

# Uso de la Mecánica Cuántica para Caracterizar Estructuras Moleculares de Fármacos Anticancerígenos.

Juan Carlos Santiago-Jiménez<sup>1</sup>, Ernesto López-Chávez<sup>2</sup>, Alberto García-Quiroz<sup>2</sup>, Rebeca Díaz-López<sup>3</sup>, José Antonio Irán Díaz-Góngora<sup>4</sup>, Fray de Landa Castillo-Alvarado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Escuela Superior de Física y Matemáticas, Instituto Politécnico Nacional, Edificio 9, Col. Lindavista, Alc. Gustavo A. Madero, C.P. 07738, Ciudad de México

<sup>2</sup>Univesidad Autónoma de la Ciudad de México, Fray Servando Teresa de Mier #92, Col. Obrera, Alc. Cuauhtémoc, C.P. 06080, Ciudad de México

<sup>3</sup>Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad #3000, Col. Copilco Universidad, Alc. Coyoacán, C.P. 04360, Ciudad de México

<sup>4</sup>Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Instituto Politécnico Nacional, Unidad Legaria, Calz. Legaria #694, Col. Irrigación, Alc. Miguel Hidalgo, C.P. 11500, Ciudad de México  
Teléfono (55) 57296000 Ext. 55048 E-mail: flcastillo@ipn.mx; fray.castillo@gmail.com

*Resumen* — Falta mucho que explicar dentro de la teoría cuántica, su aplicación en los niveles fundamentales de la materia ha traído grandes descubrimientos como la explicación del espectro de radiación de cuerpo negro, el efecto fotoeléctrico, los espectros de emisión y absorción del átomo de hidrógeno, la naturaleza del enlace químico, la existencia de orbitales moleculares, el descubrimiento del diodo y el transistor, la nanotecnología y con ello disfrutamos de las telecomunicaciones, la telefonía celular, el internet, diseño de aparatos para diagnóstico médico, diseño de fármacos; La comprensión de los mecanismos atómicos que propician la aparición y desarrollo de algunas enfermedades indican que hay mucho por explorar en el mundo cuántico. A la par del desarrollo de la mecánica cuántica, a mediados del siglo XX se empezó a hablar de la necesidad de explicar los aspectos estructurales de los sistemas biológicos haciendo uso de los principios de la física cuántica. Por lo anterior en este trabajo presentamos una metodología basada en las ideas fundamentales de la mecánica cuántica, inscritas en la teoría del funcional de la densidad para construir y caracterizar un modelo cuántico de una estructura molecular que ha sido usada para el desarrollo de fármacos para tratamientos de cáncer.

*Palabras Clave* – Mecánica Cuántica, Teoría DFT, Funcionales moleculares de frontera, Moléculas anticancerígenas, Funciones de Fukui.

*Abstract* — Much remains to be explained within quantum theory, its application at the fundamental levels of matter has brought great discoveries such as the explanation of the black body radiation spectrum, the photoelectric effect, the emission and absorption spectra of the carbon atom hydrogen, the nature of the chemical bond, the existence of molecular orbitals, the discovery of the diode and the transistor, nanotechnology and with it we enjoy telecommunications, cell phones, the internet, design of medical diagnostic devices, drug design; The understanding of the atomic mechanisms that favor the appearance and development of some diseases indicates that there is much to explore in the quantum world. Along with the development of quantum mechanics, in the middle of the 20th century people began to talk about the need to explain the structural aspects of biological systems using the principles of quantum physics. Therefore, in this work we present a methodology based on the fundamental ideas of quantum mechanics, inscribed in the density functional theory to build and characterize a quantum model of a molecular structure that

has been used for the development of drugs for therapeutics of cancer.

*Keywords* — Quantum Mechanics, DFT Theory, Frontier Molecular Functionals, Anticancer Molecules, Fukui Functions.

## I. INTRODUCCIÓN

### Física Cuántica: ¿Cómo empezó la historia?

El 14 de diciembre del año 1900, en la reunión de la Sociedad Alemana de Física, el Dr. Max Planck dio a conocer una idea que iba a revolucionar la realidad del mundo físico, y ahí empezó la exploración del mundo subatómico, atómico y molecular; dando inicio a lo que más adelante se conoció como Física o Mecánica Cuántica; Figura 1 (Fig.1). Sin embargo, tuvieron que pasar más de 25 años para que se formalizara la Teoría Cuántica. En efecto, en los últimos diez años del siglo XIX nuevos descubrimientos y resultados experimentales pusieron en predicamento las teorías de la Física Clásica, iniciada en 1687 por el científico Sir Isaac Newton al publicar sus ideas en el legendario libro "Principios Matemáticos de la Filosofía Natural" [1]. El resultado experimental que empezó a fracturar fuertemente a la física newtoniana fue el espectro de radiación térmico de los cuerpos calientes. Los resultados que predecía la teoría clásica no concordaban con lo observado en los experimentos. Para resolver ese dilema, Max Planck propuso que las paredes del objeto (cuerpo negro) están constituidas por osciladores que absorben o emiten energía en múltiplos enteros de un paquete elemental de energía llamado cuanto [2]. Durante cinco años, la idea de Planck fue prácticamente ignorada, sin embargo, en 1905 Albert Einstein publicó su famoso artículo "On a heuristic point of view concerning the generation and transformation of light" [3, 4], en el cual retomó la idea de cuantización de la energía de Planck, pero además, lanzó la hipótesis de que la radiación tenía propiedades corpusculares, para dar una explicación coherente a los resultados experimentales del efecto fotoeléctrico; Figura 2.

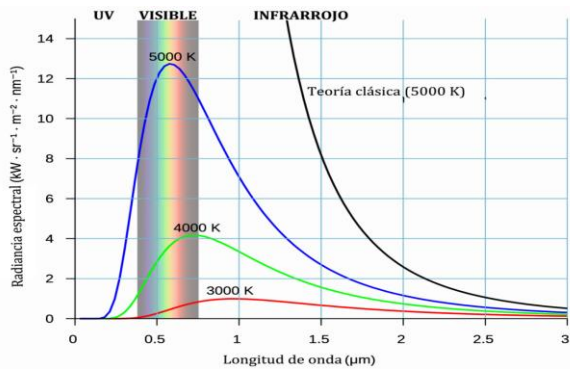


Fig. 1. Radiación de cuerpo negro por Max Planck. Fuente <https://losmundosdebrana.com/2014/03/10/radiacion-de-cuerpo-negro-y-catastro-fe-ultravioleta/>

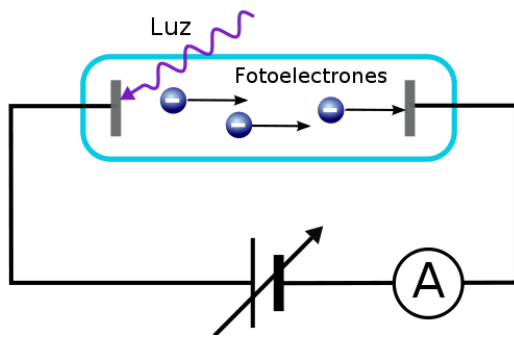


Fig.2. Experimento del efecto fotoeléctrico. Fuente. **¡Error!**  
**Referencia de hipervínculo no válida.**

Para 1926, los desarrollos teóricos de las ideas cuánticas se encontraban en una etapa de madurez [5] y solo faltaba una ecuación matemática que describiera la dinámica de los estados cuánticos de los sistemas atómicos. Para ese año, el físico Erwin Schrödinger propuso una ecuación diferencial para describir la evolución de los sistemas cuánticos a lo largo del tiempo [6]. Esta ecuación es uno de los fundamentos de la mecánica cuántica moderna. Paralelamente a Schrödinger, Heisenberg propuso una forma alternativa de describir la evolución de los sistemas cuánticos, a la que llamó *Mecánica Matricial* [7]. La compatibilidad de las dos formulaciones fue demostrada por Schrödinger. Una de las consecuencias de la mecánica matricial de Heisenberg es el establecimiento de uno de los principios más importantes, el principio de incertidumbre de Heisenberg, en el cual se afirma la imposibilidad de que determinados pares de magnitudes físicas observables y complementarias sean medidas con precisión arbitraria.

Así, para finales de los años veinte, la teoría cuántica había madurado lo suficiente como para modelar de una manera muy aproximada los sistemas del mundo microscópico. Aquí es importante señalar que esta teoría usa la famosa función de estado  $\psi$ , que no es más que una función de varias variables, para describir la evolución de los sistemas cuánticos. Esta función es solución de la ecuación de Schrödinger, de manera que la solución de la ecuación de Schrödinger no solo determina la función de estado sino que además permite

hallar los niveles de energía que pueden ser ocupados por los electrones del sistema cuántico [8].

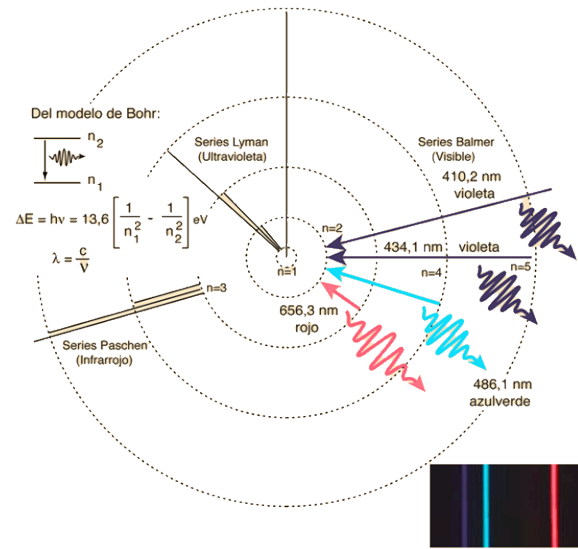


Fig. 3. Explicación de Bohr del espectro de emisión del átomo de hidrógeno. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/hyde.html>

### Desarrollo de la Teoría del Funcional de la Densidad, TFD o DFT en inglés.

Para sistemas cuánticos de muchas partículas como las macromoléculas biológicas, la solución a la ecuación de Schrödinger presenta grandes dificultades para obtener la función de onda y los valores de energía asociados, ya que, con frecuencia en estos casos, es necesario resolver la ecuación de Schrödinger, dentro de un espacio de múltiples dimensiones espaciales, que los métodos numéricos no pueden resolver utilizando, incluso, las supercomputadoras actuales. Afortunadamente, en 1964 tres físicos teóricos, Walter Kohn, Pierre Hohenberg, y Lu Sham, iniciaron los trabajos tendientes a desarrollar un método variacional alternativo a la ecuación de Schrödinger en el cual el funcional de la energía electrónica es minimizado respecto a la densidad electrónica. A este método se le llamó Teoría del Funcional de la Densidad, TFD [9-11].

La TFD se centra en la densidad electrónica de la molécula o sistema cuántico como la portadora de toda la información de dicho sistema. De manera que con este nuevo método fue posible obtener propiedades cuánticas de moléculas con muchos electrones con facilidad relativa a diferencia de la resolución de la ecuación de Schrödinger.

Al aplicar la teoría del funcional de la densidad a los sistemas moleculares es posible determinar las zonas y puntos con mayor probabilidad de reaccionar con otras moléculas y obtener nuevos compuestos.

Para el caso de los fármacos para combatir el cáncer, los métodos de modelación y simulación molecular basados en la teoría TFD, consisten en preparar el modelo de la molécula que conforma la estructura base del fármaco considerando toda su estructura atómica, ver figura 4. Posteriormente, se realiza el proceso de optimización de la energía para

encontrar la estructura más estable del modelo molecular, y finalmente se obtienen todas las propiedades de la molécula, entre ellas las zonas y puntos más reactivos y activos como para mejorar sus propiedades anticancerígenas.

### **Cáncer, un problema de salud pública.**

La organización mundial de la salud ha definido al cáncer como una malformación del organismo humano que se caracteriza por la multiplicación descontrolada de células de manera que adquieren la capacidad de invadir de manera desordenada otros tejidos, provocando con ello la aparición de más de 100 enfermedades.

Para entender de una manera sencilla el origen del cáncer en cualquier parte del organismo humano, recordemos que el cuerpo humano está formado por billones de células. Cuando la persona se encuentra en un buen estado de salud, las células se forman y se multiplican a través de un proceso conocido como división celular, de tal manera que cuando las células envejecen, se dañan o mueren, son reemplazadas por aquellas de reciente formación logrando con ello el equilibrio, es decir, el número de células que nacen es igual al de las que son reemplazadas. Manteniendo con ello el buen estado de salud de las personas.

Sin embargo, cuando el proceso se sale del equilibrio, las células dañadas o anormales se van formando y multiplicando iniciando un proceso de formación de cúmulos de células anormales que pueden llegar incluso a ser tumores malignos o benignos, recordemos que un tumor es una aglomeración de células. Cuando los tumores son malignos se dice que es el inicio de cáncer en la persona. El cáncer empieza a complicarse cuando los aglomerados de células deformes se extienden hacia otras partes del organismo, invadiendo tejidos cercanos o ir incluso a partes del organismo más lejanas formando ahí nuevos tumores malignos.

Para inhibir dicho proceso, se han usado sustancias que funcionan como intercaladores del ácido desoxirribonucleico (ADN) contenido en los núcleos de las células anormales para de esa manera, reducir la probabilidad de formación de tumores malignos. Una de esas sustancias es la llamada doxorubicina (DOX). La DOX, conocida comercialmente como adriamicina, es una sustancia utilizada para el desarrollo de fármacos para el tratamiento quimioterapéutico de diferentes tipos de cáncer. Estos fármacos se han aplicado principalmente para tratamientos de cáncer de mama; sin embargo, con algunas modificaciones que se le han hecho a la sustancia, la DOX también se ha utilizado para tratamientos de otros tipos de cáncer incluyendo leucemia linfocítica aguda, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico, cáncer de vejiga y linfoma. A pesar de su gran utilidad, la DOX presenta varios efectos secundarios adversos, la cardiotoxicidad irreversible y la nefrotoxicidad reversible. En este sentido, algunos fármacos, aprobados por las autoridades sanitarias de varios países, basados en formulación liposomal no pegilada y liposomal pegilada, han mostrado una reducción de estos efectos secundarios, pero han aparecido nuevas formas de toxicidad.

Ya que los procesos de formación de cáncer se originan a escalas fundamentales de la materia, es decir a niveles cuánticos, atómicos y moleculares; en últimas fechas se han aprovechado los conocimientos de la mecánica cuántica para mejorar la estructura molecular de sustancias anticancerígenas de manera que aumenten su efectividad en los tratamientos contra el cáncer y reduzcan sus efectos secundarios.

Posteriormente, presentemos un ejemplo de cómo usar las herramientas de la física cuántica para caracterizar a la estructura molecular de la doxorubicina y con dicho conocimientos mejorar sus propiedades anticancerígenas y reducir su toxicidad en el organismo humano [12-16].

### **DOX-una molécula para el desarrollo de fármacos para combatir el cancer.**

Aunque la DOX se ha utilizado ampliamente en tratamientos para varios tipos de cáncer, sus mecanismos de acción aún no se conocen por completo. Entonces, el uso de esta sustancia puede ser contraproducente. Por ejemplo, la lesión de tejidos no seleccionados a menudo complica el tratamiento del cáncer al limitar las dosis terapéuticas de la DOX y disminuir la calidad de vida de los pacientes durante y después del tratamiento con la DOX. Varios estudios han demostrado que el corazón es un objetivo preferido para la toxicidad de la DOX. Sin embargo, este fármaco contra el cáncer también afecta a otros órganos como el cerebro, los riñones y el hígado.

Para entender el origen de la toxicidad de la DOX en el cuerpo humano, debemos observar que el mecanismo de acción, conocido hasta el momento, es su funcionamiento como intercalador. La DOX interactúa con el ADN por intercalación, inhibiendo la biosíntesis macromolecular, esto inhibe aún más la progresión de la enzima topoisomerasa II y relaja los superenrollamientos en el ADN para la transcripción, la DOX estabiliza el complejo de topoisomerasa II después de que ha estado rompiendo la hebra de ADN para la replicación, previniendo la doble hélice del ADN se vuelva a sellar y, por lo tanto, detenga el proceso de replicación. Otro mecanismo de la DOX es su capacidad para generar radicales libres que inducen daño en el ADN y la membrana celular. Por ello, nos pareció importante conocer mejor, a niveles fundamentales de la materia, las principales características de reactividad y selectividad de la DOX. Además, es importante encontrar métodos mejorados para el transporte y la administración de la DOX, que deben considerar la eficacia del fármaco y la selectividad del fármaco entre las células cancerosas y las normales. Una alternativa para minimizar la toxicidad de la DOX en los tratamientos es el uso y diseño de sistemas para su encapsulamiento por nanoportadores que sean biocompatibles, biodegradables y seguros y que se pueda prevenir su degradación en la circulación sanguínea, minimizando la toxicidad con una vida media aumentada y un perfil farmacocinético mejorado, lo que conduciría a mejores resultados para los pacientes [17-20].

## II. METODOLOGÍA TEÓRICA

### Estudio cuántico para mejorar las propiedades anticancerígenas de la DOX.

Para obtener las propiedades estructurales y físicas de la estructura molecular de la DOX, mediante simulaciones computacionales, llevamos a cabo el siguiente protocolo de investigación. En primer lugar, se construyó la estructura molecular de la DOX utilizando la herramienta Amorphous Cell de Material Studio. Posteriormente, con el fin de determinar la energía de enlace más baja de la molécula así como sus propiedades físicas, se optimizó la estructura molecular utilizando el método TFD, con aproximación de densidad local y de Vosko, Wilks, Nusair (LDA-VWN) y conjuntos de bases numéricas dobles, DN, para macromoléculas. Lo utilizado para este estudio fue DMol3 [21-26].

## III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La figura 4 se presenta la estructura molecular más estable de la DOX de dos maneras diferentes. Los átomos a la izquierda están numerados y con un color característico; rojo-oxígeno, gris-carbono, blanco-hidrógeno y verde-nitrógeno. La molecular consta principalmente de cuatro anillos hexagonales de átomos de carbono. Contiene principalmente un hidroxilo OH, un metilo CH<sub>3</sub> y un amino NH<sub>2</sub>.

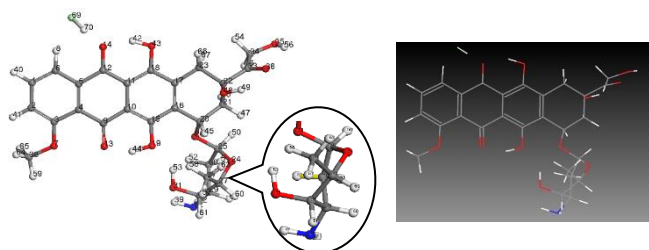


Fig.4. Estructura más estable de la molécula DOX obtenida. Modelo teórico de los autores.

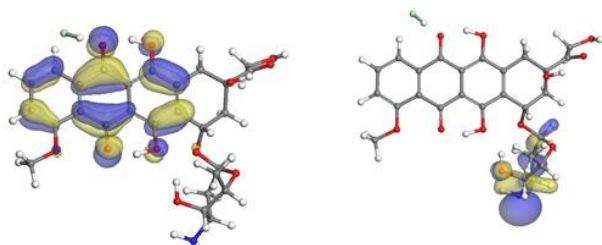


Fig.5. Estructura más estable de la molécula DOX obtenida. Modelo teórico de los autores. En la figuras se muestran las isosuperficies de la distribución espacial de los orbital moleculares; izquierda es el orbital LUMO (mínima ocupación electrónica) y a la derecha el orbital HOMO (máxima ocupación electrónica).

En la figura 5 se dibujan las funciones propias tanto del orbital LUMO como del orbital HOMO sobre la estructura molecular DOX, respectivamente. El valor propio del orbital HOMO es  $-5.315$  eV; mientras que el valor propio del orbital

LUMO es de  $-4.085$  eV. Esto significa que la molécula DOX en el orbital LUMO puede ceder electrones espontáneamente a otras moléculas cuya energía orbital LUMO sea inferior a  $-5.314$  eV y en el orbital HOMO los átomos marcados pueden aceptar espontáneamente electrones cuya energía HOMO sea superior a  $-4.085$  eV.

Las distribuciones espaciales de los orbitales HOMO y LUMO, obtenidas mediante técnicas de la TFD descritas, nos proporcionan información sobre las zonas y los sitios atómicos con mayor probabilidad de reaccionar con otras biomoléculas. De esa manera, es posible determinar las modificaciones que deberían realizarse a la estructura molecular de la DOX a fin de aumentar su efectividad para el tratamiento de cáncer y reducir su toxicidad en el organismo humano, de manera que los efectos secundarios se aminoren.

## IV. CONCLUSIONES

La aplicación de la mecánica cuántica, en el estudio de las enfermedades, proporciona una mayor certidumbre en el origen de las enfermedades físicas del ser humano y además permite el diseño de fármacos más efectivos y eficientes, menos tóxicos y menos invasivos para los tratamientos.

En este artículo mostramos brevemente como la mecánica cuántica, a través de métodos de la Teoría del Funcional de la Densidad, TFD, ayuda a construir estructuras moleculares con mínima energía y realmente estables de un fármaco usado actualmente para atender el problema del cáncer, como es el caso de la llamada doxorubicina, DOX. Mostramos como después de optimizar la estructura, se pueden calcular y obtener las zonas y sitios atómicos con mayor probabilidad de reacción de la DOX. Pero además, esa información podría ayudar a encontrar estructuras modificadas para aumentar la efectividad del fármaco.

## AGRADECIMIENTOS

El Dr. Alberto García Quiroz agradece ampliamente a la UACM por todo el apoyo en infraestructura y económico, entre otros apoyos, por los recursos del proyecto CCyT-2021-3 interno del Colegio de Ciencia y Tecnología. Todos los autores también agradecen el apoyo económico otorgado por el Instituto Politécnico Nacional, través de las becas EDD y COFAA, y al CONACyT a través del estímulo económico del Sistema Nacional de Investigadores.

## REFERENCIAS

- [1]Principios matematicos de la filosofia natural/Mathematical Principles of Natural Philosophy: Alianza Editorial, Libro II y Libro III de Sir Newton, Isaac.
- [2]Planck, M. (1960). The Origin and Development of the Quantum Theory. A survey of Physical Theory. Dover Publications.
- [3]Armin Hermann (1997). Einstein en privado. Editorial Temas de hoy.
- [4]Einstein, A. (1905) On a heuristic point of view concerning the generation and transformation of light Annalen der Physik 17, 132-149.
- [5]Louis de Broglie (1947). La física nueva y los cuantos. Ed. Losada S.A.
- [6]Erwin Schrodinger. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. Phys. Rev. Vol.28. Num. 6. 1926.
- [7]Werner Heisenberg. On the quantum reinterpretation of kinematical and mechanical relationships. Zeitschrift für Physik 33, 879 (1925).

- [8] Great experiments in physics (1960). Editor. Morris H. Shamos. Editorial New York: Holt, Rinehart and Winston, USA
- [9] Hohenberg, P. y Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. Physical review Journal Vol. 136, No. 3B, pp. B864-B871.
- [10] Kohn, W.; Sham, L. J. "Self-consistent equations including exchange and correlation effects", Phys. Rev. A, 140, 1133-1138 (1965).
- [11] Pople, J. A.; Nesbet, R. K., J. Chem. Phys., 22, 571 (1954).
- [12] <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html> (consultado el 26 de junio 2022.)
- [13] [www.aarp.org/relationships/caregiving/](http://www.aarp.org/relationships/caregiving/) (consultado el 26 de junio 2022.)
- [14] Given, B. & Sherwood, P.R. (2006). Family Care for the Older Person Who Has Cancer. Seminars in oncology nursing, 22(1), 43-50.
- [15] Mayo Clinic. (2012). Caregiver Stress: Tips for Taking Care of Yourself. Retrieved from [www.mayoclinic.com/health/caregiver-stress/MY01231](http://www.mayoclinic.com/health/caregiver-stress/MY01231) on June 27, 2012.
- [16] Schumacher, K.L., Beidler, S.M., Beeber, A.S., Gambino, P. (2006). A Transactional Model of Cancer Family Caregiving Skill. Advances in Nursing Science, 29 (3), 271-286.
- [17] Lomovskaya N, Otten SL, Doi-Katayama Y, et al (1999). «Doxorubicin overproduction in Streptomyces peuceleticus: cloning and characterization of the dnrU ketoreductase and dnrV genes and the doxA cytochrome P-450 hydroxylase gene». J. Bacteriol. 181 (1): 305-18.
- [18] Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, et al (1969). «Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from S. peuceleticus var. caesius». Biotechnol. Bioeng. 11 (6): 1101-10.
- [19] Grimm A, Madduri K, Ali A, Hutchinson CR (1994). «Characterization of the Streptomyces peuceleticus ATCC 29050 genes encoding doxorubicin polyketide synthase». Gene 151 (1-2): 1-10.
- [20] Dickens ML, Strohl WR (1996). «Isolation and characterization of a gene from Streptomyces sp. strain C5 that confers the ability to convert daunomycin to doxorubicin on Streptomyces lividans TK24». J. Bacteriol. 178 (11).
- [21] B. Delley (1990). "An All-Electron Numerical Method for Solving the Local Density Functional for Polyatomic Molecules". J. Chem. Phys. 92 (1): 508-517.
- [22] B. Delley (2000). "From molecules to solids with the DMol3 approach". J. Chem. Phys. 113 (18): 7756-7764.
- [23] J. Andzelm C. Kölmel A. Klamt (1995). "Incorporation of solvent effects Into density-functional calculations of molecular energies and geometries". J. Chem. Phys. 103 (21): 9312-9320.
- [24] B. Delley D. Ellis A. Freeman E. Baerends D. Post (1983). "Binding Energy and Electronic Structure of Small Copper Particles". Phys. Rev. B. 27 (4): 2132-2144
- [25] Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G. I.; Constantin, L. A.; Sun, J. "Workhorse Semilocal Density Functional for Condensed Matter Physics and Quantum Chemistry", Phys. Rev. Lett., 103, 026403 (2009).
- [26] Peverati, R. and Truhlar, D. G. "M11-L: A Local Density Functional That Provides Improved Accuracy for Electronic Structure Calculations in Chemistry and Physics", J. Phys. Chem. Lett., 3, 117-124 (2012).