1. Título.

Caracterización quimioinformática y diseño basado en DFT/QSAR/docking de inhibidores de DNA metiltransferasa-3B con potencial efecto terapéutico.

2. Resumen

La investigación en dianas epigenéticas, en particular a DNMT3B, tiene un alto impacto en el tratamiento de diversas enfermedades que afectan a la población mexicana y mundial, tales como las neurodegenerativas y el cáncer. La metilación del DNA es una modificación epigenética que consiste en la adición de un grupo metilo sobre el átomo de carbono en la posición 5 en los residuos de citosina. Este proceso es mediado por una familia de enzimas llamadas DNA metiltransferasas (DNMTs). A la fecha, el número de inhibidores selectivos con DNMT3B es muy limitado y existe poca información estructural de la molécula de nanaomicina A. Esta última es un producto de origen natural que nuestro grupo de investigación identificó a traves de un cribado virtual como inhibidor selectivo de la enzima DNMT3B. para la realizacion de este proyecto se propone explicar a nivel molecular la inhibición selectiva de la molécula de nanaomicina A y sus derivados hacia la enzima DNMT3B utilizando métodos computacionales de estructura electrónica. Los resultados de esta investigación serán empleados en la busqueda de nuevos inhibidores selectivos de esta diana epigenética.

3. Breve descripción de avances

Como parte de nuestros avances, se han realizado cálculos de estructura electrónica para el estudio de su reactividad química de la molécula de nanaomicina A. Se encontró que la densidad asociada a su posible acción biológica tiene que ver con grupos alifáticos presentes en la molécula, y los posibles modos de unión que pueden presentar estos grupos frente a DNMT3B.

Se ha realizado un cribado virtual (*virtual screening*) basado en diferentes huellas digitales moleculares (*fingerprints*), en tres bases de datos de compuestos, (naturales, sintéticos y metabolitos de hongos). Esto se hizo tomando como base de estudio a la molécula de nanaomicina A. Como una primera aproximación, se seleccionaron los compuestos con cierta similitud estructural a la de molécula de nanaomicina A, encontrando posibles candidatos a estudio en esta investigación. De todos los compuestos a estudios, en la búsqueda de los confórmeros de mínima energía se han realizado cálculo a través del software DFTB+ con correcciones de dispersión y acoplamientos espín-orbita mediante dinámicas moleculares y recocido simulado por métodos de calentamiento-enfriamiento. De los confórmeros resultantes que presentaron el menor valor en energía conformacional, se procedió a la obtención de integrales bi-eléctricas sobre las funciones gaussianas, con el programa Gaussian 09´, obteniendo la optimización de las geometrías. Para comprobar que nos encontramos en una estructura estable y no un estado de transición, se realizaron cálculos de análisis de frecuencias, obteniendo que todas las estructuras presentaron frecuencias positivas.

Para obtener los descriptores electro-cuánticos de nuestras moléculas propuestas, se calcularon brechas HOMO-LUMO y densidades de estados de los sistemas de estudio y termodinámica analítica. Estos estudios nos permiten obtener características para la generación de un modelo multilineal de regresión, y poder predecir la actividad de nuevos compuestos con posible acción inhibitoria frente a DNMT3B.

Por otra parte, se ha empleado la estructura cristalográfica de DNMT3B para hacer dinámicas y acoplamiento molecular. El objetivo es encontrar los posibles sitios de unión que puedan presentar los *hits* propuestos en nuestra investigación. Para ello se ha tomado parte de los estudios *docking* y se ha seccionado la secuencia estructural de la enzima DNMT3B que posteriormente se trabajaran dinámicas con métodos de aproximación de los *hits* computacionales para el cálculo de la energía de unión frente a DNMT3B.

Como parte de los resultados de esta investigación, y como producto del uso de supercómputo brindado en esta primera etapa, se tiene contemplado publicar dos artículos en revistas internacionales, indizadas en JCR y con factor de impacto.

4. Cálculos realizados

Se han realizado cálculos de estructura electrónica y molecular en:

- Optimización local y global de geometrías de estudio.
- Cálculos de entalpías y energías libres de adsorción de los sistemas resultantes.
- Análisis de frecuencias mediante derivadas numéricas y analíticas de mínimos globales.
- Cálculos de brechas HOMO-LUMO y densidades de estados de los sistemas de estudio.
- Cálculos de termodinámica analítica.

5. Software utilizado

DFTB+:

- Cálculo de energías mediante DFTB con correcciones de dispersión y acoplamientos espín-orbita.
- Optimización de geometrías y análisis de frecuencias.
- Dinámica molecular y recocido simulado con programas de calentamiento/enfriamiento definidos por el usuario.
- Paralelización mediante OpenMP.

Gaussian `09:

- Cálculo de integrales de mono- y bi-electrónicas sobre funciones gaussianas contraídas.
- Escalamiento lineal del costo computacional mediante expansión en multipolos rápidos (FMM) y técnicas de matrices dispersas.
- Paralelización mediante memoria compartida (SMP) y LINDA.

- Uso de la densidad ajustada para el cálculo de la energía de Coulomb en cálculos DFT “puros” incluyendo la generación automática de las bases de ajuste.
- Escalamiento O(N) del intercambio de la energía de intercambio para HF y DFT híbrido.
- Cálculo de energías y gradientes con condiciones de frontera periódicas (PBC) en 1D, 2D, 3D (HF & DFT).

6. Recursos utilizados.

Recursos utilizados hasta el 25 de Enero del 2017 son 16667.2

7. Lista de colaboradores.

1. Dr. José Luis Medina Franco
2. Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera

8. Lista de artículos publicados.

1.- Como resultado de los primeros cinco meses de acceso al supercómputo de Miztli, un artículo se encuentra en proceso de ser enviado para su publicación (marzo del 2017).

Titulado:

“Chemoinformatic study and QSAR based on DFT of DNA methyltransferase-3B inhibitors with potential therapeutic effect.”

Con propuesta de ser enviado a la revista: “*Molecules*”

2.- Otro artículo se encuentra en proceso de escritura.

Titulado:

“Molecular Dynamics and Docking Studies to explore the binding site mode of analogues of the Nanaomycin A *vs* DNMT3B”

9. Lista de alumnos graduados.

Parte de esta investigación está asociada a la realización y culminación de estancia posdoctoral UNAM-CONACyT, del Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera.

10. Lista de congresos nacionales e internacionales y participantes

Los resultados de esta investigación serán presentados en congresos nacionales en 2017.