



Diseño de Fármacos Asistido por Computadora en la Facultad de Química (DIFACQUIM)

Fernanda I. Saldívar González, Eli Fernández de Gortari, Fernando D. Prieto Martínez, Mariana González Medina, Andrea Peña Castillo, Jesús Naveja Romero, Hugo Vite Caritino, Mario Omar Sánchez García, Oscar Palomino Hernández, Oscar Méndez Lucio, José L. Medina Franco
DIFACQUIM, Cubículos 305 y 108, Edificio F, Facultad de Química (UNAM)
Teléfono: 56223899, ext. 44458



Introducción

El Diseño de Fármacos Asistido por Computadora (DiFAC) forma parte de un esfuerzo multidisciplinario que tiene como objetivo mejorar la eficiencia en el diseño, optimización y selección de compuestos con actividad biológica [1].

A la fecha, métodos computacionales han contribuido al análisis eficiente de datos, al filtrado de colecciones de compuestos para seleccionar moléculas para evaluación experimental, en la generación de hipótesis para ayudar a entender el mecanismo de acción de fármacos y en el diseño de nuevas estructuras químicas [2].

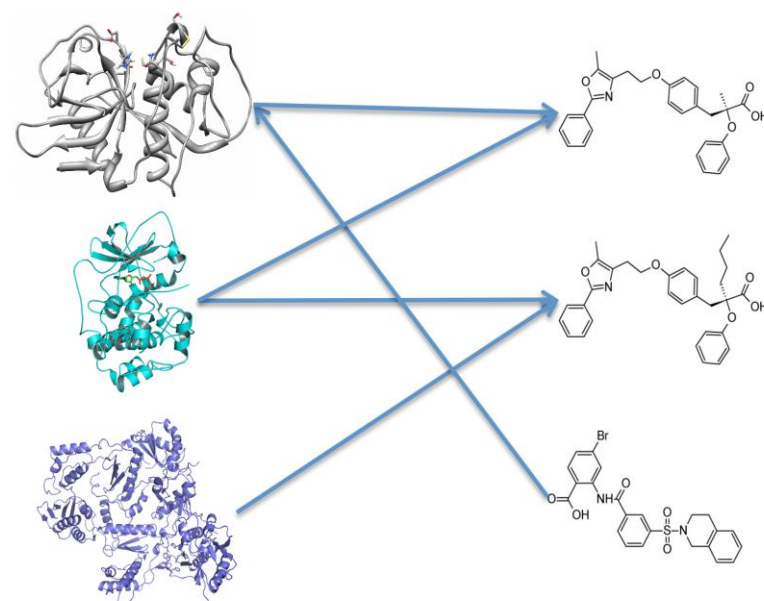
En la Facultad de Química, el grupo DIFACQUIM hace uso de diversas técnicas computacionales y lleva a cabo trabajos de investigación que incluyen el modelado molecular de compuestos con actividad biológica, la identificación de compuestos bioactivos mediante cribado virtual, quimiogenómica computacional incluyendo reposicionamiento de fármacos, búsqueda sistemática de blancos terapéuticos, así como el análisis quimioinformático de bases de datos moleculares.

Líneas de investigación

Estudios estructura-actividad hacia múltiples dianas biológicas

Objetivos: Estudiar la selectividad en familias de proteínas (ej. fosfodiesterasas) y la actividad de ligandos hacia diferentes mutantes (ej. mutantes de transcriptasa reversa del VIH).

Técnicas computacionales:
Estudio proteoquimiométrico (derivado de QSAR)

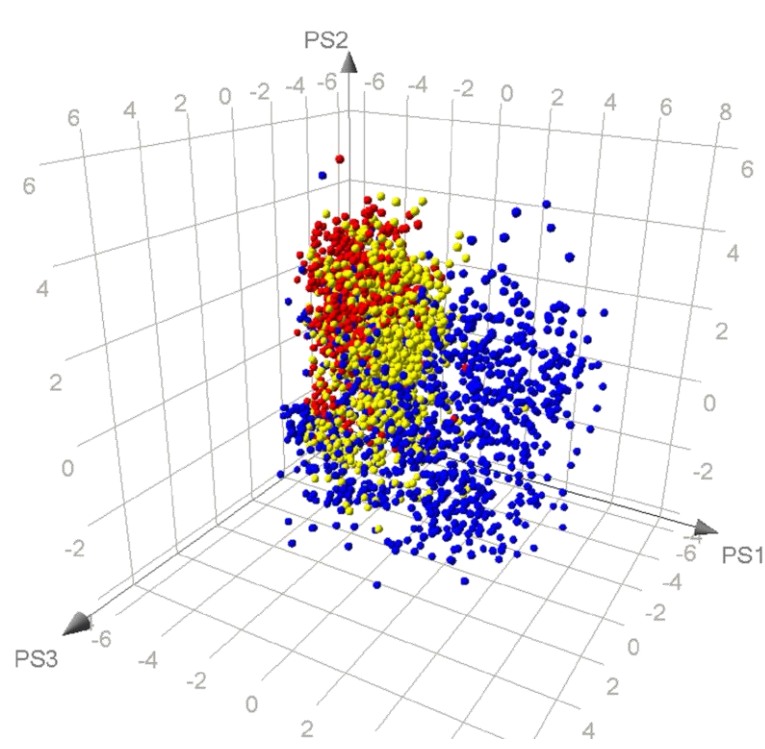


Significancia:
Los estudios estructura actividad hacia múltiples dianas biológicas pueden utilizarse para modelos de polifarmacología, lo que permite el diseño de fármacos más seguros, con menos efectos secundarios y más efectivos.

Análisis quimioinformático de metabolitos de hongos y péptidos

Objetivo:
• Evidenciar el espacio químico de metabolitos de hongos y de péptidos.
• Enriquecer librerías comerciales empleadas para *screening*.

Técnicas computacionales:
• Minería de datos
• Análisis de componentes principales (PCA)
• Visualización del espacio químico
• Fingerprints
• Quimioinformática



Significancia: La complejidad y diversidad estructural de metabolitos de hongos y péptidos podría permitir encontrar nuevos compuestos que abarquen áreas no estudiadas del espacio químico e identificar compuestos con estructuras diversas para usos terapéuticos.

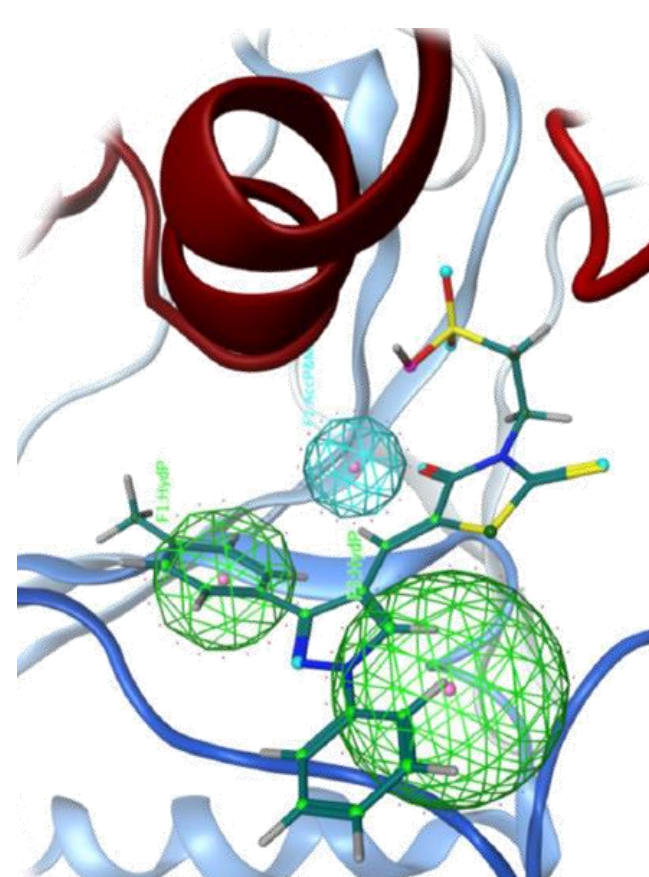
Líneas de investigación

Caracterización quimioinformática del espacio químico epigenético

Objetivo: Mostrar el espacio químico de dianas epigenéticas de relevancia actual (DNMTs, HDACs y BRDs). Se busca comparar este espacio para elucidar posibles relaciones estructura-actividad que permitan diseñar poli-fármacos, sondas epigenéticas o reposicionar fármacos aprobados.

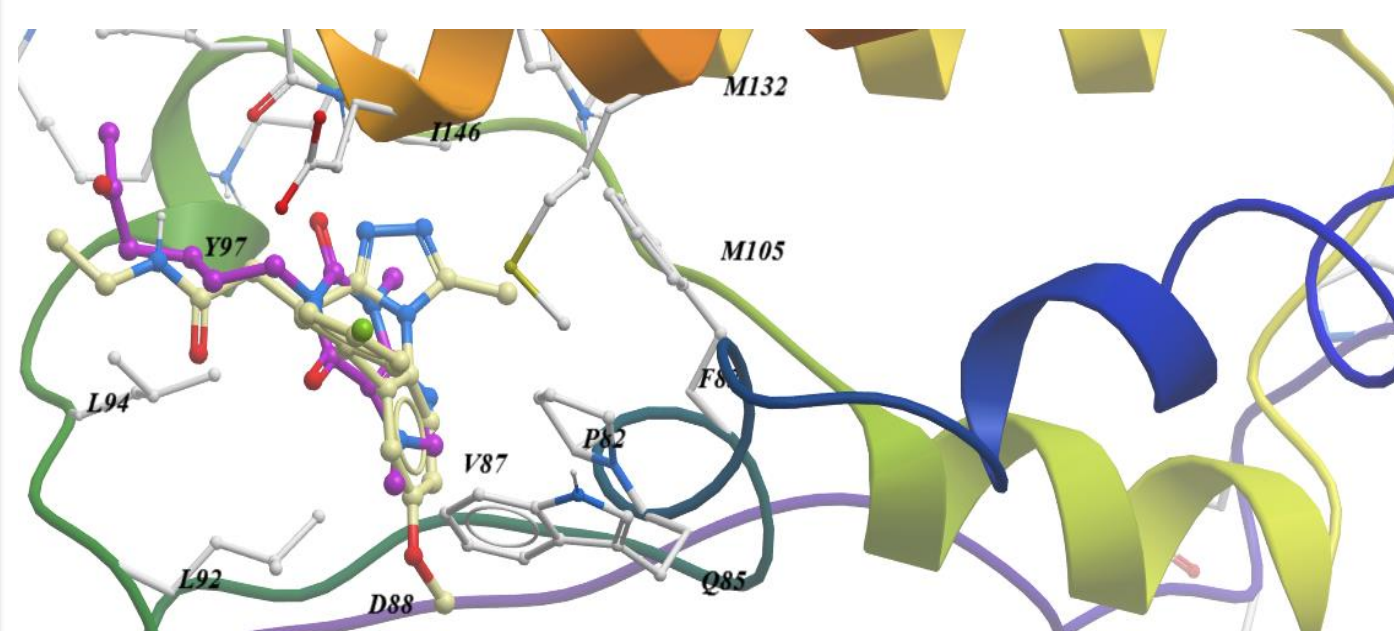
Técnicas computacionales:

- Análisis de componentes principales (PCA)
- Visualización del espacio químico
- Acoplamiento molecular (*docking*)
- Fingerprints moleculares
- Análisis de *scaffolds*
- Estudios de farmacóforo



Significancia:

- Los mecanismos epigenéticos son independientes al ADN; no obstante se pueden heredar.
- Los bromodominios (BRDs) están asociados a rutas metabólicas y padecimientos como Alzheimer, Diabetes Mellitus y cáncer. Por lo que la identificación de inhibidores de BRDs puede mejorar el conocimiento preciso de su función.

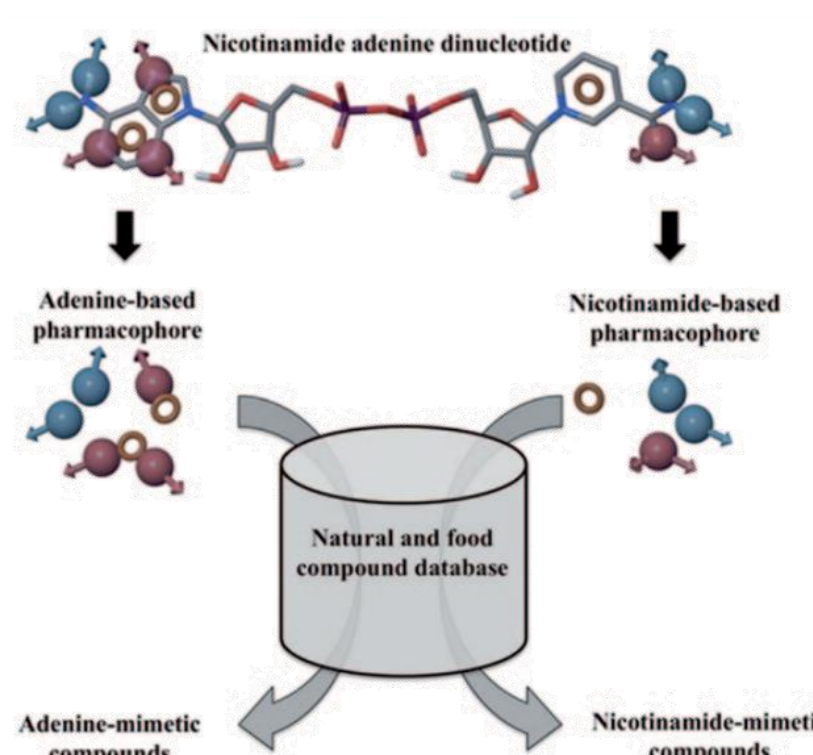


Quimioinformática en química de alimentos

Objetivos:

- Identificar compuestos contenidos en alimentos con potencial actividad biológica
- Elaboración, organización y minería de bases de datos de moléculas utilizadas en la industria de alimentos.

Técnicas computacionales:
• Minería de datos
• Análisis de componentes principales (PCA)
• Visualización del espacio químico
• Fingerprints
• Quimioinformática



Significancia:

Muchos de los compuestos químicos aprobados por la industria alimentaria para la producción y/o conservación de alimentos han mostrado ser seguros para el consumo humano, esto representa una ventaja en la búsqueda de nuevos compuestos con actividad biológica.

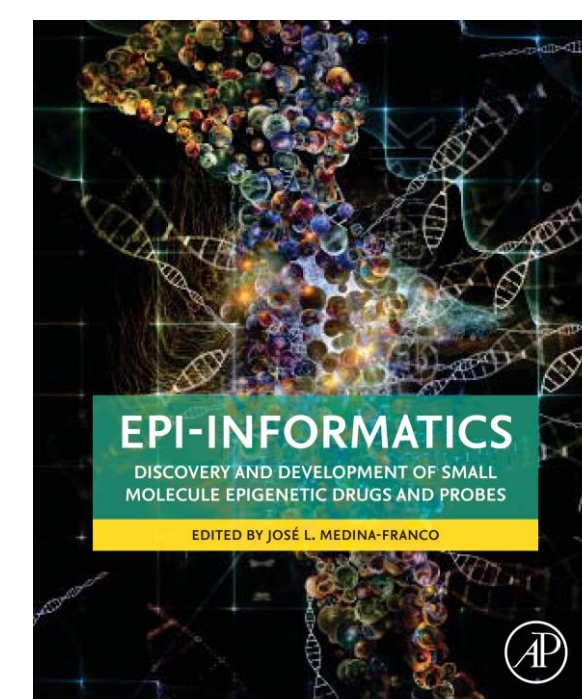
Líneas de investigación

Educación y Difusión

Objetivos: Contribuir en la formación académica de alumnos de la Facultad de Química y fomentar el interés por el manejo de técnicas computacionales dirigidas al desarrollo de fármacos, todo esto mediante la elaboración de:

- Un manual teórico práctico de quimioinformática
- Literatura de difusión en español
- Talleres teórico-prácticos
- Cursos de elaboración de artículos
- Libros

Información disponible en: www.difacquim.com/difusion



Vinculación



Conclusiones

Los métodos de cómputo hacen aportaciones constantes a proyectos de investigación para analizar datos en forma eficiente y plantear hipótesis valiosas que guían el diseño de nuevos fármacos. Se espera que los métodos *in silico* aumenten el número y calidad de beneficios que aportan al diseño de fármacos.

Publicaciones recientes

1. Medina-Franco JL, Fernández-de-Gortari E, Naveja JJ. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química* 2015, 26, 180-186.
2. Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD; Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química* 2016, enviado.
3. Fernández-de-Gortari E, Medina-Franco JL. Epigenetic relevant chemical space: A chemoinformatic characterization of inhibitors of DNA methyltransferases. *RSC Advances* 2015 5, 87465-87476.
4. Prieto-Martínez FD y cols. A chemical space odyssey of inhibitors of histone deacetylases and bromodomains. *RSC Advances* 2016, 6, 56225-56239.
5. González-Medina M. y cols. Chemoinformatic expedition of the chemical space of fungal products. *Future Medicinal Chemistry* 2016, en prensa.
6. Méndez-Lucio O y cols. Analysing multitarget activity landscapes using protein-ligand interaction fingerprints: Interaction cliffs. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2015, 55, 251-262.
7. Vite-Caritino H y cols. Advances in the development of pyridinone derivatives as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *RSC Advances* 2016, 6, 2119-2130.
8. Prieto-Martínez FD, Peña-Castillo A y cols. Molecular modeling and chemoinformatics to advance the development of modulators of epigenetic targets: A Focus on DNA methyltransferases. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 2016, en prensa.

Financiamiento

- Laboratorios Senosiain
- Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) IA204016
- Programa de Apoyo a Proyectos para la Innovación y Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME) PE200116
- Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (PAIP) 5000-9163, FQ, UNAM
- Programa Nuevas Alternativas de Tratamiento para Enfermedades Infecciosas, NUATEI-IIB-UNAM
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT 155029 (Dr. Daniel Chávez, responsable)

