REPORTE

TÍTULO

Análisis conformacional *in silico* de productos naturales y su aplicación en la elucidación estructural, mecanismo de acción y síntesis de agentes fitotóxicos y/o medicinales de origen vegetal y fúngico

RESUMEN (1 o 2 párrafos)

La línea de investigación en el área de los productos naturales medicinales que nuestro grupo de trabajo ha desarrollado en los últimos 30 años consiste en la obtención de compuestos naturales bioactivos, de interés agroquímico y/o medicinal, a partir de especies vegetales de amplio uso en la medicina tradicional de México y otros organismos de la biodiversidad de México como hongos, actinomicetos y líquenes.

De manera general, la investigación incluye: (a) los procesos de obtención de los principios biodinámicos a partir de sus fuentes naturales; (b) la identificación de estos compuestos mediante el empleo de técnicas cromatográficas convencionales; (c) la determinación de la estructura química de los productos novedosos mediante las técnicas de resonancia magnética nuclear de alta resolución (RMN-AR) y modelado molecular. Este última técnica incluye la realización de cálculos teóricos que emplean la teoría de funcionales de la densidad (DFT) a los niveles B3LYP/DGDZVP y B3LYP/6–311+G(2 d,p) para la determinación inequívoca de la estructura química de los productos; (d) estudios de acoplamiento molecular para la predicción tanto del sitio como del tipo de interacción de los compuestos aislados con blancos moleculares específicos; (e) cálculos de dinámica molecular para determinar la estabilidad en solución de los complejos proteína-ligando estudiados previamente en los experimentos *in silico* y; finalmente (f) el diseño y la síntesis de productos naturales con actividad biológica específica.

3. Breve descripción de avances y cálculos realizados (1 cuartilla)

- 1. Con la finalidad de establecer un posible modo de acción del alcaloide malbranqueamida y sus derivados, como agentes vasorelajantes, se realizó un estudio de acoplamiento molecular sobre la interacción ligando-proteína, para establecer el sitio de unión de estos productos a la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), así como, el papel fundamental que desempeñan estos alcaloides en la formación del complejo Ca²⁺-CaM-eNOS (*Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **67**, 551–558, 2015).
- 2. Se realizó también parte de la caracterización estructural de los metabolitos secundarios novedosos aislados a partir de la especie fúngica *Penicillium* sp. G1-a14, mediante cálculos teóricos utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), estableciéndose así la configuración absoluta del nuevo sesquiterpeno de tipo eremofilano, 3R,6R-dihidroxi-9,7,11-dien-8-oxoeremofilano, realizando el análisis comparativo de los espectros de dicroísmo circular calculados con aquellos obtenidos experimentalmente para el producto (Journal of Natural Products, 78, 339-342, 2015). Siguiendo esta misma estrategia utilizando DFT se realizó el cálculo de los valores de rotación óptica de los productos aislados a partir de la especie *Penicillium spathulatum* B35 con la finalidad de establecer la configuración absoluta de los centros estereogénicos presentes en algunos de los compuestos obtenidos. También mediante cálculos de acoplamiento molecular se estableció el sitio de unión de los productos benzomalvina A, quinolactacinas A1, A2 y B, y el asperfenamato en el sitio catalítico de la enzima alfa-glucosidasa de levadura, estableciendo su modo de acción como inhibidores de esta enzima (Planta Medica, 82, 1286-1294, 2016). Todos los resultados descritos se integraron en la tesis doctoral "Principios biodinámicos de las especies fúngicas Penicillium sp. G1-a14 y Penicillium spathulatum B35" de la alumna M. en C. Paulina Del Valle quien presentó su examen de grado en Diciembre del 2016.
- 3. Por otra parte, el estudio químico de la especie endófita *Xylaria feejeensis* permitió la obtención de dos nuevos compuestos, cuyas estructuras fueron establecidas mediante un conjunto de técnicas que incluyen métodos espectroscópicos, espectrométricos y de espectroscopia ECD que involucraron cálculos DFT dependiente del tiempo para establecer

la configuración absoluta de los centros estereogénicos presentes en los productos aislados. Es importante mencionar que el análisis comparativo de las constantes de acoplamiento ($^3J_{6-7}$) teóricas y experimentales proporcionó evidencia para las asignaciones estereoquímicas. Finalmente, se realizó un estudio de acoplamiento molecular para establecer el sitio de unión de estos productos en el dominio catalítico de la enzima α -glucosidasa de levadura (*Journal of Natural Products*, **78**, 730–735, 2015). Estos resultados son parte de la tesis de doctorado "Inhibidores de las enzimas α -glucosidasas obtenidos de las especies fúngicas MEXU 27095, *Xylaria feejeensis* y *Chaetomium globosum*" del M. en C. José Alberto Rivera Chávez, quien opto por el grado correspondiente en Mayo de 2015.

- 4. El estudio químico y biológico de la especie *Vauquelinia corymbosa* permitió establecer que el extracto acuoso y los compuestos de la especie podrían retrasar la absorción de glucosa *in vivo*. Esta actividad como inhibidores de la enzima α-glucosidasa fueron confirmados mediante análisis de acoplamiento molecular en donde se evaluó el sitio de unión de los productos a las enzimas α-glucosidasas de levadura y mamíferos (*Molecules*, **20**, 15330-15342, 2015). Estos resultados también son parte de la tesis de maestría "Inhibidores de alfa-glucosidasa de *Vauquelinia corymbosa*" de la alumna Laura Cecilia Flores Bocanegra.
- 5. Se realizó parte del diseño racional de inhibidores de la calmodulina (CaM), analizando la interacción proteína-ligando utilizando antagonistas clásicos de la CaM, mediante estudios de dinámica y acoplamiento molecular. Esta investigación fue publicada en la revista *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **34**, 78–91, 2016.

4. Software utilizado

Gaussian 09, versión A.02 (Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA) Autodock 4.0 y AutoDockTools 1.5.4. y PyMOL

5. Recursos utilizados

139,671.43 HORAS

6. Lista de colaboradores

- 6.1. Dr. Mario Alberto Figueroa Saldívar, Profesor de Carrera Titular A, Facultad de Química, UNAM
- 6.2. Dr. Abraham Madariaga Mazón, Posdoctorante, Instituto de Química, UNAM
- 6.3. Dr. Samuel Enoch Estrada Soto, Profesor Investigador, Facultad de Farmacia, UAEM
- 6.4. Dr. Martín González Andrade, Profesor Investigador, Facultad de Medicina, UNAM
- 6.5. M. en C. Laura Cecilia Flores Bocanegra (estudiante de doctorado)
- 6.6. M. en C. Manuel Eduardo Rangel Grimaldo (estudiante de doctorado)

7. Lista de artículos publicados

- 7.1. Abraham Madariaga-Mazón, Oswaldo Hernández-Abreu, Samuel Estrada-Soto, Rachel Mata. Insights on the vasorelaxant mode of action of malbrancheamide. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **67**, 551–558 (2015).
- 7.2. Paulina Del Valle, Mario Figueroa, Rachel Mata. Phytotoxic eremophilane sesquiterpenes from the coprophilous fungus *Penicillium* sp. G1-a14. *Journal of Natural Products*, **78**, 339–342 (2015).
- 7.3. José Rivera-Chávez, Mario Figueroa, María del Carmen González, Anthony E. Glenn, Rachel Mata. α-Glucosidase inhibitors from a *Xylaria feejeensis* associated with *Hintonia latiflora*. *Journal of Natural Products*, **78**, 730–735 (2015).
- 7.4. Laura Flores-Bocanegra, Araceli Pérez-Vásquez, Mariana Torres-Piedra, Robert Bye,

- Edelmira Linares, Rachel Mata. α-Glucosidase inhibitors from *Vauquelinia corymbosa*. *Molecules*, **20**, 15330-15342 (2015).
- 7.5. Tamam El-Elimat, Mario Figueroa, Huzefa A. Raja, Tyler N. Graf, Steven M. Swanson, Joseph O. Falkinham III, Mansukh C. Wani, Cedric J. Pearce, Nicholas H. Oberlies. Biosynthetically Distinct Cytotoxic Polyketides from *Setophoma terrestres*. *European Journal of Organic Chem*istry, 109–121 (2015).
- 7.6. Huzefa A. Raja, Amninder Kaur, Tamam El-Elimat, Mario Figueroa, Rahul Kumar, Gagan Deep, Rajesh Agarwal, Stanley H. Faeth, Nadja B. Cech, Nicholas H. Oberlies. Phylogenetic and chemical diversity of fungal endophytes isolated from *Silybum marianum* (L) Gaertn. (milk thistle). *Mycology*, **6**, 8–27 (2015).
- 7.7. Arlene A. Sy-Cordero, Mario Figueroa, Huzefa A. Raja, Maria Elena Meza Aviña, Mitchell P. Croatt, Audrey F. Adcock, David J. Kroll, Mansukh C. Wani, Cedric J. Pearce, Nicholas H. Oberlies. Spiroscytalin, a new tetramic acid and other metabolites of mixed biogenesis from *Scytalidium cuboideum*. *Tetrahedron*, 71, 8899–8904 (2015).
- 7.8. Martin González-Andrade, Rogelio Rodríguez-Sotres, Abraham Madariaga-Mazón, José Rivera-Chávez, Rachel Mata, Alejandro Sosa-Peinado, Luis del Pozo-Yauner, Imilla I. Arias-Olguín. Insights into molecular interactions between CaM and its inhibitors from molecular dynamics simulations and experimental data. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **34**, 78–91, 2016 (2016).
- 7.9. Ping Li, Harini Anandhi Senthilkumar, Mario Figueroa, Shi-Biao Wu, Jimmie E. Fata, Edward J. Kennelly, Chunlin Long. UPLC-QTOFMS^E-Guided dereplication of the endangered Chinese species *Garcinia paucinervis* to identify additional benzophenone derivatives. *Journal of Natural Products*, **79**, 1619–1627 (2016).
- 7.10. Paulina Del Valle, Ana Laura Martínez, Mario Figueroa, Huzefa A. Raja, Rachel Mata. Alkaloids from the fungus *Penicillium spathulatum* as α-glucosidase inhibitors. *Planta Medica*, **82**, 1286–1294 (2016).

8. Lista de alumnos graduados

- 8.1. Laura Cecilia Flores Bocanegra. Inhibidores de alfa-glucosidasa de *Vauquelinia corymbosa*. Tesis de Maestría. Facultad de Química, UNAM, Diciembre de 2014.
- 8.2. José Alberto Rivera Chávez. Inhibidores de las enzimas α-glucosidasas obtenidos de las especies fúngicas MEXU 27095, *Xylaria feejeensis* y *Chaetomium globosum*. Tesis de Doctorado. Facultad de Química, UNAM, Mayo de 2015.
- 8.3. Manuel Eduardo Rangel Grimaldo. Inhibidores de α-glucosidasas de la especie fúngica *Sporormiella minimoides*. Tesis de Maestría. Facultad de Química, UNAM, Agosto de 2015.
- 8.4. Berenice Ovalle Magallanes. Estudios fitoquímicos y farmacológicos de *Swietenia humilis* Zucc. (Meliaceae): una fuente potencial de fitofármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus. Tesis de Doctorado. Facultad de Química, UNAM, Abril de 2016.
- 8.5. Gerardo David Anaya Eugenio. Estudio fitoquímico y farmacológico de preparados y metabolitos secundarios de *Artemisia ludoviciana* Nutt. (Asteraceae). Tesis de Doctorado. Facultad de Ciencias, UNAM, Junio de 2016.
- 8.6. Paulina Del Valle Pérez. Principios biodinámicos de las especies fúngicas *Penicillium* sp. G1-a14 y *Penicillium spathulatum* B35. Tesis de Doctorado. Facultad de Química, UNAM, Diciembre del 2016.

9. Lista de congresos nacionales e internacionales y participantes

La divulgación de los resultados en la modalidad de poster se realizó en dos foros internacionales en la 2015 American Society of Pharmacognosy Annual Meeting que tuvo lugar del 25 al 29 de Julio del 2015 en Copper Mountain, Colorado y en la 9th Joint Natural Products Conference del 24 al 27 de Julio del 2016 en Copenhagen, Dinamarca.

Los títulos de los trabajos presentados y los participantes se enlistan a continuación:

- 9.1. α-glucosidase inhibitors from *Vauquelinia corymbosa*. Laura Flores-Bocanegra, Araceli Pérez-Vásquez, Robert Bye, Edelmira Linares, Rachel Mata.
- 9.2. Alpha-glucosidase inhibitors from *Sporormiella minimoides*. Manuel Rangel-Grimaldo, Abraham Madariaga-Mazón, Isabel Rivero-Cruz, Mario Figueroa, Rachel Mata.
- 9.3. Mechanisms of action of antihyperglycemic mexicanolides isolated from *Swietenia humillis*: *in vivo* and *in silico* approaches. Berenice Ovalle-Magallanes, Abraham Madariaga-Mazón, Andrés Navarrete, Rachel Mata.