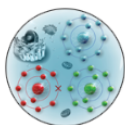




Vamos a comenzar en breve, a las 1 CST / 3 EDT

Búsqueda de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

Miércoles, 20 de Marzo a las 1-2pm CST / 3-4pm EDT



Actualmente el estrés oxidativo ha sido relacionado con el desarrollo de muchas enfermedades multifactoriales de alto impacto, como los desórdenes neurodegenerativos. Es por ello que la búsqueda de antioxidantes multifuncionales es un área de investigación con posibles implicaciones terapéuticas. La Dra. Annia Galano Jiménez del

Departamento de Química de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa describe un protocolo computacional diseñado para la búsqueda de antioxidantes multifuncional con potencial aplicación como neuroprotectores.

Ponente y Moderadora



Annia Galano
Jiménez
UAM-I



Lena Ruiz
Azuara
UNAM, Sociedad
Química de
México

Lo Que El Público Aprenderá

- Usar las herramientas de la Química Computacional para diseñar compuestos nuevos
- Evaluar teóricamente propiedades relevantes para fármacos orales
- Evaluar teóricamente diferentes rutas de acción asociadas con capacidad antioxidante

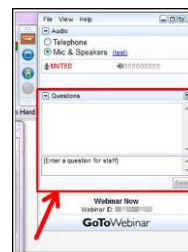
El Vigésimo Cuarto Webinar en Español auspiciado por ACS y SQM

<http://bit.ly/AntioxidantesMultifuncionales>

1



¿Tiene preguntas para el ponente?



“¿Por qué he sido “silenciado”?”

No se preocupe. Todo el mundo ha sido silenciado, excepto el ponente y la moderadora. Gracias, y disfruten de la presentación.

Escriba y someta sus preguntas durante la presentación

2



¿Está en un grupo hoy viendo el webinar en vivo?



Díganos de dónde son ustedes y cuántas personas están en su grupo!

3



La Diversidad de la Audiencia



Hoy tenemos representantes de 19 países

4



¡C&EN en Español!

C&EN pone a su disposición traducciones al español de sus artículos más populares.

2019

March 10, 2019

La química brasileña Joana D'Arc Félix de Sousa nos cuenta su trayectoria: nacida en la pobreza, se convirtió en inventora y 'post-doc' en Harvard y profesora en su ciudad natal
 Criada por un carterero y una criada, ahora defiende a los jóvenes más desfavorecidos.

Brazilian chemist Joana D'Arc Félix de Sousa on her path from poverty to Harvard postdoc and inventor to teacher
 Raised by a tanner and a maid, she now advocates for underprivileged youth.



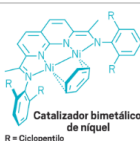
Gracias a una colaboración con la organización española Divúlgame.org, C&EN ahora es capaz de ofrecer traducciones al español de algunos de nuestros mejores contenidos. Queremos hacer de la ciencia de vanguardia más accesible a la comunidad química de habla española, y esta es nuestra contribución. Le da a los nacidos en España, América Latina, o los EE.UU., pero cuyo primer idioma es el español la oportunidad de leer este contenido en su lengua materna. Esperamos que les guste y sea de su utilidad.

February 21, 2018

Un catalizador bimetalico construye anillos de 5 átomos de carbono

Dos átomos de níquel adyacentes catalizan una cicloadición 4+1, permitiendo una alternativa de 5 átomos de carbono a la clásica reacción de Diels-Alder.

Double metal catalyst constructs 5-carbon rings
 Side-by-side nickel atoms spur on a 4+1 cycloaddition, providing a possible 5-carbon analog to the classic Diels-Alder reaction.



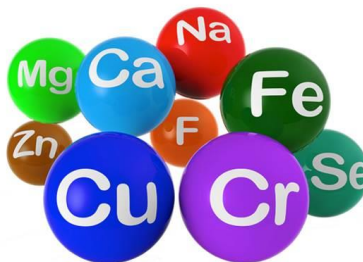
Dr. Bibiana Campos Seijo
 Editora en Jefe, C&EN

<http://bit.ly/CENespanol>

5



¿Has descubierto el elemento que falta ?



Entérate de los beneficios de ser miembro(a) de ACS !

<http://bit.ly/benefitsACS>

6



Beneficios de la Afiliación al ACS



Chemical & Engineering News (C&EN)
The preeminent weekly news source



ACS Webinars Archive of Recordings®
ACS Member only access to over 250 edited chemistry themed webinars. www.acswebinars.org



NEW! ACS Career Navigator
Your source for leadership development, professional education, career services, and much more

<http://bit.ly/benefitsACS>

7



Sociedad Química de México



Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de la ciencia química.

www.sqm.org.mx

8



Mantente actualizado sobre la industria de la química
y sus ciencias afines en la región

Suscríbete al Newsletter de CAS Hispanoamérica

Para darte de alta, puedes enviarnos un correo electrónico a
acsihispanoamerica@acs-i.org

¡Hasta pronto!
www.cas.org

acsihispanoamerica@acs-i.org

9



38º Congreso Nacional de Educación Química 54º Congreso Mexicano de Química y Expoquímica 2019

Del 30 de septiembre al 3 de octubre

Complejo Cultural Universitario, BUAP
Pue., Puebla, México.



James Fraser Stoddart
Premio Nobel de Química, 2016
Universidad de Northwestern



Eric R. Scerri
Universidad de California
Experto de la historia y la filosofía de la
Tabla Periódica y de la educación
química



Avelino Corma Canós
Premio Príncipe de Asturias de
Investigación, 2014
Universidad Politécnica de Valencia



Mildred Quintana Ruiz
Universidad Autónoma de San Luis
Potosí
Cátedra Moshinsky y Premio de
Ciencias de la AMC, 2018

Fecha límite para recepción de trabajos 15 de junio
www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx
tel. 56626823

Solo por tiempo limitado

DESCUENTO

ESPIN SE VOLVIO LOCO

Descuento
-20%
En la cuota de la membresía *

¡Afíliate o renueva ahora tu membresía!

Y obtén tarifas exclusivas para la asistencia a los congresos, webinars, jornadas académicas y otros beneficios.

*Únicamente en la categoría de Socios "Profesionales"
Vigencia del 1.º de febrero al 30 de abril

www.sqm.org.mx




ESPIN SE VOLVIO LOCO

\$500
En la cuota de la membresía *

Afíliate o renueva ahora tu membresía y obtén muchos beneficios.

*Únicamente a estudiantes de licenciatura.

www.sqm.org.mx




11

Convocatoria



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO A.C.
"La ciencia es el alma"

Premio Nacional de Química "Andrés Manuel del Río"
Edición, 2019

Fecha límite para la recepción de candidaturas
26 de abril de 2019

Consulta la convocatoria en
www.sqm.org.mx



Convocatoria



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO A.C.
"La ciencia es el alma"

"Premios a las Mejores Tesis de Licenciatura, Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas "Rafael Illescas Frisbie" Edición, 2019"

Fecha límite para la recepción de candidaturas
26 de abril de 2019

Consulta la convocatoria en
www.sqm.org.mx



12



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"



Sugieran temas y expertos que les interesarían para los próximos webinars. acswebinars@acs.org



<http://bit.ly/ACS-SQMwebinars>

13



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"



Búsqueda de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional



Dra. Annia Galano Jiménez
Profesora, Departamento de Química, Universidad
Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa



Dra. Lena Ruiz Azuara
Profesora, Facultad de Química, Universidad
Nacional Autónoma de México



Las imágenes de la presentación están disponibles para descargar ahora desde el panel de GoToWebinar

<http://bit.ly/AntioxidantesMultifuncionales>

El Webinar de hoy esta auspiciado por la Sociedad Química de México y the American Chemical Society

14

Annia Galano Jiménez



- Licenciatura en Química, Universidad de La Habana (1990).
- Doctorado en Química, Universidad de La Habana (2000).
- Investigadora en el Instituto Mexicano del Petróleo (2002-2007).
- Profesora Titular C, de tiempo completo, Departamento de Química de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (de 2008 a la fecha).
- Líneas de investigación: Química Atmosférica, Cinética Computacional, Nanotubos de Carbono, Estrés Oxidativo y Capacidad Antioxidante.
- Ha dirigido y titulado a 4 alumnos de Licenciatura, 4 alumnos de Maestría y 6 alumnos de Doctorado.
- Ha publicado alrededor de 190 artículos de investigación en revistas arbitradas.
- Más de 5000 citas a sus publicaciones, para un Índice H = 43 (WoS).
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores con el nombramiento de Investigador Nacional Nivel III.

15

Annia Galano Jiménez



- Árbitro de más de 50 revistas indizadas, incluyendo: *Journal of American Chemical Society*, *Angewandte Chemie*, *Chemistry – A European Journal*; y evaluadora académica de proyectos CONACYT. Ha participado en procesos de evaluación para los Premios Weizman y para Young Scientist Award y ha sido evaluadora en las comisiones dictaminadoras del SIN, área II.
- Fue editora asociada del *Journal of Pineal Research* (2017-2018).
- Actualmente es miembro de los comités editoriales de *Journal of Mexican Chemical Society*, *Computational and Theoretical Chemistry* y *Melatonin Research*.
- Es Miembro electo del Comité WATOC (World Association of Theoretical and Computational Chemists), desde 2016.
- Es miembro de la Sociedad de Química de México.
- Actualmente es responsable técnico del proyecto Fronteras de la Ciencia “Antioxidantes Multifuncionales: del Diseño Computacional a la Aplicación Práctica”, IFC-2016/1828.

16

Búsqueda de Antioxidantes Multifuncionales

Etapa Computacional



Annia Galano

agal@xanum.uam.mx

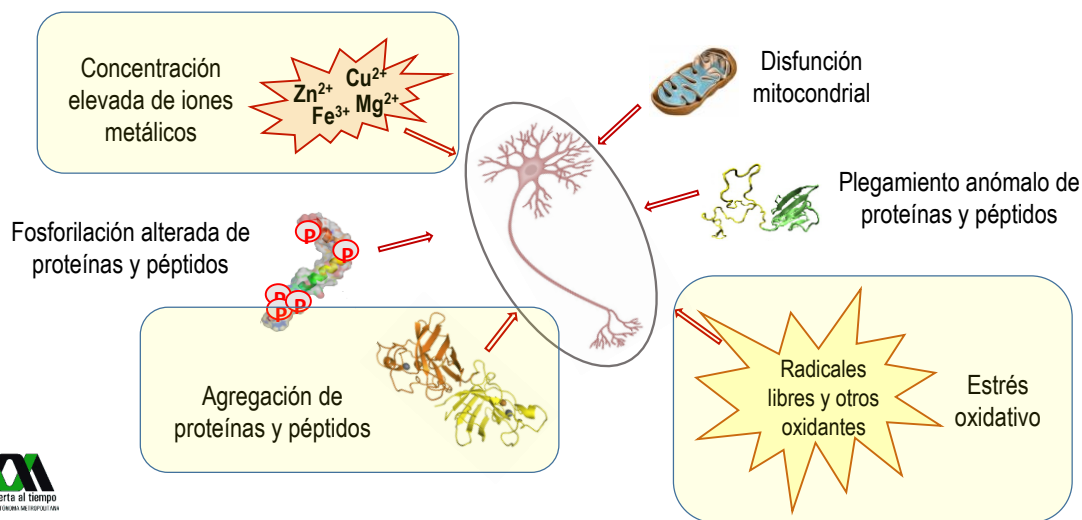
www.agalano.com

17

Enfermedades Multifactoriales:

Altamente heterogéneas, involucran varios órganos y tejidos a la vez, han sido asociadas a diferentes factores que se presentan simultáneamente.

Ej. Enfermedades neurodegenerativas (Mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis múltiple...)
Muerte neuronal



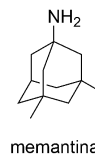
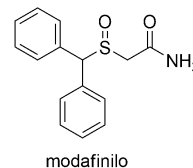
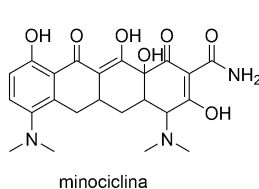
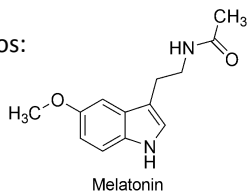
18



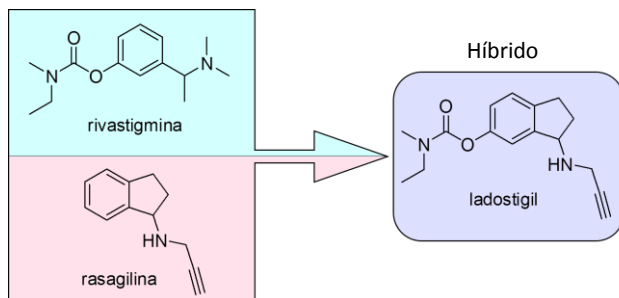
Enfermedades Multifactoriales: Posibles Soluciones

Combinación de fármacos:

Coctel M:



Fármacos multifuncionales:



Rivastigmine: inhibidor de acetilcolinesterasa,

Rasgilina: inhibidor selectivo de monoamino oxidasa – B.

Ladostigil: presenta ambos efectos y además otras propiedades neuroprotectoras como estabilización de la membrana mitocondrial, regulación de la proteína precursora amiloidea y protección contra la apoptosis neuronal inducida por el estrés oxidativo. [1, 2]

El ladostigil es una molécula multifuncional promisoría en el tratamiento del mal de Alzheimer y otros desordenes neurodegenerativos.



[1] *Curr Opin Chem Biol.* **2009**,13, 303-308. [2] *Curr Alzheimer Res.* **2006**, 3, 541-550.

19



Enfermedades Multifactoriales: Posibles Soluciones

Fármacos multifuncionales:

{ Fármacos capaces de interactuar simultáneamente con varios de los componentes patológicos identificados como responsables del desarrollo de una enfermedad multifactorial.

Ventajas, con respecto a la administración de cocteles de fármacos:

- Se disminuye el riesgo de interacciones dañinas entre fármacos.
- Es una forma más práctica de administración, ya que requiere la ingesta de una sola píldora (importante en casos de pacientes con pérdida de memoria)
- Se espera que disminuya los costos del tratamiento

Estrategias de búsquedas más comunes:

- Diseño racional
- Inspección de bibliotecas

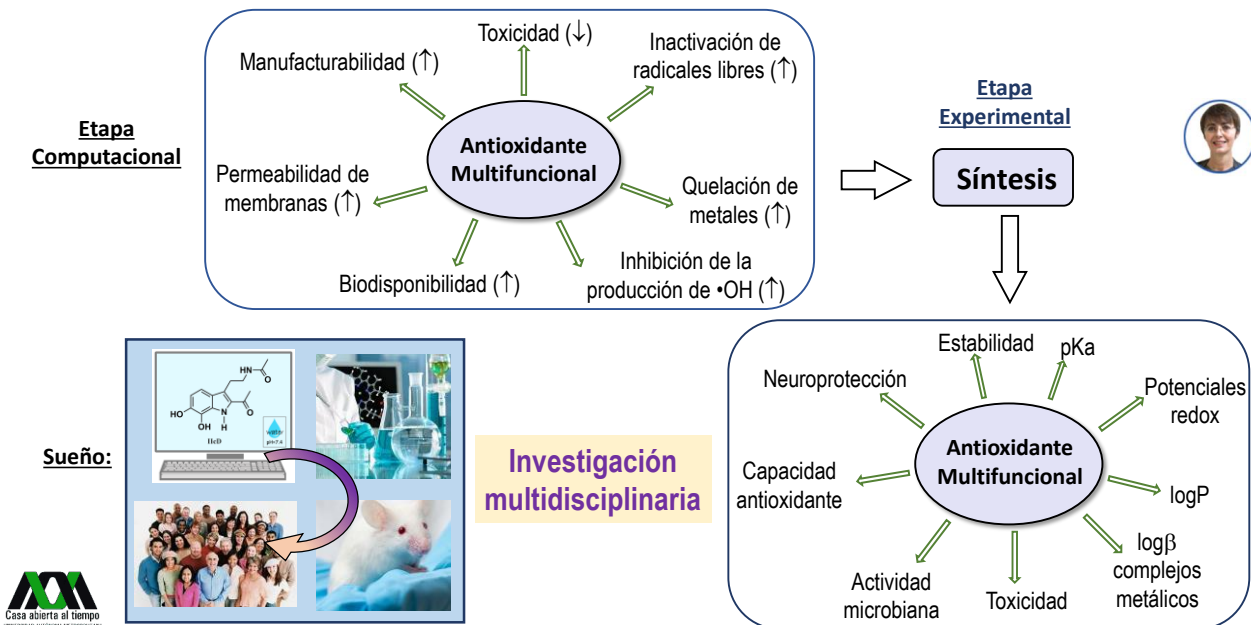


Chem Rev **2018**, 119, 1221-1322.

20



Diseño racional de antioxidantes multifuncionales: Con potencial uso en enfermedades neurodegenerativas



Encuesta Para La Audiencia

RESPONDER A LA PREGUNTA HACIENDO
CLICK EN BREVE EN LA PANTALLA AZUL



¿Para qué sirven los fármacos multifuncionales?

- Para tratar diferentes enfermedades
- Para tratar diferentes síntomas de una misma enfermedad
- Para combatir las diferentes causas de una enfermedad multifactorial
- Todas las respuestas anteriores
- Ninguna de las respuestas anteriores

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

Antioxidantes, vías de acción:

Tipo I: depuradores de radicales libres

Tipo II: ligantes de iones metálicos redox e inhibidores de reacciones tipo Fenton (OH)

Tipo III: reparadores de blancos biológicos dañados

Tipo IV: protectores por vía enzimática

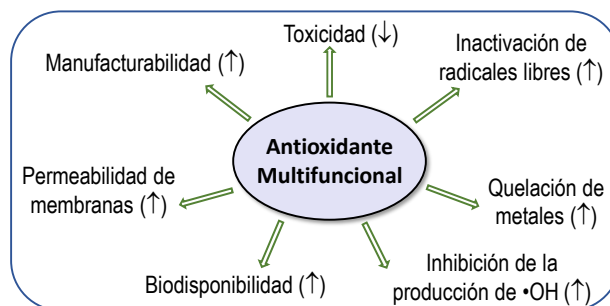
Tipo V: multifuncionales (eficientes por 2 o más de las vías anteriores)



23

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

Etapa Computacional



Aspectos relevantes en esta etapa:

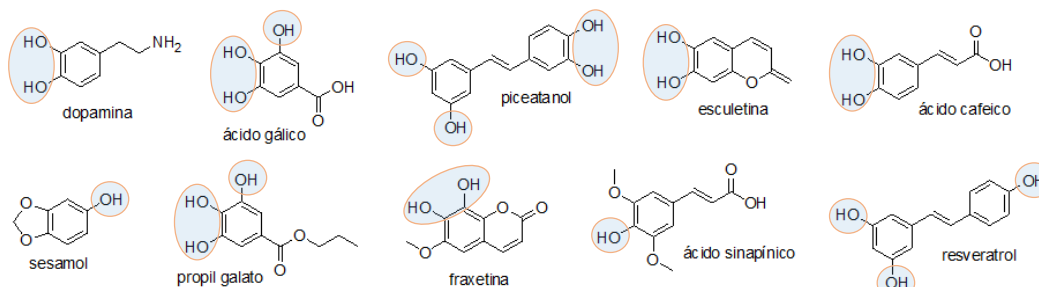
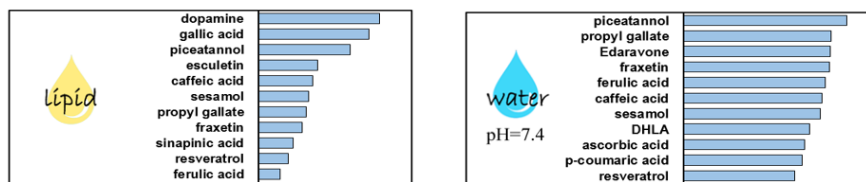
- (I) Construir las moléculas candidatas.
- (II) Muestrear el espacio de búsqueda en un modo eficiente
- (III) Evaluar el potencial de los candidatos para el propósito deseado.



24

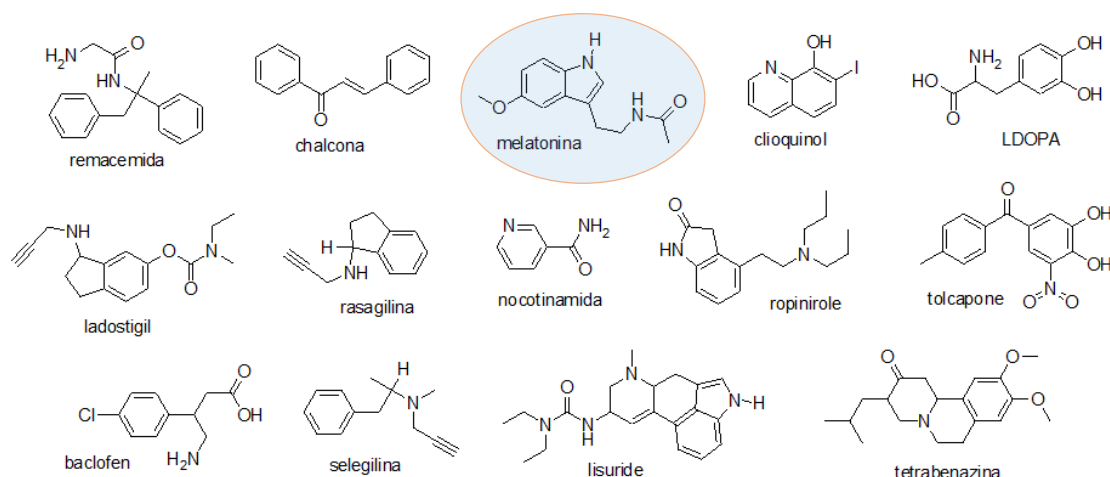
Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(I) Construyendo las moléculas candidatas Características estructurales de antioxidantes



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(I) Construyendo las moléculas candidatas Características estructurales de neuroprotectores

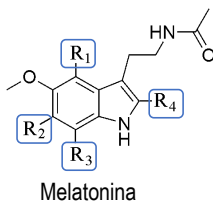


Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(I) Construyendo las moléculas candidatas

Funcionalización de sitios R_1 a R_4 con los grupos $-OH$, $-NH_2$, $-SH$ y $-COOH$

116 derivados de melatonina (16 con 1 funcionalización, 96 con 2 y 4 con 3).



¿Por qué estos grupos? Se espera que:

- Tengan influencia en el comportamiento ácido base y por tanto en la proporción de especies neutras a un pH dado. Importante para cruzar barreras biológicas por difusión pasiva.
- Contribuyan a incrementar la capacidad depuradora de radicales libres por donación de electrones o átomos de H (AOC tipo I).
- Contribuyan a incrementar la capacidad quelante de metales redox y el comportamiento como ligantes inhibidores de radicales OH (AOC tipo II).
- Contribuyan a incrementar la capacidad de reparar blancos biológicos (AOC tipo III).



Melatonin Res. 2018, 1, 27-58.

27



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

Permeabilidad de membranas y biodisponibilidad:

Propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME)

Reglas de Lipinski:

- No más de 5 donadores en interacciones de puente de H (HB^D),
- No más de 10 (5×2) aceptores en interacciones de puente de H (HB^A),
- Peso molecular (MW) inferior a 500 (5×100) g/mol, y
- Coeficiente de partición octanol/agua ($\log P$) inferior a 5.

Las moléculas que violan más de una de estas reglas pueden presentar problemas de biodisponibilidad.

Reglas de Ghose:

- Coeficiente de partición octanol/agua ($\log P$) de -0.4 a 5.6,
- Refractividad molar ($^M R$) de 40 a 130,
- Peso molecular (MW) de 160 a 480, y
- Número de átomos diferentes a H ($^X At$) de 20 a 70.

Las moléculas que violan alguna de estas reglas pueden presentar pobre permeación o adsorción.

Criterios de Veber:

Establecen que los fármacos con alta probabilidad de buena biodisponibilidad deben tener:

- Número de enlaces rotables (RB) ≤ 10 ,
- Área superficial polar (PSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$

Rangos más estrechos para que se cumplan todas:

- $MW = 160 - 480$
- $\log P = -0.4 - 5.0$

Softwares: Molinspiration y DruLiTo

28



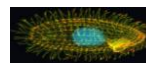
Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

Toxicidad

Descriptores:

- **LD₅₀** : cantidad de compuesto relativa al peso corporal (mg/kg) que causa la muerte del 50% de ratas después de ingestión oral.
- **M** : conocida como mutagenicidad de Ames. Una sustancia es positiva si induce el crecimiento de una colonia de *Salmonella typhimurium* genéticamente modificada (no producen histidina).
- **LC₅₀^F** : concentración del compuesto (mg/L), en agua, que causa la muerte del 50% de *fathead minnow* después de 96 h.
- **LC₅₀^D** : concentración del compuesto (mg/L), in water, en agua, que causa la muerte del 50% de *Daphnia magna* después de 48 h.
- **IGC₅₀** : concentración del compuesto (mg/L), in water, en agua, que causa la inhibición del crecimiento del 50% de *Tetrahymena pyriformis* después de 48 h.



Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.)

29



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

Manufacturabilidad

La accesibilidad sintética (SA) de los compuestos estudiados se estimó usando el programa SYLVIA-XT 1.4 (Molecular Networks, Erlangen, Germany). Este programa usa criterios de contribución incluyendo la complejidad de la estructura molecular y de los fragmentos de anillo, el número de estereo-centros y la similitud con compuestos comercialmente disponibles. Estos criterios se pesan y **Mayores** valores indican mayor dificultad de síntesis.

Los valores de SA pueden agruparse en 3 categorías, usando los límites implícitos de SYLVIA :

fácil (SA ≤ 3),
media (3 < SA < 6), y
difícil (SA ≥ 6).



30



Encuesta Para La Audiencia

RESPONDER A LA PREGUNTA HACIENDO
CLICK EN BREVE EN LA PANTALLA AZUL



¿Cuáles de estas propiedades son necesarias para predecir permeabilidad de membranas y biodisponibilidad?

- **A)** Coeficiente de partición octanol/agua (logP), Peso molecular (MW) y Área superficial polar (PSA)
- **B)** Coeficiente de partición octanol/agua (logP), Mutagenicidad (M) y Área superficial polar (PSA)
- **C)** Coeficiente de partición octanol/agua (logP), Peso molecular (MW) y accesibilidad sintética (SA).
- **D)** Todas las respuestas anteriores
- **E)** Ninguna de las respuestas anteriores

31

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

¿Cómo interpretar los resultados en un marco de referencia?

¿Cómo unificar toda esta información y usar un solo criterio cuantitativo para identificar los candidatos mas prometedores?

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

Conjunto de Referencia

Compound (CAS)	Structure	Compound	Structure	Compound	Structure	Compound	Structure
Acetylcarbtine (3040-38-8)		Carbidopa (28860-95-9)		Mastinitib (790299-79-5)		Rivastigmine (123441-03-2)	
Amantadine (788-94-5)		Curcumin (458-37-7)		Melatonin (73-31-4)		Ropinirole (91374-21-9)	
Apomorphine (58-00-4)		Dantrolene (7261-97-4)		Memantine (19982-08-2)		Selegiline (14811-51-9)	
Baclofen (1134-47-0)		Donepezil (120014-06-4)		Modafinil (68893-11-8)		Tacrine (321-84-2)	
Benserazide (14919-77-8)		Entacapone (130929-57-6)		Piribedil (3605-01-4)		Tetraabenazine (58-46-8)	
Benztropine (86-13-5)		Galantamine (357-70-0)		Prampexole (104632-26-0)		Tizanidine (51322-75-9)	
Bipiden (514-65-8)		Ladostigil (205349-27-4)		Procydiline (77-37-2)		Tolcapone (134308-13-7)	
Bromocriptine (25814-03-3)		L-DOPA (58-92-7)		Remacemide (128298-28-2)		Trihexyphenidyl (144-11-8)	
Cabergoline (81409-90-7)		Lisuride (18016-80-3)		Riluzole (1744-22-5)			

Se utilizan como referencia 35 fármacos con efecto neuroprotector, ya en uso.



33



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

Criterio de Selección

$$S^S = S^{ADME} + S^T + S^{SA}$$

Mayores valores de S^S indican un mejor candidato

$$S^{ADME} = \frac{S^{\log P} + S^{HB^D} + S^{HB^A} + S^{MW} + S^M + S^R + S^{X_A} + S^{RB} + S^{PSA}}{8}$$

$$S^T = \frac{S^{LD_{50}} + S^M}{2}$$

$$S^{\log P} = \begin{cases} 1, & \text{if } -0.4 \leq \log P \leq 5.0 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{MW} = \begin{cases} 1, & \text{if } 160 \leq MW \leq 480 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{RB} = \begin{cases} 1, & \text{if } RB \leq 10 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^M = 1 + \log \left(\frac{M^{RefSet}}{M^{AM}} \right)$$

$$S^{HB^D} = \begin{cases} 1, & \text{if } HB^D \leq 5 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^M = \begin{cases} 1, & \text{if } 40 \leq M^R \leq 130 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{PSA} = \begin{cases} 1, & \text{if } PSA \leq 140 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{SA} = 1 + \log \left(\frac{SA^{RefSet}}{SA^{AM}} \right)$$

$$S^{HB^A} = \begin{cases} 1, & \text{if } HB^A \leq 10 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{X_A} = \begin{cases} 1, & \text{if } X_A \leq 70 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{LD_{50}} = 1 + \log \left(\frac{LD_{50}^{AM}}{LD_{50}^{RefSet}} \right)$$



Melatonin Res. 2018, 1, 27-58.

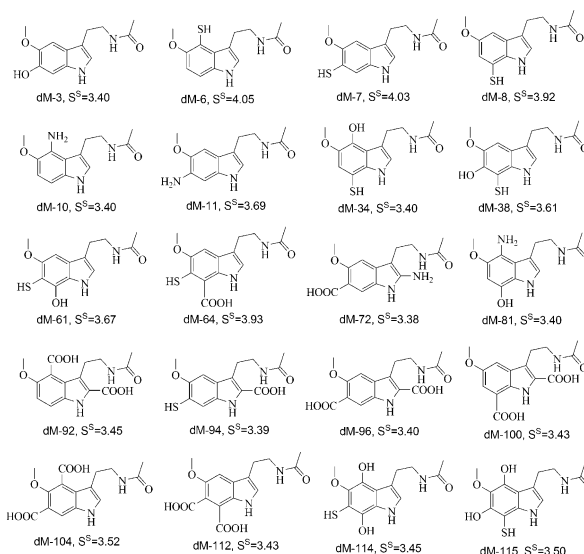
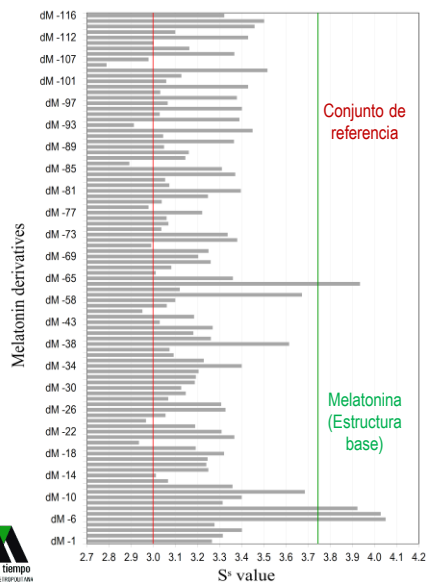
34



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

Criterio de Selección



De 116 a 20
compuestos



35

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

Criterio de Exclusión

Un valor alto de S^5 puede enmascarar una falla puntual

Solución: Utilizar un criterio de exclusión que permite identificar compuestos que se desvían significativamente (en alguna de sus propiedades) de los valores promedio del conjunto de referencia

$$S^{E,ADME2} = \frac{\left| \log P_{RefSet} - \log P_{dM} \right|}{SD_{\log P}} + \frac{\left| MW_{RefSet} - MW_{dM} \right|}{SD_{MW}}$$

Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10, 197-208.
Curr. Top. Med. Chem. 2013, 13, 1290-1307.

$$S^{E,ADME8} = S^{E,ADME2} + \frac{\left| PSA_{RefSet} - PSA_{dM} \right|}{SD_{PSA}} + \frac{\left| A_{RefSet} - A_{dM} \right|}{SD_{A}} + \frac{\left| HB^A_{RefSet} - HB^A_{dM} \right|}{SD_{HB^A}} + \frac{\left| HB^D_{RefSet} - HB^D_{dM} \right|}{SD_{HB^D}} + \frac{\left| RB_{RefSet} - RB_{dM} \right|}{SD_{RB}} + \frac{\left| M R_{RefSet} - M R_{dM} \right|}{SD_{MR}}$$

$$S^{E,ADMETSA} = S^{E,ADMET} + \frac{\left| SA_{RefSet} - SA_{dM} \right|}{SD_{SA}}$$

$$S^{E,ADMET} = S^{E,ADME8} + \frac{\left| LD_{50 RefSet} - LD_{50 dM} \right|}{SD_{LD_{50}}} + \frac{\left| M_{RefSet} - M_{dM} \right|}{SD_M}$$



Melatonin Res. 2018, 1, 27-58.

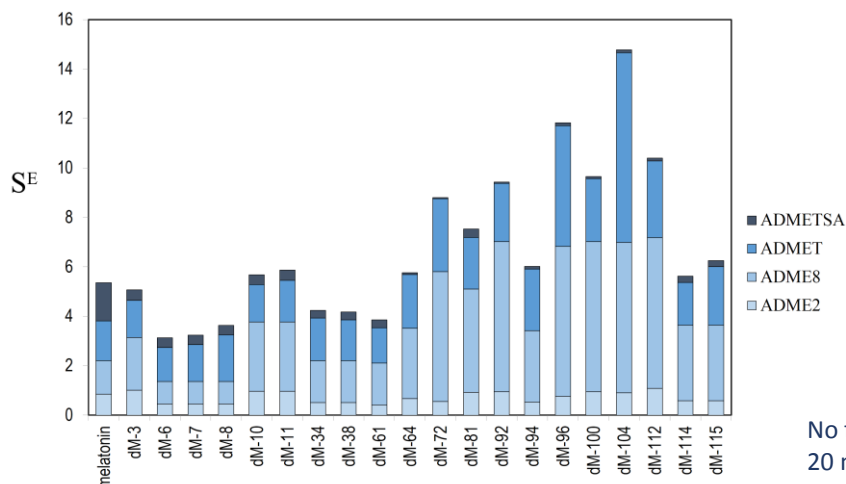


36

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Muestreando el espacio de búsqueda

Criterio de Exclusión



$SE_{ADME2} = 1.5 - 1.2$, para 152 y 1791 fármacos orales en uso.

Nat. Rev. Drug Discov. **2011**, *10*, 197-208.
Curr. Top. Med. Chem. **2013**, *13*, 1290-1307.

$SE_{ADME2} = 1.3$, para los 35 neurotransmisores de nuestro conjunto de referencia (valores desde 0.15 hasta 4.49)

No fue necesario eliminar ninguna de las 20 moléculas seleccionadas según S^5 .

Nota importante: Desviaciones con respecto al conjunto de referencia puedes ser para bien o para mal.

37



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Evaluando Propiedades Deseadas

II. 1. Indicadores de Capacidad Antioxidante.

	Acronimo	Cálculos	Interpretación
Ira energía de ionización (vertical)	IE	$P3, EPT$	Directamente relacionada con la capacidad de donar un electrón. Se espera que a menor IE, sea mayor la capacidad antioxidante (Tipos I y III), vía transferencia electrónica.
Ira afinidad electrónica (vertical)	EA	$P3, EPT$	Directamente relacionada con la capacidad de aceptar un electrón. Se espera que a mayor EA, sea mayor la protección antioxidante, por conversión de O_2^- en 3O_2 , vía transferencia electrónica.
Electrofilicidad	ω	$\frac{(IE + EA)^2}{8(IE - EA)}$	En una reacción química bimolecular, se espera que la especie con mayor ω actué como electrófilo, y la otra como nucleófilo.
Poder electrodonador	ω^-	$\frac{(3IE + EA)^2}{16(IE - EA)}$	Mide la capacidad de una especie para donar una cantidad fraccionaria de carga. Se espera que a menor ω^- , sea mayor la capacidad de actuar como donador, en interacciones débiles.
Poder electroaceptor	ω^+	$\frac{(IE + 3EA)^2}{16(IE - EA)}$	Mide la capacidad de una especie para aceptar una cantidad fraccionaria de carga. Se espera que a mayor ω^+ , sea mayor la capacidad de actuar como aceptor, en interacciones débiles.
Potencial químico	μ	$-\left(\frac{IE + EA}{2}\right)$	Los electrones fluyen de regiones de alto μ a regiones de bajo μ . El número de electrones que fluye es proporcional a la diferencia en μ , mientras que la energía de estabilización es proporcional a μ^2 .
Dureza química	η	$\frac{IE - EA}{2}$	Mide la resistencia al cambio en el número de electrones, o a la deformación de la nube electrónica. Es la base del principio de máxima dureza para ácidos duros y blandos de Pearson.
Energías de disociación de enlace	BDE	$E(D) + E(H) - E(DH)$	Mide la energía necesaria para romper enlaces donador(D)-H. Se espera que a menor BDE sea mayor la capacidad antioxidante (Tipos I y III) vía transferencia de H.

38



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Evaluando Propiedades Deseadas

II. 1. Indicadores de Capacidad Antioxidante.

Es necesario conocer los valores de pKa y fracciones molares, cuando las moléculas de interés presentan equilibrios ácido base.

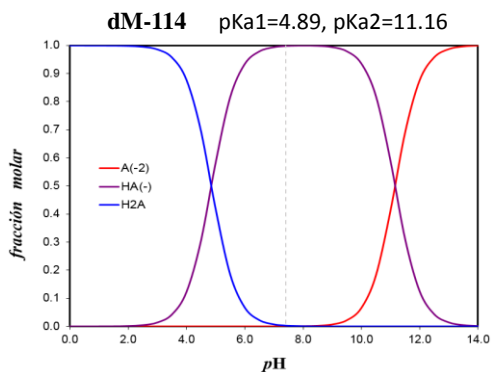
Aproximación de parámetros ajustados:

$$pK_{a_{\text{exp}}} = m\Delta G_{BA} + C_0$$

M05-2X/6-311+G(d,p) + SMD (agua)

Functional group	m	C_0
Phenol	0.316	-81.497
Carboxylic acid	0.356	-94.380
Amine	0.464	-121.000
Thiol	0.357	-94.639

J. Chem. Inf. Model. **2016**, *56*, 1714-1724.
Theor. Chem. Acc. **2017**, *137*, art.5 (10 pag.)



pH = 7.4

Mf_{neutral}	Mf_{anion}	Mf_{dian}
0.003	0.997	$<10^{-3}$

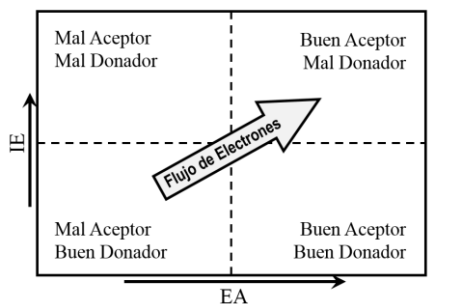
39



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Evaluando Propiedades Deseadas

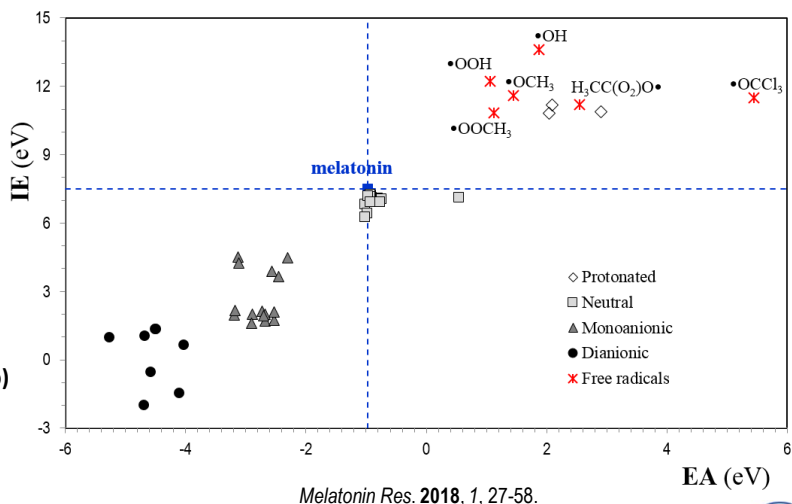
II. 1. Indicadores de Capacidad Antioxidante.



FEDAM (Full Electron Donor Acceptor Map)

J. Phys. Chem. A **2008**, *112*, 9037-9042.

J. Phys. Chem. B **2009**, *113*, 12113-12120.



Melatonin Res. **2018**, *1*, 27-58.

40

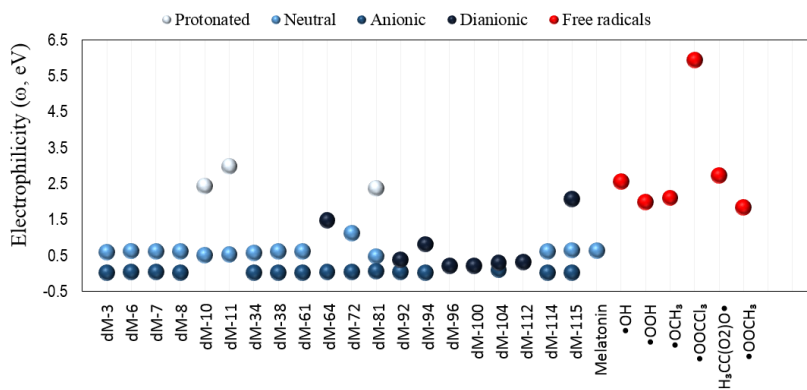


Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Evaluando Propiedades Deseadas

II. 1. Indicadores de Capacidad Antioxidante.

FEDAM puede llevar a predicciones incorrectas, si las reacciones se encuentran en la región invertida de la parábola de Marcus (lo que es frecuente cuando IE es muy pequeña). Se hace necesario usar un criterio adicional, basado en una propiedad que no dependa linealmente de IE, por ejemplo la electrofiliidad.



Electrophilicity of the acid-base species of melatonin derivatives and some free radicals.

41

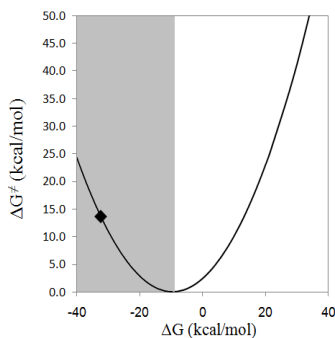


Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

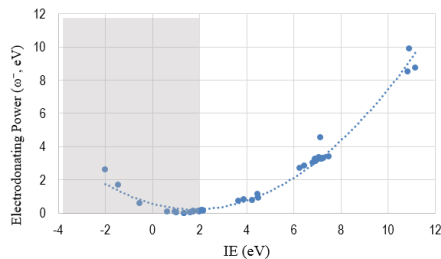
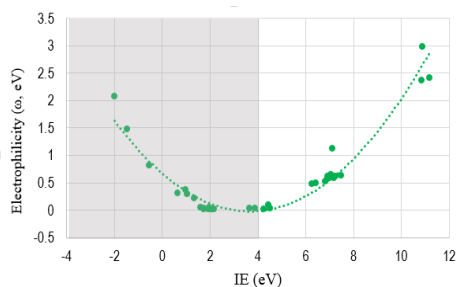
(II) Evaluando Propiedades Deseadas

II. 1. Indicadores de Capacidad Antioxidante.

Hay otros índices que presentan tendencias similares...



Parábola de Marcus



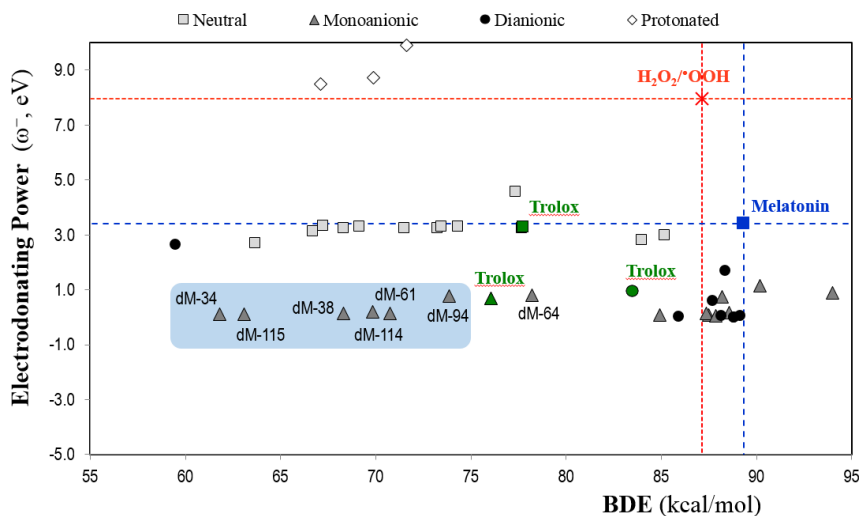
42



Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Evaluando Propiedades Deseadas

II. 1. Indicadores de Capacidad Antioxidante.



dM-114 y dM-94 muy baja
FM neutro a pH fisiológico

dM-34, dM-115, dM-38,
dM-61 (en ese orden).

4 candidatos
seleccionados para las
siguientes etapas
computacionales



The electron and hydrogen donating ability map for antioxidants (eH-DAMA)

Melatonin Res. 2018, 1, 27-58.⁴³



Encuesta Para La Audiencia

RESPONDER A LA PREGUNTA HACIENDO
CLICK EN BREVE EN LA PANTALLA AZUL



¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- **A)** Los índices de reactividad son suficientes para predecir capacidad antioxidante.
- **B)** Los índices de reactividad proporcionan información valiosa en el estudio de la capacidad antioxidante, pero no son suficientes para este propósito.
- **C)** Los índices de reactividad son inútiles para predecir capacidad antioxidante.
- **D)** Todas las respuestas anteriores
- **E)** Ninguna de las respuestas anteriores

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Evaluando Propiedades Deseadas

II.2. Estimación de Capacidad Antioxidante (Tipo I, depuración de radicales libres), mediante cálculos cinéticos y comparación con antioxidantes de referencia (Trolox), QM-ORSA.

J. Comput. Chem. **2013**, *34*, 2430–2445

II.3. Estimación de Capacidad Antioxidante (Tipo II), quelación de metales y comportamiento inhibidor de OH.

Inhibidores de $\cdot\text{OH}$, i.e. *OH inactivating ligand* (OIL), pueden proteger contra los daños del $\cdot\text{OH}$ de dos formas:

- (i) secuestrando iones metálicos, de los agentes reductores
- (ii) desactivando al $\cdot\text{OH}$ en cuanto se forma vía Fenton

Int. J. Quantum Chem. **2018**, *118*, e25527.

II.4. Estimación de Capacidad Antioxidante (Tipo III), reparación de blancos biológicos dañados (ET, HT). También se puede emplear QM-ORSA.



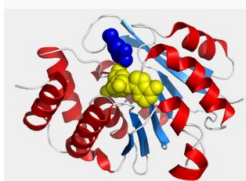
45

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Evaluando Propiedades Deseadas

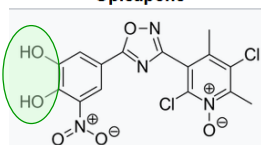
II.5. Estimación de Capacidad Antioxidante (Tipo IV) y otros procesos enzimáticos de interés. Por ejemplo posible papel de los derivados escogidos como ligandos en receptores de melatonina o inhibidores de catecol O-metil transferasa (COMT). En general se utiliza dinámica molecular para estos estudios.

Catecol-O-metiltransferasa

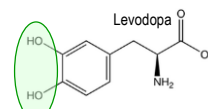
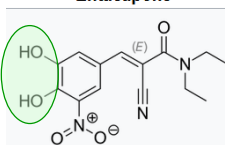


COMT es una de las varias enzimas que degradan las catecolaminas, como la dopamina, adrenalina y noradrenalina (neurotransmisores) en los seres humanos.

Opicapone



Entacapone



Parkinson, combinados con Levodopa (el precursor metabólico de la dopamina)

Los catecoles pueden actuar como inhibidores de COMT, por lo que algunos de ellos se usan en el tratamiento de desordenes neurodegenerativos como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, combinados con L-DOPA.



Predicción de blancos (receptores, enzimas) <http://www.swisstargetprediction.ch/>



46

Diseño Racional de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional

(II) Evaluando Propiedades Deseadas

II.6. Estimación de posibles efectos pro-oxidantes.

- Los productos formados durante la depuración de radicales libres puedan causar daño a blancos biológicos incluyendo lípidos, proteínas o ADN.
- Puedan llevar a la formación de benzoquinonas y la consecuente arilación de proteínas.
- Sus fracciones aniónicas sean suficientemente potentes como reductores de iones metálicos, promoviendo la formación de radicales OH, via Fenton.
- Para derivados con el grupo tiol, evaluar viabilidad de reacciones de trans nitrosación.

J. Phys. Chem. B 2018, 122, 6198–6214

Después de completadas las etapas II.2 a II.6 para el subconjunto seleccionado en II.1, se proponen para síntesis 1 o 2 compuestos, identificados como los más prometedores para ser usados como antioxidantes multifuncionales.



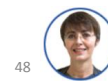
47

Conclusiones

- ⇒ Los fármacos multifuncionales representan una opción atractiva en el tratamiento de enfermedades multifactoriales, incluyendo desórdenes neurodegenerativos.
- ⇒ El estrés oxidativo (en sus diferentes manifestaciones a nivel molecular) ha sido relacionado con el desarrollo de esos desórdenes, por lo que podría esperarse que antioxidantes multifuncionales sean prometedores para su tratamiento.
- ⇒ La Química Computacional es una herramienta poderosa en el diseño racional de fármacos, que además puede reducir significativamente los costos de investigación.
- ⇒ La etapa computacional del diseño de antioxidantes multifuncionales es compleja e involucra una investigación detallada de aspectos muy diferentes.
- ⇒ Es necesario tener en cuenta todos estos aspectos para poder hacer predicciones sensatas.
- ⇒ Las investigaciones multidisciplinarias son cruciales en este campo.



¡Aún queda mucho por hacer!



48

Colaboradores

QUÍMICA TEÓRICA :

- Dr. Juan R. Álvarez Idaboy (FQ-UNAM)
- Dra. Annik Vivier (UAM-I).
- Dr. Nino Russo (Univ. Calabria, Italia)
- Dra. Adriana Pérez González (catedrática CONACyT, UAM-I)
- Dra. Misaela Francisco Márquez (UPIICSA, IPN)

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL:

- M. José M. Méndez Stivalet (FQ-UNAM)
- Dr. Martín A. Iglesias Arteaga (FQ-UNAM)
- M. Blas Flores Pérez (FQ-UNAM)
- Dr. Alfonso S. Lira Rocha (FQ-UNAM)
- M. Margarita Romero Ávila (FQ-UNAM)
- Dr. Eduardo González Zamora (UAM-I)

CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA:

- Dra. María T. Ramírez Silva (UAM-I)
- Dr. Alberto Rojas Hernández (UAM-I)
- Dr. Manuel E. Palomar Pardavé (UAM-A)

TOXICIDAD y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA:

- Dra. Rachel Mata Essayag (FQ-UNAM)
- Dr. Javier Barrios González (UAM-I)

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE EXPERIMENTAL:

- Dr. José Pedraza Chaverri (FQ-UNAM)
- Dr. Russel Reiter (Univ. Texas, USA)

ACTIVIDAD ANTINFLAMATORIA Y NEUROPROTECTORA:

- Dr. Federico Bermúdez Rattoni (IFC-UNAM)



¡Gracias!

Proyecto Fronteras de la Ciencia, CONACyT
IFC-2016/1828

*Antioxidantes Multifuncionales: del Diseño
Computacional a la Aplicación Práctica*



49



Búsqueda de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional



Dra. Annia Galano Jiménez
Profesora, Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa



Dra. Lena Ruiz Azuara
Profesora, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Las imágenes de la presentación están disponibles para descargar ahora desde el panel de GoToWebinar

<http://bit.ly/AntioxidantesMultifuncionales>

El Webinar de hoy esta auspiciado por la Sociedad Química de México y the American Chemical Society

50



38^o Congreso Nacional de
Educación Química
54^o Congreso Mexicano de
Química
y Expoquímica 2019

Del 30 de septiembre al 3 de octubre

Complejo Cultural Universitario, BUAP
Pue., Puebla, México.



James Fraser Stoddart
Premio Nobel de Química, 2016
Universidad de Northwestern



Eric R. Scerri
Universidad de California
Experto de la historia y la filosofía de la
Tabla Periódica y de la educación
química



Avelino Corma Canós
Premio Príncipe de Asturias de
Investigación, 2014
Universidad Politécnica de Valencia



Mildred Quintana Ruiz
Universidad Autónoma de San Luis
Potosí
Cátedra Moshinsky y Premio de
Ciencias de la AMC, 2018

Fecha límite para recepción de trabajos 15 de junio
www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx
tel. 56626823



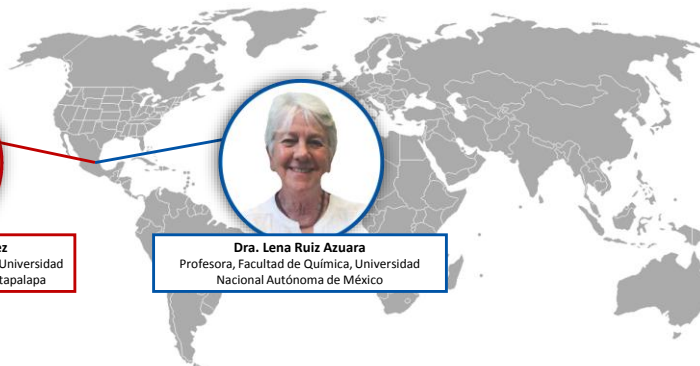
Búsqueda de Antioxidantes Multifuncionales: Etapa Computacional



Dra. Annia Galano Jiménez
Profesora, Departamento de Química, Universidad
Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa



Dra. Lena Ruiz Azuara
Profesora, Facultad de Química, Universidad
Nacional Autónoma de México



Las imágenes de la presentación están disponibles para descargar ahora desde el panel de GoToWebinar

<http://bit.ly/AntioxidantesMultifuncionales>

El Webinar de hoy esta auspiciado por la Sociedad Química de México y the American Chemical Society

52



La Diversidad de la Audiencia



Hoy tenemos representantes de **19 países**

53



¡C&EN en Español!

C&EN pone a su disposición traducciones al español de sus artículos más populares.

2019

March 10, 2019

La química brasileña Joana D'Arc Féliz de Sousa nos cuenta su trayectoria: nacida en la pobreza, se convirtió en inventora y 'post-doc' en Harvard y profesora en su ciudad natal
Criada por un cartidor y una criada, ahora defiende a los jóvenes más desfavorecidos.

Brazilian chemist Joana D'Arc Féliz de Sousa on her path from poverty to Harvard postdoc and inventor to teacher
Raised by a farmer and a maid, she now advocates for underprivileged youth.

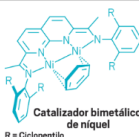


Gracias a una colaboración con la organización española Divúlgame.org, C&EN ahora es capaz de ofrecer traducciones al español de algunos de nuestros mejores contenidos. Queremos hacer de la ciencia de vanguardia más accesible a la comunidad química de habla española, y esta es nuestra contribución. Le da a los nacidos en España, América Latina, o los EE.UU., pero cuyo primer idioma es el español la oportunidad de leer este contenido en su lengua materna. Esperamos que les guste y sea de su utilidad.

February 21, 2019

Un catalizador bimetalico construye anillos de 5 átomos de carbono
Dos átomos de níquel adyacentes catalizan una cicloadición 4+1, permitiendo una alternativa de 5 átomos de carbono a la clásica reacción de Diels-Alder.

Double metal catalyst constructs 5-carbon rings
Side-by-side nickel atoms spur on a 4+1 cycloaddition, providing a possible 5-carbon analog to the classic Diels-Alder reaction.



Dr. Bibiana Campos Seijo
Editora en Jefe, C&EN

<http://bit.ly/CENespanol>

54



Mantente actualizado sobre la industria de la química
y sus ciencias afines en la región

Suscríbete al Newsletter de CAS Hispanoamérica

Para darte de alta, puedes enviarnos un correo electrónico a
acsihispanoamerica@acs-i.org

¡Hasta pronto!
www.cas.org

acsihispanoamerica@acs-i.org

55



SOIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"



Sociedad Química de México



Sociedad Química de México, A.C.
"La química nos une"

Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de la ciencia química.

www.sqm.org.mx

56



Sugieran temas y expertos que les interesarían para los próximos webinars. acswebinars@acs.org



<http://bit.ly/ACS-SQMwebinars>

57