

Proyecto de Investigación: Análisis conformacional de productos naturales para su aplicación en el desarrollo de agentes citotóxicos de posible aplicación terapéutica.

Resumen

Las líneas de investigación multidisciplinarias bajo la dirección del Dr. Pereda Miranda incluyen: (a) los procesos de obtención de los principios activos a partir de sus fuentes naturales silvestres; (b) el aislamiento de agentes antineoplásicos y antimicrobianos mediante cromatografía de líquidos de alta resolución; (c) **la determinación de la estructura tridimensional y conformación molecular de carbohidratos simples, oligosacáridos y metabolitos secundarios de origen vegetal mediante resonancia magnética nuclear de alta resolución y cálculos teóricos de modelado molecular empleando la teoría de funcionales de la densidad a niveles B3LYP/6-31++G(d,p) y DGDZVP** y (d) el diseño y la síntesis de principios con actividad citotóxica análogos a metabolitos de origen vegetal.

El estudio de la conformación de una molécula bioactiva representa un tema relevante a explorar, ya que permite entender la relación entre la estructura tridimensional y su actividad biológica, además de representar un punto esencial de partida para la comprensión de su mecanismo de acción. Las ventajas que ofrece el empleo de recursos en la supercomputadora Miztli garantiza la posibilidad de realizar estudios de modelado molecular para la simulación de los datos experimentales obtenidos en la RMN y el dicroísmo circular y realizar experimentos de docking para visualizar interacciones entre productos naturales biodinámicos y sus posibles blancos enzimáticos. En nuestro proyecto de investigación, estos cálculos permitirán profundizar en la elucidación de la estructura, la conformación y la configuración absoluta de moléculas altamente flexibles que poseen un gran número de conformeros. La aplicación de estas metodologías aumentan la probabilidad de éxito en proyectos encaminados a la síntesis total enantioespecífica de productos naturales bioactivos y flexibles con múltiples centros quirales con actividades antineoplásicas selectivas.

Descripción del trabajo a realizar

Tomando como antecedente la actividad biológica del núcleo de 5,6-dihidro-alfa-pirona sustituido en C-6 por un grupo alqueno polihidroxilado o poliacilado y que este constituye un modelo poco explorado para modelar la actividad antineoplásica mediante modificaciones específicas que permitan reconocer los requerimientos estereoquímicos vinculados a los centros estereogénicos de las cadenas laterales polioxigenadas, se pretende descubrir y desarrollar nuevos

agentes citotóxicos de origen vegetal que puedan incursionar en las investigaciones destinados al desarrollo de agentes anticancerígenos con una alta especificidad en su mecanismo de acción. La comprensión de los efectos electrónicos presentes en estas moléculas permitirá entender su comportamiento conformacional y lograr una mejor comprensión del mecanismo fármaco-receptor para lo cual se aplicará un protocolo de investigación teórico análogo a lo descrito con anterioridad para los cálculos de dinámica molecular y docking con sustratos como la tubulina. Se propone, mediante un protocolo de modelado molecular, simulación espectral y resonancia magnética nuclear, estudiar la conformación teórica y experimental en solución de toda la serie de estereoisómeros derivados de las pectinólidas de *Hyptis pectinata*, las monticólidas de *Hyptis monticola* y otras 6-alquenil-5,6-dihidro- α -pironas aisladas de especies vegetales del género *Hyptis* (Lamiaceae) y cuya configuración absoluta no se ha descrito en la literatura. A partir de todos los estereoisómeros analizados para cada una de las moléculas de prueba, se realizará un estudio detallado de sus superficies de potencial para encontrar las estructuras de mínima energía mediante un análisis conformacional.

Cálculos a realizar

De estos modelos se podrán extraer los parámetros estructurales tales como: geometría, tamaño molecular, ángulos de torsión, distancias internucleares, superficie hidrofílica e hidrofóbica y momento dipolar. Por otro lado, los datos resultantes de la presente investigación se podrán comparar con algunos modelos simples descritos en la literatura para series de 5,6-dihidro- α -pironas que incluyen en su estructura fragmentos polioxigenados. Esta aproximación DFT-RMN incluirá una extensa búsqueda conformacional y la optimización de la energía para cada uno de los conformeros analizados utilizando el método de DFT B3LYP/DGDZVP que permitirá la comparación teórica (DFT) y experimental (RMN) de las constantes de acoplamiento vecinales $^3J_{\text{H-H}}$ en la resonancia magnética nuclear utilizando el programa Gaussian 09. Se calculará el diroísmo circular para estos compuestos y su correspondientes epímeros y diastereoisómeros hipotéticos para contar con una evidencia adicional que confirmará la estereoquímica absoluta para los centros quirales. El análisis se iniciará a partir de los conformeros optimizados geoméricamente y se calculará el diroísmo circular electrónico teórico utilizando el comando TD-B3LYP/DGDZVP.

Software a utilizar: Gaussian 09; gromacs.

Recursos a utilizar

Horas: 30,000

Disco: 50

Memoria: 4

Lista de colaboradores

1.- Investigador Principal: Dr. Rogelio Pereda Miranda
Departamento de Farmacia, Facultad de Química

2.- Investigador Participante: Dra. Mabel Fragoso Serrano
Departamento de Farmacia, Facultad de Química

3.- Alumno de doctorado: M en C. Lucero Martínez Fructuoso