Biomol Chem* 21, 8403-8412 (2023).
2. Almacellas, D., van der Lubbe, S. C. C., Grosch, A. A., Tsagri, I., Fonseca Guerra, C., & Poater, J. Cooperativity in Hydrogen-Bonded Macrocycles Derived from Nucleobases. *Eur J Org Chem* 27, e202301164 (2024).
3. Nieuwland, C., Almacellas, D., Veldhuizen, M. M., de Azevedo Santos, L., Poater, J. & Fonseca Guerra, C. Multiple hydrogen-bonded dimers: Are only the frontier atoms relevant?. *Phys Chem Phys* 26, 11306-11310 (2024).
4. Almacellas, D., van der Lubbe, S. C. C., Grosch, A. A., Tsagri, I., Poater, J. & Fonseca Guerra, C. Non-Innocent π Linkers Affect Cooperativity in Hydrogen-Bonded Macrocycles. *ChemistryEurope* 2, e202300036 (2024).