



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

UNIDAD DE QUÍMICA COMPUTACIONAL

Estudio computacional de derivados de nitroimidazol como
inhibidores de Tripanotión reductasa en *Trypanosoma cruzi*.

TESIS

Para obtener el título de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO

PRESENTA

Alan Gherard Villanueva Aquino

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Catalina Soriano Correa

ASESORA DE TESIS:

M. en C. Linda Verónica Campos Fernández

ASESORA DE TESIS:

Dra. Carolina Barrientos Salcedo



Ciudad de México, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos institucionales.

- A la Unidad de Química Computacional de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por los recursos brindados para la realización de este proyecto de tesis.
- A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por el tiempo de cómputo otorgado en la super computadora Miztli, para este proyecto de tesis.
- A mis sinodales por sus comentarios, disponibilidad y apoyo para la culminación de este proyecto:

- | | |
|--------------|--|
| • Presidente | Dr. Adelfo Natalio Reyes Ramírez |
| • Vocal | Dra. Catalina Soriano Correa |
| • Secretario | Dr. Manuel López Ortiz |
| • Suplente | Dra. Carolina Barrientos Salcedo |
| • Suplente | M. en C. Linda Verónica Campos Fernández |

Dedicatoria

Quiero dedicar esta tesis a la persona que ha sido mi pilar, mi apoyo y mi confidente, esa persona que lo ha dado todo por mí, sin importar el que o cuanto sea necesario, ¡esa persona eres tu mamá!, quiero agradecerte por todo el amor y cariño que me has brindado en todos los aspectos a lo largo de mi vida, además, quiero que sepas que estoy muy orgulloso de ti. Al escribir estas palabras, recuerdo como desde que yo era niño te esforzaste al máximo para que yo pudiera aprender, y sobre todo comprender lo que veía en la escuela, ya sea desde inventar un juego y así pudiera aprender a leer, hasta buscar la manera en conseguir a alguien que me pudiera explicar algo que no entendía; gracias por tu paciencia, tus desvelos, tu dedicación y más. Sabes, he de confesar que agradezco a dios el hecho de que me hayas enseñado desde lo valores que hay en mí como persona, hasta las formas para afrontar las adversidades en la vida (que ambos sabemos no son pocas), debido a ello soy quien soy el día de hoy. Te amo mucho mamá y créeme que sin ti, no hubiera podido llegar ni a la mitad de donde estoy ahora.

Agradecimientos.

Me gustaría comenzar los agradecimientos con la Dra. Catalina Soriano Correa, porque a pesar de no conocerme, me brindó la oportunidad de trabajar en su laboratorio y enseñarme desde cero los conocimientos necesarios, no sabe cuánto valoro y agradezco la paciencia, los consejos y cada palabra de aliento que me dio cuando más lo necesitaba. Hoy sin duda puedo decir que este mundo sería mucho mejor, si las personas fueran como usted, una persona admirable con un conocimiento extraordinario, en verdad muchas gracias.

Maestra Linda Campos, sin usted, su guía y enseñanzas, no hubiera sido posible que lograra comenzar esta tesis, al principio me encontraba totalmente perdido, pero gracias a los conocimientos que me transmitió, sus consejos e incluso esos momentos en los que platicábamos en la oficina, pude culminar esta tesis. Otras de las cosas que agradezco, es su paciencia y empatía que tuvo conmigo, en usted encontré una persona en la que se puede confiar totalmente.

A mi abuelita Alicia (mi mamá licha), este agradecimiento también es para ti, siempre has estado a mi lado y me diste siempre un consejo para ser mejor como persona, no sabes cuánto te quiero y te amo. Jamás olvidaré que me comprabas frituras cuando era niño para que me apurara a hacer mis tareas, o incluso las veces que me ponías a hacer planas de números o letras con tal de que no se me olvidaran.

A mis tíos Miguel y Martha, por brindarme desde que tengo memoria su apoyo íntegro e incondicional en todo aspecto, sin ustedes, el camino hubiera sido muy complicado, no saben lo agradecido que estoy porque siempre se preocupen por mí, a usted tío, aunque puede que

no se lo haya dicho antes, siempre lo he visto como un ejemplo a seguir, y a usted tía no sabe cómo la quiero y aprecio, además, disfruto mucho platicar con usted, los quiero mucho.

A mi hermano Ociel, mi compañero de vida y de muchas locuras (aceptémoslo, el extremista eres tú), gracias por escucharme y darme consejos cuando más lo he necesitado, en ti siempre he visto una fuente de inspiración para siempre llegar más lejos. Te quiero hermano.

A mi tía Francisca junto mis primos Gilberto y Clarita, les agradezco por siempre estar a mi lado desde siempre, en especial a ti Gilberto por cuidarme a mí y a mi mamá prácticamente desde que nací, gracias por consentirme, por las buenas enseñanzas y pláticas que hemos tenido, siempre estaré agradecido con dios por que sean parte de mi familia.

A ti Paola, te agradezco por siempre estar ahí, eres una excelente persona, nunca dudes de eso, desde que éramos niños siempre lo supe.

A usted Juanito, me hubiera gustado que leyera esto en persona, ya que siempre me dio ánimos y buenos consejos de todo tipo, esté donde esté ¡gracias!. Sra. Lulú a usted le debo un agradecimiento especial ya que siempre ha estado conmigo, en las buenas y en las malas y eso no se paga con nada. También le agradezco a la Sra. Guadalupe Durán, que siempre tuvo palabras alentadoras que me sirvieron demasiado en mi día a día. Joel tú sabes lo importante que eres y recuerda que estaré contigo till the sky falls down.

A los amigos de la familia, mis padrinos Juan Carlos y Consuelo, gracias por siempre abrirnos las puertas de su casa y todos los consejos que me han dado. A Lorena, Gustavo, Erick y Monse, ustedes en un tiempo relativamente corto, se han convertido en amigos que deseo siempre estén presentes, muchas gracias por el apoyo.

José ¿Quién iba a decir que aquella persona con la que conversé el último día de prepa iba a ser uno de mis mejores amigos en la universidad? A ti te agradezco por ser mi amigo y por todas las locuras que me acompañaste a hacer. Deseo de todo corazón que sigamos así toda la vida.

Yezz muy bien sabes que eres mi mejor amiga, contigo he compartido momentos de toda clase, desde aquellos en los que nos reíamos hasta que nos doliera el estómago, hasta otros donde lloraba en tu hombro, gracias por siempre estar ahí y deseo que siempre sea así.

Ana (mi cuñis) siempre estuviste ahí cuando te necesité, siempre me escuchaste y apoyaste en todo, agradezco las risas, las historias y las anécdotas que compartimos.

Javier, Sud, Itzel, Monse, Fanny, Caz, Wilson, Ricardo, Rocío e Immani, quiero agradecerles por toda la confianza y enseñanzas que me dieron, no cambiaría nada de ello, sin ustedes, todo hubiera sido muy diferente, los quiero como no tienen una idea, jamás olvidaré los chistes, las bromas, la música y los lugares.

Licenciada Maricarmen nos hicimos amigos de una forma algo peculiar, hoy en día me siento afortunado por eso, te agradezco por la confianza, tus consejos y sobre todo por ser tú, porque entre ser y no ser...

Augusto, eres mi mejor amigo de la prepa y quiero decirte de la forma más sincera que conozco, que valoro todo lo que has compartido conmigo, gracias por la confianza, la ayuda y las risas, junto con las molestias que te he provocado jaja (El psy congroo).

Gracias a todos mis amigos y amigas que, aunque no se encuentran sus nombres aquí, son igual de especiales, puesto que mi vida no sería igual sin ustedes.

Tabla de contenido.

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes.....	4
3.1 Enfermedad de Chagas.....	4
3.2 Mecanismos o formas de transmisión.....	5
3.3 Epidemiología mundial.....	5
3.3.1 Epidemiología en México.....	6
3.4 Triatomos principales en México.....	7
3.5 Formas morfológicas.....	8
3.6 Ciclo de vida de <i>Trypanosoma cruzi</i>	10
3.7 Padecimiento.....	12
3.7.1 Síntomas en la fase aguda.....	12
3.7.2 Manifestaciones en la fase Crónica.....	13
3.7.3 Reactivación y favorecimiento de <i>Trypanosoma cruzi</i>	15
3.8 Diagnóstico.....	16
3.9 Quimioterapias actuales.....	16
3.10 Blanco terapéutico.....	17
3.10.1 Tripanotión.....	17
3.10.2 Biosíntesis y metabolismo de tripanotión.....	19
3.10.3 Tripanotión reductasa.....	20
3.10.4 Inhibidores de Tripanotión reductasa.....	21
3.10.5 Inhibición enzimática.....	24
3.10.6 Azoles.....	25
3.10.7 Imidazol.....	27
3.11 Química Computacional.....	28
3.11.1 Métodos de la Química Computacional.....	28
3.12 Descriptores de reactividad química.....	33
3.12.1 Afinidad electrónica.....	33
3.12.2 Potencial de ionización.....	33
3.12.3 Dureza química.....	33

3.12.4	Potencial químico.....	34
3.12.5	Índice de electrofilia.....	34
3.12.6	Índice de aromaticidad.....	35
3.12.7	Cargas atómicas.....	36
3.13	Acoplamiento molecular.....	36
3.14	Reglas de Lipinski.....	37
4.	Planteamiento del problema y pregunta de investigación.	39
5.	Hipótesis.	40
6.	Objetivo general.	40
6.1	Objetivos Particulares.....	40
7.	Materiales y métodos.	41
7.1	Diseño de estudio.....	41
7.2	Universo (población o muestra).....	41
7.3	Variables.....	41
7.4	Técnicas o instrumentos.....	41
7.5	Metodología.....	42
7.6	Análisis estadísticos.....	42
8.	Resultados y discusión.	43
8.1	Propiedades toxicológicas y moleculares.....	45
8.2	Optimización de la geometría de las moléculas propuestas y sus conformeros.....	45
8.3	Acoplamiento molecular.....	49
8.4	Parámetros geométricos.....	54
8.5	Descriptores de reactividad química.....	56
8.5.1	Potencial de ionización (PI).....	57
8.5.2	Dureza química (η).....	57
8.5.3	Índice de electrofilia (ω).....	58
8.5.4	Potencial químico (μ).....	59
8.5.5	Índice de aromaticidad.....	60
8.5.6	Cargas atómicas.....	61
8.7	Orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO.....	62
9.	Resumen de resultados	65
10.	Conclusiones.	67
11.	Perspectivas.	68

12.	Glosario	69
13.	Bibliografía.	70
14.	Apéndices.	78

Índice de figuras

Figura 1. Distribución mundial de casos de Enfermedad de Chagas (imagen modificada) ¹	6
Figura 2. Distribución nacional de casos de Enfermedad de Chagas.....	7
Figura 3. Epimastigote de <i>Trypanosoma cruzi</i> ¹⁸	9
Figura 4. Tripomastigote de <i>Trypanosoma cruzi</i> ¹⁸	9
Figura 5. Amastigote de <i>Trypanosoma cruzi</i> ¹⁸	10
Figura 6. Ciclo de vida de <i>Trypanosoma cruzi</i> ¹⁷	11
Figura 7. Signo de Romana ²²	13
Figura 8: Radiografía de tórax con presencia de miocardiopatía dilatada ²⁰	14
Figura 9: Megaesófago (lado izquierdo) Megacolon (lado derecho) provocado por <i>Trypanosoma cruzi</i> ²⁰	15
Figura.10: Estructura de tripanotión ³²	18
Figura 11: Reducción de tripanotión	18
Figura 12. Oxidación de tripanotión	19
Figura 13: Biosíntesis de tripanotión (imagen modificada) ³¹	20
Figura 14: Mecanismo de acción de Tripanotión reductasa.....	21
Figura 15: Estructura de Tioridazina.....	21
Figura 16: Estructura de Clomipramina	22
Figura 17. Derivado de poliamina.....	23
Figura 18. Derivado de arilos beta-aminocarbonílicos	23
Figura 19. Diferentes tipos de azoles.	25
Figura 20. Representación de orbitales moleculares de un azol en posición 1,2 y 1,3	26
Figura 21. Estructura del imidazol.	27
Figura 22. Propiedad anfótera del imidazol ³⁹	27
Figura 23. Cimetidina.....	28
Figura 24. Metronidazol.....	28
Figura 25. Estructura genérica del nitroimidazol.	43
Figura 26 A. Moléculas y sus confórmeros optimizados a nivel de M06-2X/6-311+G(d,p).....	47
Figura 27A. Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.	50

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de principales triatominos en la República Mexicana y padecimientos ocasionados. ¹⁴	8
Tabla 2. Conjuntos base más empleados ⁴⁸	32
Tabla 3. Moléculas derivadas de nitroimidazol.....	44
Tabla 4. Propiedades toxicológicas* y moleculares**.....	45
Tabla 5. Energía total de optimización de Moléculas optimizadas a nivel de M06-2X/6-311+G(d,p)	46
Tabla 6. Resultados de acoplamiento molecular	49
Tabla 7. Parámetros geométricos de derivados de nitroimidazol a nivel de M06-2x/ 6-311+G(d,p)	54
Tabla 8. Descriptores de reactividad química de moléculas seleccionadas a nivel de M06-2X/6-311++G(2df,2p)	56
Tabla 9. Cargas atómicas de derivados de nitroimidazol a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p)* ..	61
Tabla 10. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO a nivel de teoría M06-2X/6-311+G (d,p), y en fase acuosa.....	63

Índice de gráficas

Gráfica 1. Perfil epidemiológico de Enfermedad de Chagas en México 2000 – 2017 ³	6
Gráfica 2. Potencial de ionización de moléculas seleccionadas a nivel de M062x/6311++G(2df,2p)	57
Gráfica 3. Dureza química (η) de moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p)	58
Gráfica 4. Índice de electrofilia (ω) de moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p)	59
Gráfica 5. Potencial químico (μ) de moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p)	60
Gráfica 6. Índice de aromaticidad de moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p)	61

Siglas y abreviaturas.

BZL: Benznidazol

DFT: Teoría de Funcionales de la Densidad

HOMO: Orbital molecular frontera ocupado de mayor energía

HOMO-1: Orbital molecular frontera ocupado de mayor energía del siguiente nivel

LUMO: Orbital molecular frontera desocupado de menor energía

MEP: Potencial Electrostático Molecular

OMS: Organización mundial de la salud

pKa: Logaritmo negativo de la constante de acidez

TR: Tripanotión reductasa

T.cruzi: Trypanosoma cruzi

1. Resumen.

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, es una de las enfermedades tropicales olvidadas más importantes, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). El tratamiento recomendado por la Secretaría de Salud consta de 2 medicamentos: nifutimox y benznidazol; sin embargo, dichos fármacos sólo son eficaces al inicio de la enfermedad y presentan reacciones adversas tras su administración, debido a la presencia del grupo nitro y a la formación de radicales libres. Por tales motivos, el objetivo de esta tesis fue caracterizar y evaluar, a través de métodos computacionales, la estructura electrónica, las propiedades fisicoquímicas y sus interacciones intermoleculares de moléculas derivadas de nitroimidazol, como inhibidoras de Tripanotión reductasa en *T.cruzi*. La predicción de la toxicidad y propiedades farmacocinéticas, mostraron que las moléculas analizadas no poseen características toxicológicas y pueden ser administradas por vía oral, de acuerdo con las reglas de Lipinski. Los resultados del acoplamiento molecular permitieron la selección de las 12 mejores moléculas, de acuerdo con sus energías de interacción. Los puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas presentes en el complejo nitroimidazol-enzima se localizaron principalmente en los aminoácidos: Glu19, Ile339, Leu18, Ser15, Trp22 y Tyr111, con uno de los átomos de oxígeno del grupo nitro y el átomo de nitrógeno del aminoetil. Los resultados de los descriptores químico-cuánticos sugieren que M4_cf1 y M1_cf7 son las moléculas con mayor estabilidad, acidez y reactividad química. De acuerdo con los resultados del acoplamiento molecular y evaluación de su estructura electrónica, se sugiere que dichas moléculas podrían ser inhibidoras de la Tripanotión reductasa en *Trypanosoma cruzi*.

2. Introducción.

La enfermedad de Chagas es una parasitosis ocasionada por el protozooario *Trypanosoma cruzi*. De acuerdo con la OMS, es una de las enfermedades tropicales olvidadas más importantes en los últimos años, debido a que existen aproximadamente entre 6 y 7 millones de casos reportados en el mundo, donde el 30% de la población infectada tiene la posibilidad de contraer complicaciones como una cardiomiopatía, que puede resultar ser mortal¹.

La principal forma de transmisión ocurre mediante el contacto de las heces de los insectos triatóminos infectadas con parásito *T.cruzi*, sin embargo, existen otros mecanismos de transmisión, como el consumo de alimentos contaminados, la transmisión congénita o por transfusiones de sangre contaminada. Este último mecanismo de transmisión implica un riesgo adicional, ya que permite que el *T.cruzi* pueda desarrollarse en zonas que no son endémicas¹⁻².

Actualmente, la Secretaría de Salud recomienda tratar la enfermedad de Chagas con dos fármacos que han servido de tratamiento por más de 50 años, los cuales son Nifurtimox y Benznidazol, no obstante, su efecto depende de la fase en la que fueron administrados, y en tratamientos crónicos, ocasionan daños colaterales severos, por lo tanto, es imperante la necesidad de encontrar nuevos fármacos que sean efectivos contra dicha enfermedad³.

Para tratar de manera efectiva la tripanosomiasis americana se han investigado diferentes blancos terapéuticos, como la inhibición de la Tripanotión reductasa. Algunas de las moléculas que pueden inhibir esta enzima son: las fenotiazinas, quinazolininas, derivados de nitrobenzeno y algunos péptidos análogos⁴; sin embargo, debido a la necesidad de encontrar un tratamiento efectivo contra la enfermedad de Chagas, en este trabajo de tesis se tiene como

objetivo evaluar a través de métodos computacionales, la estructura electrónica, propiedades fisicoquímicas e interacciones intermoleculares de moléculas derivadas de nitroimidazol, como inhibidoras de Tripanotión reductasa en *Trypanosma cruzi*.

3. Antecedentes.

3.1 Enfermedad de Chagas.

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana es una de las enfermedades tropicales olvidadas más importantes, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. Dicha enfermedad es causada por el parásito protozooario *Trypanosoma cruzi*, la cual, se transmite a los humanos, animales domésticos y otros mamíferos, en primera instancia, cuando el triatomino infectado por el parásito que pica la piel y al mismo tiempo defeca; posteriormente, las heces llegan al sitio de la picadura por alguna acción mecánica del mamífero y se inocula la herida. Esta transmisión, no es la única forma de contagio de dicho parásito, ya que puede adquirirse a través por distintos mecanismos⁵⁻⁶.

La enfermedad de Chagas es endémica de América Latina, no obstante, se han reportado casos en los países de América del Norte, de Europa y en algunas áreas del pacífico occidental⁷; la posible razón de ello es el aumento de la migración internacional y las formas de transmisión no vectoriales, por ejemplo, el trasplante de órganos⁸.

Dicha enfermedad puede desarrollarse en dos etapas principales y un periodo intermedio de latencia, en el cual, existe una posibilidad de que no se presenten síntomas, sin embargo, aproximadamente el 27% de las personas infectadas, desarrollan lesiones cardíacas, y hasta un 10% padecen alteraciones digestivas, neurológicas o combinadas, que pueden requerir un tratamiento específico^{1,9}.

3.2 Mecanismos o formas de transmisión.

En América Latina, el parásito *T.cruzi* se transmite principalmente por contacto con las heces u orina infectadas de insectos triatóminos que se alimentan de sangre; estas heces, para poder infectar al hospedero, deben de tener contacto con sangre de una herida expuesta^{1,5}.

Otros mecanismos de transmisión pueden ser los siguientes:

- Consumo de alimentos contaminados: La mayoría de las transmisiones se han asociado al consumo de bebidas preparadas a base de frutas u otros vegetales contaminados con las heces de triatominos o secreciones de mamíferos infectados.
- Transmisión de la madre infectada a su hijo durante el embarazo o el parto.
- Accidentes de laboratorio ocasionados por el trabajo con triatominos o mamíferos infectados y cultivos parasitarios.
- Transfusión de sangre infectada: Implica un riesgo de consideración, puesto que puede extenderse el *T.cruzi* a zonas lejanas de las áreas endémicas, debido a ello, los bancos de sangre tratan de mantener bajo control esta situación¹⁻².

3.3 Epidemiología mundial.

Se calcula que en el mundo hay aproximadamente entre 6 y 7 millones de personas infectadas por *T.cruzi*, la mayoría de ellas en América Latina como se muestra en la Figura 1¹.



Figura 1. Distribución mundial de casos de Enfermedad de Chagas (imagen modificada)¹.

Hasta un 30% de los enfermos crónicos presentan alteraciones cardíacas y aproximadamente un 10% padecen cambios digestivos, neurológicos o incluso ambos. Todas estas manifestaciones pueden requerir un tratamiento específico¹.

3.3.1 Epidemiología en México.

Dentro de América Latina, México es uno de los países con mayor incidencia y prevalencia de la Enfermedad de Chagas. A partir del año 2008, se han reportado más de 500 casos anuales, llegando en el 2017 a 864, como se muestra en la Gráfica 1³.



Gráfica 1. Perfil epidemiológico de Enfermedad de Chagas en México 2000 – 2017³

Según el boletín epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información, en el año 2018 se reportaron 834 casos; en el 2019, se reportaron 892; y en el 2020, se encontraron 390 casos. Los estados con más infectados fueron: Veracruz, Quintana Roo, Jalisco, Yucatán, Nuevo León, Guanajuato y Oaxaca¹⁰, como se muestra en la Figura 2.

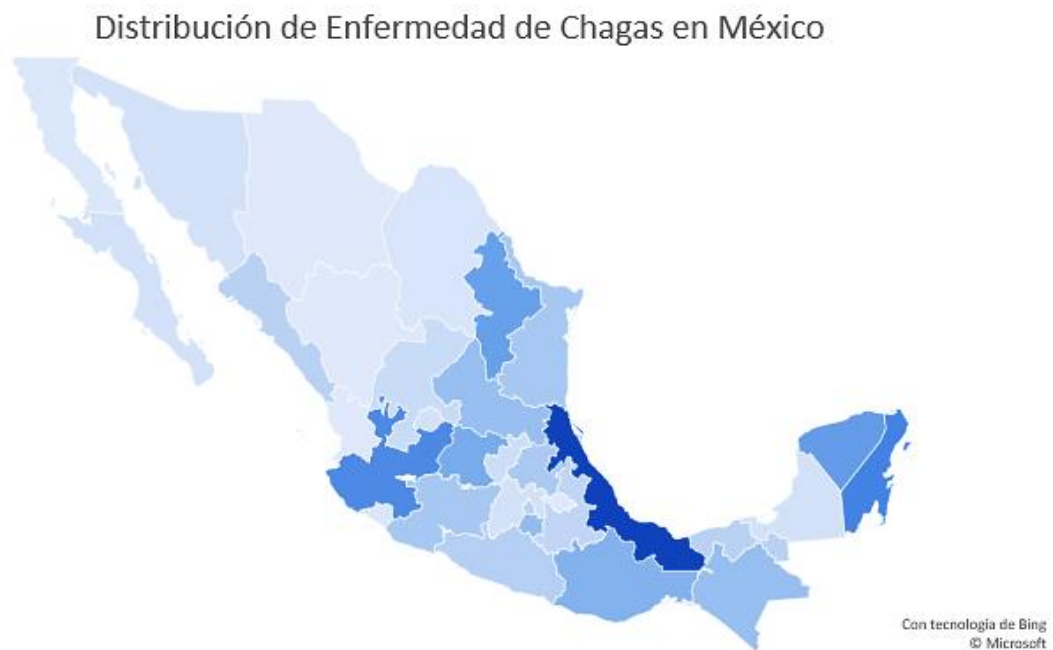


Figura 2. Distribución nacional de casos de Enfermedad de Chagas.

3.4 Triatominos principales en México.

Los triatominos son insectos que pertenecen al orden *Hemíptera*, de la cual en el suborden *Heteróptera* se encuentran las familias *Reduviidae* y la subfamilia *Triatominae*, esta última, es la única hematófaga que funge como vector y reservorio del *Trypanosoma cruzi*¹¹. En el mundo se han descubierto 141 especies de triatominos y 125 son exclusivas de América Latina, de las cuales, 32 especies se ubican en México, distribuidas de la siguiente manera:

19 pertenecen al género *Triatoma*, 6 al género *Meccus*, 2 especies al género *Panstrongylus*, y una especie de cada uno de los siguientes géneros: *Belminus*, *Dipetalogaster*, *Eratyrus*, *Patriatoma* y *Rhodnius*¹²⁻¹³.

El *Triatoma barberi* y *Triatoma dimidiata*, son los dos triatomos intradomiciliarios más importantes en México y están localizados en diferentes estados de la República Mexicana^{5,14}, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de principales triatomos en la República Mexicana y padecimientos ocasionados.¹⁴

Triatomo	Principales padecimientos ocasionados	Estados de la República Mexicana
<i>Triatoma Barberi</i>	Presencia de miocardiopatías y megas (dilataciones) de órganos del tracto digestivo	Colima, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Tlaxcala y Veracruz
<i>Triatoma dimidiata</i>	Asociada con cardiopatías	Campeche, Colima, Chiapas, Estado de México, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, San Luis Potosí, Tabasco, Veracruz y Yucatán

3.5 Formas morfológicas.

Las formas morfológicas de los tripanosomátidos son: epimastigote, tripomastigote y amastigote.

El epimastigote es una de las dos formas morfológicas replicativas del *T.cruzi*, puede ser encontrado en el tubo digestivo del insecto vector y en cultivo axénico. Su estructura presenta forma elongada, con cinetoplasto semejante a una barra o bastón, localizado en la región anterior del núcleo⁶. El flagelo proviene de la parte central del parásito¹⁵⁻¹⁷ como se puede observar en la Figura 3.



Figura 3. Epimastigote de *Trypanosoma cruzi*¹⁸.

El tripomastogite es la forma infectiva y la única forma morfológica que no es replicativa, puede ser localizado en el vector, en la sangre, en el espacio intercelular de hospedadores vertebrados, también en glándulas anales de mamíferos del género *Didelphis* y en cultivos de células infectadas. En su morfología, mide aproximadamente entre 12 - 30 μm , cuenta con un flagelo que emerge a lo largo del cuerpo del parásito, y que se encuentra libre en la parte posterior, su cinetoplasto y su núcleo central son muy grandes^{6,16-17} como se puede observar en la Figura 4.

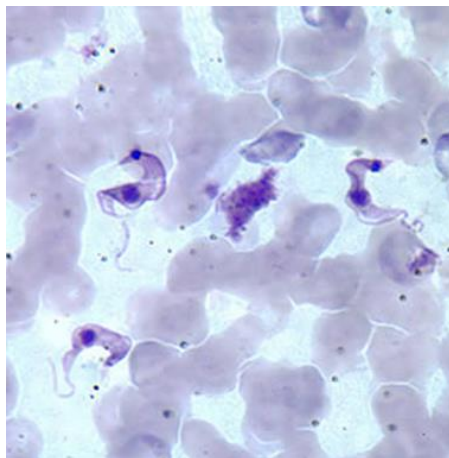


Figura 4. Tripomastigote de *Trypanosoma cruzi*¹⁸.

El amastigote es una de las dos formas replicativas de *T.cruzi*. En la Figura 5, se puede observar que tiene una morfología en forma redondeada, con cinetoplasto en forma de barra o bastón en la región anterior del núcleo, y posee un flagelo corto. Mide entre 1.5 - 4.0 μm y puede ser encontrada en el interior de las células de hospedadores infectados, así como en cultivo axénico^{6,16-17}.

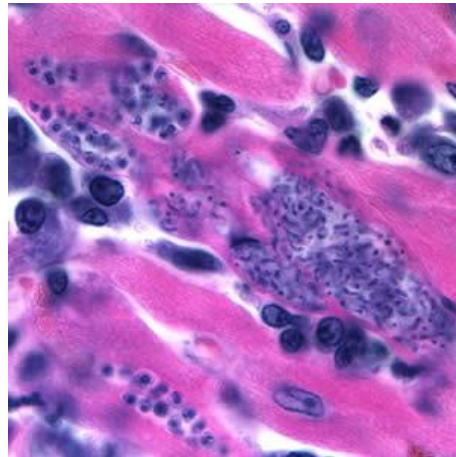


Figura 5. Amastigote de *Trypanosoma cruzi*¹⁸.

3.6 Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*.

El parásito *T.cruzi* alterna su ciclo de vida en hospederos vertebrados y hospederos invertebrados como se observa en la Figura 6. Dentro de los hospederos vertebrados se encuentra el hombre y mamíferos pertenecientes a las órdenes de Marsupialia, Chiroptera, Rodentia, Edentata, Carnivora y Primata. Dentro de los hospederos invertebrados se encuentran insectos hematófagos de la subfamilia Triatominae⁶.

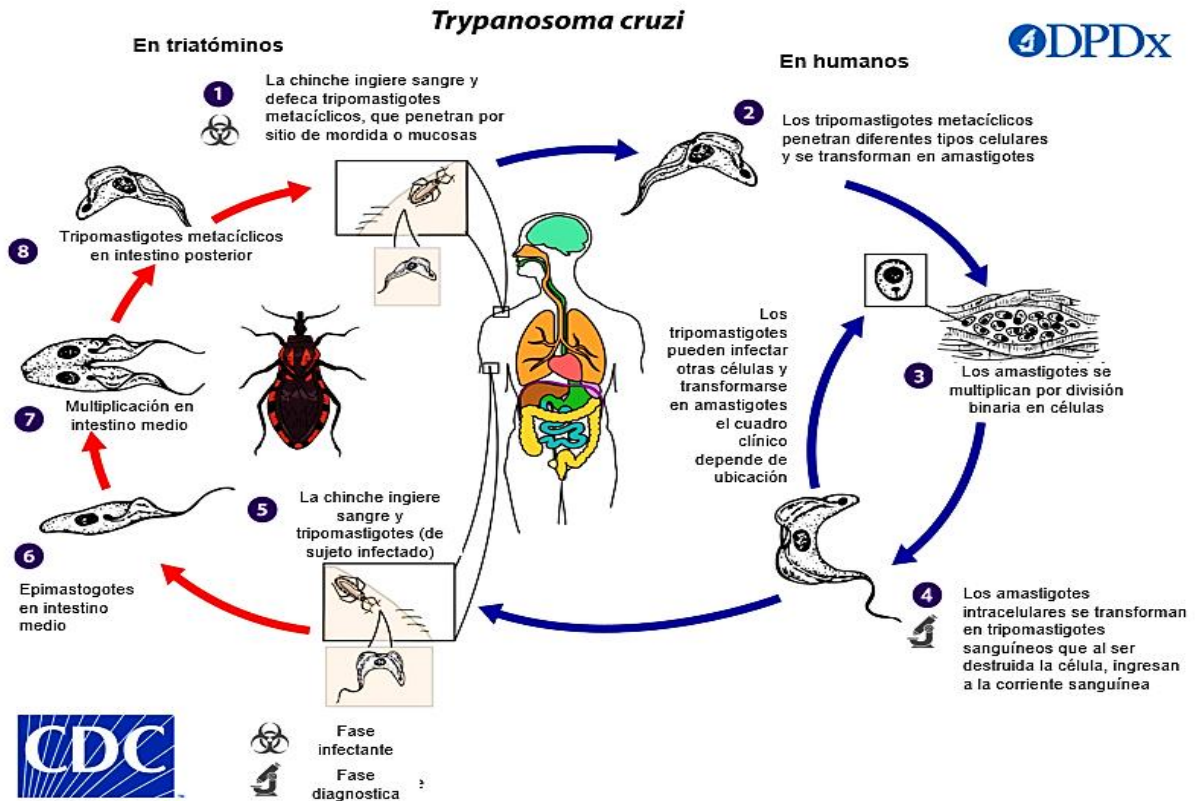


Figura 6. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*¹⁷.

El ciclo de vida de *T. cruzi* tiene su comienzo cuando el triatómino infectado pica y defeca al hospedero al mismo tiempo, posteriormente, mediante una acción mecánica, se llevan las heces infectadas con *T. cruzi* al sitio de picadura e inoculan la herida con tripomastigotes. Estos últimos, llegan a las células más cercanas y se diferencian a amastigotes intracelulares. Después los amastigotes se comienzan a replicar dentro de la célula por fisión binaria, hasta que se diferencian en tripomastigotes, lisan la célula y se liberan al torrente sanguíneo. El triatómino no infectado, ingiere a los tripomastigotes sanguíneos que se encuentran en el hospedero circulando por la sangre; estos tripomastigotes, se alojan en el intestino medio del insecto, donde se diferencian en epimastigotes. Una vez dada esta diferenciación, se comienzan a multiplicar por fisión binaria y se adhieren a las membranas peri-microviliares

de las células intestinales, para diferenciarse en tripomastigotes metacíclicos mediante metaciclogénesis. Por último, el triatoma ya infectado, pica a un nuevo hospedero y comienza de nuevo el ciclo¹⁹.

3.7 Padecimiento.

El curso de la enfermedad de Chagas está dividido en 2 fases, la fase aguda y la fase crónica (esta última se subdivide en crónica sintomática y crónica asintomática)^{8,20}.

3.7.1 Síntomas en la fase aguda.

La fase aguda tiene un periodo de incubación de 4 a 14 días a partir del día en el que se dio la inoculación de los parásitos, y dura aproximadamente entre 2 y 4 meses. Su principal característica es que, en la gran mayoría de los casos, es asintomática²¹.

El signo de Romaña es una inflamación que puede observarse cerca del ojo, provocada por la entrada de *T.cruzi* al cuerpo humano, tiene cierta probabilidad de provocar conjuntivitis y edema palpebral unilateral, como se muestra en la Figura 7. El sitio de entrada del parásito se conoce como chagoma de inoculación y provoca una lesión nodular subcutánea al ojo^{9,14}. Posteriormente, cuando se muestra una infección ya generalizada, se encuentran alteraciones en un electrocardiograma y una linfocitosis en una biometría hemática, además, ocurren conjuntamente fiebre, taquicardia no relacionada con el grado de hipertermia, linfadenopatía, esplenomegalia leve y edema²²⁻²³.



Figura 7. Signo de Romaña²².

La fase congénita aguda regularmente se presenta de una forma asintomática, sin embargo, cuando es sintomática, se puede llegar a presentar hepatoesplenomegalia, ictericia, hemorragias cutáneas y signos neurológicos, especialmente en niños recién nacidos²¹⁻²². Cabe mencionar que la fase aguda en niños sin tratamiento, tienen una probabilidad de morir de un 5-10%, debido a que se desarrolla una encefalomiелitis o insuficiencia cardiaca grave, y rara vez muerte súbita²².

3.7.2 Manifestaciones en la fase Crónica.

La fase crónica se subdivide en dos, la primera es la forma inicial o denominada indeterminada, en la cual no hay presencia de sintomatología, y el parásito no es detectable por métodos directos (como un frotis sanguíneo), debido a que se encuentra dentro de una

célula en forma de amastigote⁹; sin embargo, se han ejecutado biopsias endomiocárdicas en pacientes, donde el 60% revelan lesiones focales, y no se sabe aún si son provocadas por la sintomatología presente en la fase aguda, o es un estado en equilibrio parásito-hospedero, que tiene como resultado fibrosis generalizada²⁴. La duración de esta fase puede ser de toda la vida en la mayoría de las personas infectadas, sin embargo, después de 15 a 20 años, un 30 a 40% de pacientes, pueden presentar la fase crónica sintomática²².

La fase crónica sintomática tiene como manifestación más severa y frecuente la Cardiopatía Chagásica Crónica (CCC), caracterizada por diferentes anomalías en el sistema de conducción, acompañado por extrasístoles ventriculares, bradicardia, taquicardia, tromboembolismo y cardiomiopatía dilatada con falla congestiva⁸, además, se observa fibrosis, necrosis, vasculopatía, miocarditis difusa y aneurisma ventricular, el cual es una característica patognomónica de dicha fase²⁴. Todo esto indica una miocardiopatía dilatada como se muestra en la Figura 8, y puede llegar a provocar una muerte súbita entre el 55 y 65% de las personas que presentan esta fase^{14,20}.



Figura 8: Radiografía de tórax con presencia de miocardiopatía dilatada²⁰.

Otras alteraciones que son menos frecuentes tienen lugar en el sistema digestivo, dentro de los desórdenes más comunes son: disfagia, acalasia del cardias y pérdida de peso. En menor número se pueden presentar mega síndromes, los cuales afectan a estómago, duodeno, vesícula biliar, uréteres, vesícula, útero y bronquios^{14,20}, como se puede apreciar en la Figura 9.

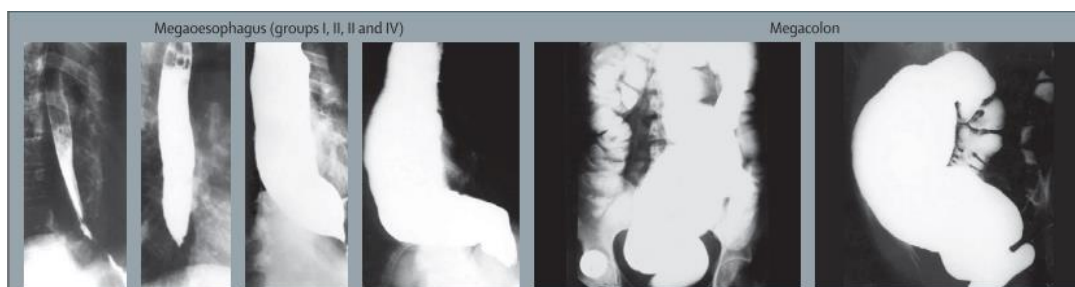


Figura 9: Megaesófago (lado izquierdo) Megacolon (lado derecho) provocado por *Trypanosoma cruzi*²⁰

3.7.3 Reactivación y favorecimiento de *Trypanosoma cruzi*.

La reactivación se puede definir como la presencia de sintomatología clínica y/o detección de *T.cruzi* por el examen microscópico de la sangre periférica o del líquido cefalorraquídeo, donde el *T.cruzi* invade al sistema nervioso central durante una primera infección aguda²⁵.

Para poder reactivar la enfermedad de Chagas, solo es necesario tener interacción con sustancias que provocan inmunodepresión, ya que esto favorece la proliferación de parásitos, así como a la aparición de lesiones necróticas o tumorales en el cerebro, propiciando el desarrollo de una meningoencefalitis, además, se da la intensificación de la miocarditis. Por consiguiente, las personas que son portadores de VIH o alguna enfermedad que produzca

inmunosupresión, presentan el aumento de la parasitemia, en comparación con una persona que es inmunocompetente²⁵. Otra vía donde se puede dar la reactivación, es el trasplante de órganos contaminados de *T.cruzi*²⁴⁻²⁵.

3.8 Diagnóstico.

El diagnóstico de *T.cruzi* se puede realizar mediante métodos parasitológicos directos como lo son las técnicas de gota gruesa, gota fresca, método de concentración de Strout, método de concentración Micro-Strout, hemocultivo y xenodiagnóstico. Con estas técnicas se puede observar la forma circulante del parásito, es decir, la fase aguda de la enfermedad de Chagas; sin embargo, cuando se encuentra el padecimiento en la forma crónica, la principal vía de diagnóstico son las pruebas inmunológicas, mediante la determinación de anticuerpos específicos contra antígenos de *T.cruzi*, y las principales son: Inmunofluorescencia indirecta (IFI), Hemaglutinación indirecta (HAI) y ensayos inmunoenzimáticos (ELISA); también se pueden usar otro tipo de técnicas como la inmunocromatografía y confirmatorias como Western Blot^{3,24}.

3.9 Quimioterapias actuales.

Actualmente Nifurtimox y Benznidazol son los dos medicamentos recomendados para tratar la enfermedad de Chagas⁶. Nifurtimox actúa mediante la generación de radicales libres junto con metabolitos reactivos; por otro lado, Benznidazol actúa a nivel de la cadena respiratoria de *T.cruzi*²⁶. Ambos fármacos muestran una acción tripanocida durante la fase aguda de la

enfermedad, conforme se avanza a la fase crónica sus actividades decrecen considerablemente²⁷⁻²⁸.

Algunas de las reacciones adversas y efectos secundarios que el Nifurtimox puede llegar a producir son: pérdida de peso, insomnio e irritabilidad, mediante anorexia, náusea y vómito; en el caso de Benznidazol incluye alergias, síndromes gastrointestinales y en menor medida depresión^{3-4,8}. Dado lo anterior, se han investigado diferentes moléculas para la enfermedad de Chagas por la comunidad científica.

3.10 Blanco terapéutico.

Debido a la necesidad de encontrar un tratamiento óptimo para la enfermedad de Chagas que funcione en cualquier estadio de la enfermedad, que sus efectos adversos se vean disminuidos y que además sea barato de producir, se han buscado nuevos blancos terapéuticos²⁹.

3.10.1 Tripanotión.

En la Figura 10, se muestra la estructura del tripanotión (N1, N8-bisglutacionil espermidina), que es un tiol de bajo peso molecular, constituido por dos moléculas de glutatión, unidas por un enlace covalente a la espermidina y es exclusivo de protozoos kinetoplásticos³⁰⁻³¹. Se encarga del equilibrio redox, ya que reduce varias proteínas que se ven involucradas en el metabolismo, también realiza la descomposición de oxidantes, como lo es H₂O₂, peroxinitrito, ácidos grasos e hidroperóxidos de fosfolípidos; además, reacciona con una gran variedad de electrófilos, por ejemplo, los que son generados a partir del metabolismo de Nifurtimox y Benznidazol, por lo tanto, es un importante componente del mecanismo involucrado en la desintoxicación y protección de *T.cruzi*⁴.

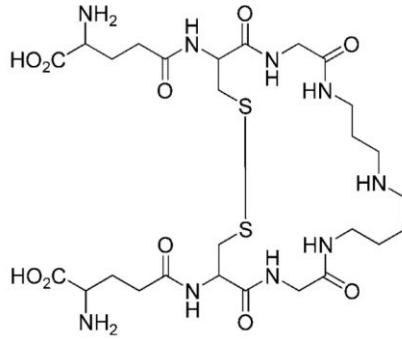


Figura.10: Estructura de tripanotión³²

En la Figura 11 se puede observar la reacción que realiza tripanotión, para cambiar desde su estado oxidado $T(S)_2$ a su forma reducida $T(SH)_2$ en presencia de $NADPH^4$.

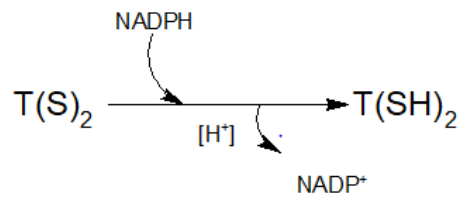


Figura 11: Reducción de tripanotión

En la Figura 12, el tripanotión reducido sufre un intercambio de tiol-sulfuro con glutatión disulfuro (GSSG), por lo que se vuelve a formar el tripanotión en su forma oxidada y 2 moléculas de glutatión (GSH)⁴.

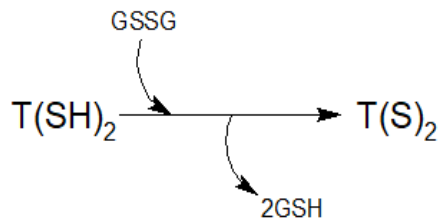


Figura 12. Oxidación de tripanotión

3.10.2 Biosíntesis y metabolismo de tripanotión.

La biosíntesis del tripanotión involucra a su vez la síntesis de sus precursores que son glutatión (GSH) y espermidina. En un inicio, se une una cadena de L-glutamato con una cadena de L-cisteína, mediante la enzima γ -glutamilcisteína sintetasa (CGS) y ATP, para dar como resultado la cadena de γ - glutamilcisteína. Esta última molécula, junto con la enzima glutatión sintetasa, reacciona con glicina y ATP para formar el glutatión^{4,31}. Por otro lado, la espermidina es obtenida de la putrescina por medio de la enzima espermidin-sintetasa⁴. Una vez obtenidos el glutatión y la espermidina interactúan siendo catalizados por una enzima llamada tripanotión sintetasa y ATP, que junto con otra molécula de glutatión se forma finalmente el tripanotión, toda esta síntesis se esquematiza en la Figura 13^{4,31}.

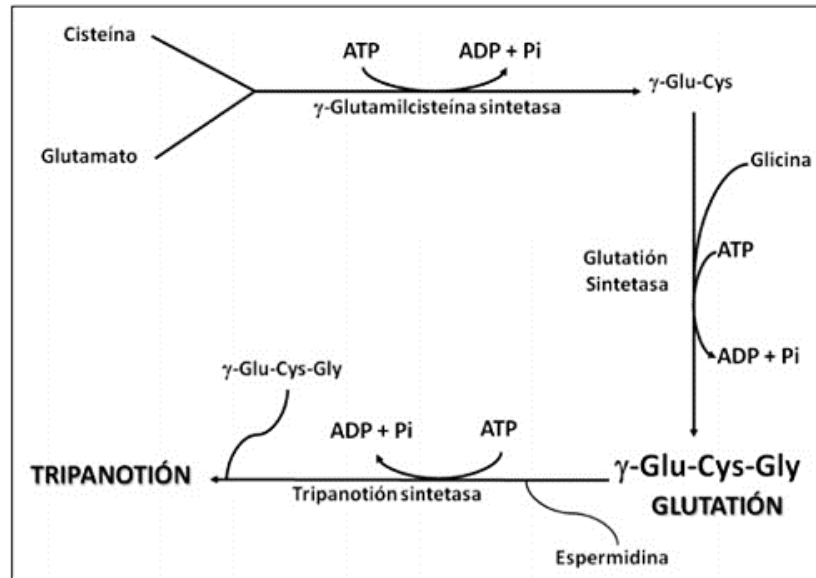


Figura 13: Biosíntesis de tripanotión (imagen modificada)³¹.

A partir de que tripanotión ha sido sintetizado, puede participar en varios procesos redox, en los cuales, se ven involucradas algunas oxidoreductasas como: Tripanotión reductasa (TR), Tryparedozin (TXN) y tryparedoxin peroxidasa (TXNPx)⁴.

3.10.3 Tripanotión reductasa.

Estructuralmente la Tripanotión reductasa es una flavoenzima dependiente de NADPH, que reduce al tripanotión disulfuro T(S)₂, a la forma ditiólica T(SH)₂, llamado tripanotión, que es quien regula el entorno reductor celular mediante la recolección de radicales libres, un efecto que protege al parásito del estrés oxidativo³³.

La estructura tridimensional de la Tripanotión reductasa se ha podido identificar en forma libre, y en complejo con el sustrato NADPH, FAD, N1-glutationilespermidina disulfuro, tripanotión, y también con el inhibidor competitivo mepacrina³³.

El mecanismo de acción del Tripanotión reductasa es el que se muestra en la Figura 14.

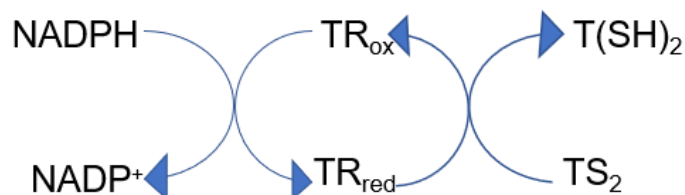


Figura 14: Mecanismo de acción de Tripanotión reductasa

3.10.4 Inhibidores de Tripanotión reductasa.

El Tripanotión reductasa, tiene una gran especificidad por su sustrato, en consecuencia, varias moléculas se han explorado como su inhibidor, tales como las fenotiazinas, quinazolininas, benzimidazoles, derivados de nitrobenzeno, poliaminas y péptidos análogos⁴. Un ejemplo de fenotiazina es la tioridazina, mostrada en la Figura 15, la cual, en un estudio realizado por Paglani-Oliva et al. presentó 100% de inhibición de Tripanotión reductasa a una concentración de 0.5 μ M, causando una interrupción de mitocondriales y cinetoplastos en tripomastigotes *in vitro*, además causó la condensación de orgánulos en la membrana plasmática de epimastigotes³⁴.

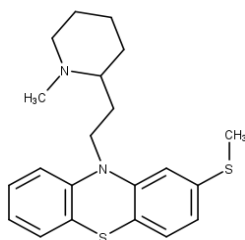


Figura 15: Estructura de Tioridazina.

La clomipramina cuya estructura es la Figura 16, es uno de los inhibidores del Tripanotión reductasa contra *T. cruzi* que Rivarola y colaboradores utilizaron un estudio *in vivo* en ratones, con una dosis vía intraperitoneal de 5 mg/kg/día, demostrando que es efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Chagas sin importar la fase en la que se encuentre dicha enfermedad. El modo en el que interacciona este fármaco es mediante la competencia por Tripanotión reductasa⁴.

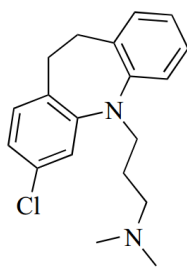


Figura 16: Estructura de Clomipramina

Se ha reportado que los derivados de poliaminas intervienen en la síntesis de espermidina, y como consecuencia, evitan la síntesis de tripanotión. Zhili Li y colaboradores utilizaron este tipo de compuestos, y sintetizaron diferentes derivados de espermidina y espermina para saber si eran efectivos. La molécula que se observa en la Figura 17 fue la que tuvo mayor inhibición del Tripanotión reductasa debido a la inhibición de la síntesis de la espermidina^{33,35}.

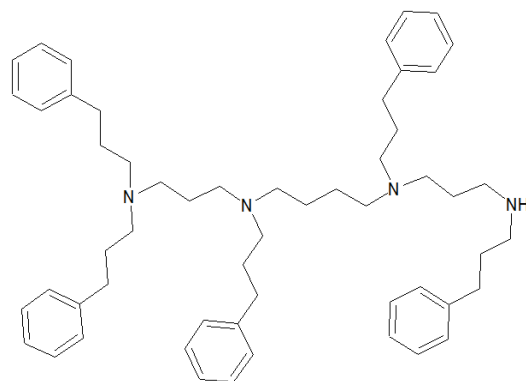


Figura 17. Derivado de poliamina.
 (N1-(3-(bis(3-fenilpropil) amino)propil)-N1,N4-bis(3-fenilpropil)-N4-(3-((3-fenilpropil)amino)propil)butano-1,4-diamina)

Los Derivados de arilos β -aminocarbonílicos y los carbonilos α , β insaturados, presentan alta selectividad para el Tripanotión reductasa sobre el glutatión reductasa, según el artículo de Bernardes, en el que se realizó acoplamiento molecular y se determinó que la mejor molécula de su estudio es la que se muestra en la Figura 18. La razón por la que creen que tuvieron esos resultados, es debido a que la cadena lateral del grupo α -carbonil dimetilamino era comparable con otros inhibidores tricíclicos de Tripanotión reductasa. Además, formaron derivados de carbonilos α , β -insaturados formando un enlace covalente entre la enzima y el inhibidor, mediante la adición conjugada en el sitio activo Tripanotión reductasa³³.

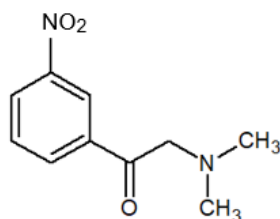


Figura 18. Derivado de arilos beta-aminocarbonílicos

3.10.5 Inhibición enzimática

La gran mayoría de las reacciones bioquímicas presentes en un organismo, son mediadas por catalizadores biológicos conocidos como enzimas, y estas se diferencian de catalizadores químicos ordinarios por poseer velocidades de reacción más elevadas, condiciones de reacción más suaves, una mayor especificidad de reacción y su capacidad de regulación³⁶. Para que una enzima lleve a cabo su actividad, es necesario que su sustrato se una en el centro activo de la enzima mediante numerosas interacciones; si se refiere a una interacción reversible, las interacciones son de tipo electrostático (como las fuerzas de Van der Waals, hidrofóbicas y puentes de hidrógeno), pero en el caso de que sean irreversibles se formaran enlaces covalentes. Dicho lo anterior, la complementariedad geométrica que existe entre la enzima con el sustrato determina el número y la dirección que se le da a estas interacciones, por lo tanto, también su especificidad y afinidad³⁷.

Los inhibidores son sustancias que reducen la actividad de una enzima mediante la afectación de la fijación del sustrato, y en la mayoría de los casos, se parecen estructuralmente al sustrato de la enzima, pero no reaccionan o reaccionan muy lento³⁶. La inhibición enzimática puede ser reversible como irreversible. En la unión irreversible, el inhibidor se une covalentemente con la enzima, lo que provoca de manera general la modificación o destrucción de uno o más grupos funcionales, y por lo tanto la enzima no se separa del inhibidor. Por otro lado, la inhibición reversible se subdivide a su vez en tres formas, la primera es la inhibición competitiva, en la cual el inhibidor ocupa el centro activo temporalmente, ocasionando que el sustrato no se pueda unir y por lo tanto la enzima no lleve a cabo su efecto; la segunda forma es la inhibición no competitiva, donde el inhibidor no se une al centro activo de la enzima, lo que provoca que la enzima se inactive y finalmente la tercera forma, llamada

inhibición acompetitiva, tiene la característica de que el inhibidor no se une al centro activo de la enzima, se acopla al complejo enzima-sustrato ya formado, para provocar que la reacción catalítica tenga menor velocidad³⁸.

El estudio de la inhibición enzimática es importante porque ayuda a conocer la naturaleza química y conformacional del centro activo, así como de los inhibidores, por lo tanto, permite estudiar el mecanismo catalítico de una enzima³⁶ e identificar residuos importantes para la catálisis, usando inhibidores específicos³⁸.

3.10.6 Azoles

Los azoles son un conjunto de heterociclos aromáticos en donde se llevó a cabo una o más sustituciones de carbonos en la estructura del furano, tiofeno o pirrol, por átomos de nitrógeno³⁹, como se muestra en la Figura 19.

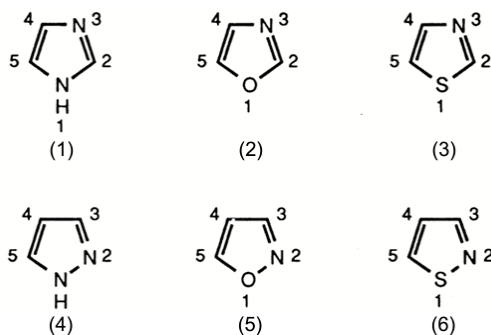


Figura 19. Diferentes tipos de azoles.

Imidazol o 1,3-diazol (1), oxazol o 1,3-oxazol (2), tiazol o 1,3-tiazol (3)
pirazol o 1,2-diazol (4), isoxazol o 1,2-oxazol (5) e isotiazol o 1,2-tiazol.

3.10.6.1 Estructura.

Estructuralmente, en los orbitales moleculares de los azoles 1,2 y 1,3 se puede apreciar que los tres carbonos y el nitrógeno del azol contribuyen con un electrón en el orbital molecular P_z ³⁹⁻⁴⁰, mientras que el segundo heteroátomo X (nitrógeno, oxígeno o azufre según sea el caso) comparte dos electrones para completar el sexteto aromático, tal y como se muestra en la Figura 20; además, el segundo par de electrones que no se relaciona con el anillo, le confiere distintas propiedades³⁹.

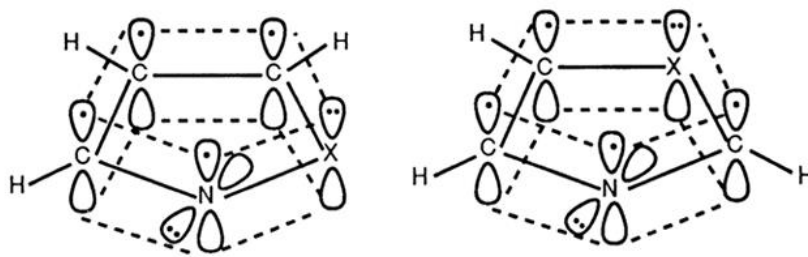


Figura 20. Representación de orbitales moleculares de un azol en posición 1,2 y 1,3³⁹.

3.10.6.2 Propiedades.

Los azoles tienen susceptibilidad de recibir ataques electrofílicos, debido al par de electrones del nitrógeno que no participa en el sexteto aromático, sin embargo, dicha propiedad se ve afectada por la presencia del segundo heteroátomo. De acuerdo con lo anterior, el orden de reactividad es el siguiente: imidazol > tiazol > oxazol, asimismo, la basicidad de los azoles tiene el mismo orden, ya que el imidazol, tiazol y oxazol cuentan con un pKa de 7.0, 2.5 y 0.8 respectivamente⁴⁰.

3.10.7 Imidazol.

El imidazol es una molécula heterocíclica que forma parte de los azoles, la cual cuenta con tres carbonos y dos nitrógenos en la posición 1, 3 del anillo, como se muestra en la Figura 21.

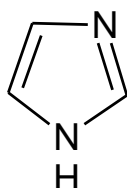


Figura 21. Estructura del imidazol.

Una de las propiedades que tiene el imidazol, es que es una molécula anfótera⁴¹, ya que se comporta como una base orgánica moderadamente fuerte ($pK_a=7.0$), además, puede actuar como ácido débil ($pK_a=14.5$)³⁹ tal y como se muestra en la Figura 22.

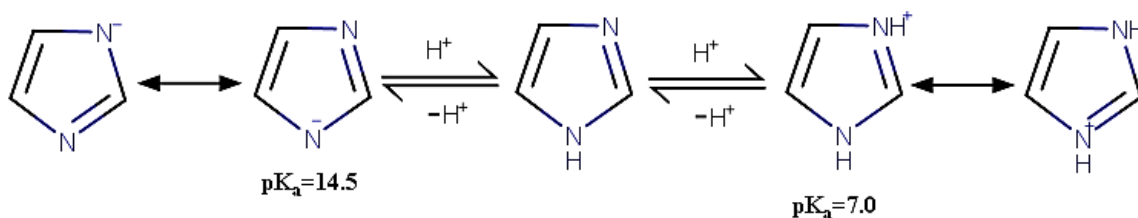


Figura 22. Propiedad anfótera del imidazol³⁹.

El núcleo imidazol tiene una gran importancia en el ámbito biológico, ya que se puede encontrar naturalmente en nuestro sistema como histamina o histidina, además, está presente en demasiados fármacos para diferentes enfermedades, por ejemplo la cimetidina mostrada en la Figura 23, que es usada en el tratamiento de la úlcera gástrica, o el metronidazol cuya

estructura está representada en la figura 24, posee actividad antibiótica y antiprotozoaria por lo que es capaz de tratar la tricomoniasis y amebiasis⁴¹.

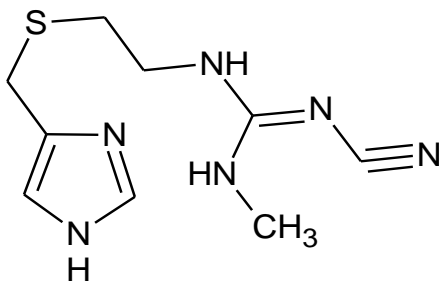


Figura 23. Cimetidina

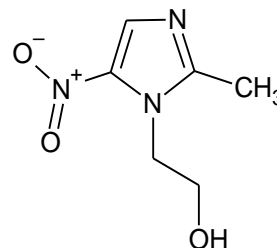


Figura 24. Metronidazol

3.11 Química Computacional

La química computacional es una rama de la química que permite predecir propiedades físicas, químicas y el comportamiento de las moléculas, mediante el uso de las computadoras. En ocasiones es normal confundirlo con el termino de química teórica, pero no es lo mismo, ya que la química teórica es aquella que está enfocada en el desarrollo de modelos que describen cualquier sistema químico independientemente de su complejidad, por otro lado, la química computacional se centra en la resolución de los modelos teóricos para probar su validez mediante la comparación con datos experimentales⁴²⁻⁴³.

3.11.1 Métodos de la Química Computacional.

Los métodos de la química computacional describen las interacciones entre átomos; estos métodos matemáticos se dividen en dos grandes ramas: la mecánica molecular y la mecánica cuántica. La mecánica molecular, al ser regida por las leyes de la física clásica, solo toma en consideración al núcleo molecular y sus electrones como una partícula única, y las interacciones que se dan con átomos no enlazados se tratan utilizando mecánica clásica, esto

trae como consecuencia que los tiempos de cómputo sean menores, y se utilicen para determinar principalmente propiedades geométricas. Por otro lado, la mecánica cuántica se fundamenta en la aproximación a la resolución de la ecuación de Schrödinger para describir la estructura electrónica de una molécula, por consiguiente, toma en consideración al núcleo molecular y los electrones para determinar la descripción de los orbitales moleculares y energías de manera análoga^{42,44}.

Los cálculos de la estructura electrónica se dividen en tres métodos, los métodos *ab initio*, los métodos semiempíricos y los de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés)⁴³⁻⁴⁴.

3.11.1.1 *Ab initio*.

El termino *ab initio*, tiene el significado “primeros principios” y se refiere a un método que resuelve de modo aproximado la ecuación de Schrödinger, donde se obtiene la función de onda electrónica del sistema de interés, a través del empleo de constantes fundamentales como la carga y la masa del electrón, la constante de Plank, etc, sin la inclusión de datos experimentales¹¹.

Hartree-Fock es uno de los tipos de cálculos *ab initio* más comunes, calcula una aproximación de campo central, que tiende a ser mayor que la energía exacta de la molécula. Para poder hacer este cálculo, se necesitan de funciones para definir orbitales, estos pueden ser de dos tipos: los STO (tipo Slater) y los GTO (tipo Gaussiano)⁴³.

3.11.1.2 Semiempíricos

El método semiempírico, está conformado con la misma estructura general de un cálculo Hartree-Fock, con la diferencia de que se omiten ciertos cálculos y para corregir estos cálculos omitidos, se parametriza el método. Si se cuenta con una curva hecha de datos con moléculas muy similares con la molécula en estudio, los datos arrojados por el cálculo semiempírico tienen mayor credibilidad, pero si no se tienen moléculas semejantes a las del estudio, entonces los resultados no son confiables. Debido a la parametrización que se hace, el gasto computacional es bajo comparado con el método *ab initio*⁴³.

3.11.1.3 Teoría de Funcionales de la Densidad

Esta teoría tiene como objetivo calcular la densidad de probabilidad electrónica molecular y la energía electrónica a partir de ella, por lo tanto, no intenta calcular la función de onda molecular como lo hacen *ab initio* y los métodos semiempíricos, en consecuencia, el gasto computacional es mucho menor y debido a su “simplicidad” ha hecho posible el estudio de moléculas complejas⁴⁴⁻⁴⁶.

La Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT por su siglas en inglés), fue desarrollada por Thomas y Fermi en los años de 1920, mediante el cálculo de la energía de un átomo representando su energía cinética; posteriormente en el año de 1928, Dirac añadió un funcional de energía de intercambio, pero, no fue hasta el año de 1964 que Hohenberg y Kohn establecieron la base teórica para DFT, ya que demostraron que la energía es un funcional de la densidad y que la densidad del sistema minimiza este funcional⁴⁶.

3.11.1.3.1 Funcional M06-2X.

Es un funcional híbrido Meta-GGA recomendado para calcular el potencial de ionización, afinidad electrónica y afinidad protónica, además de cinéticas e interacciones no covalentes en moléculas que no contengan algún metal⁴⁷. La energía híbrida de intercambio se puede expresar como:

$$E_{XC}^{hyb} = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT}$$

Donde:

X es el porcentaje de intercambio de HF en el funcional híbrido,

E_X^{HF} es la energía de intercambio no local HF.

E_X^{DFT} es la energía de intercambio local DFT.

E_C^{DFT} es la energía de correlación local DFT.

3.11.1.3.2 Conjuntos base.

Un conjunto base es la representación matemática de los orbitales moleculares en un sistema, que delimita la ubicación de los electrones en el espacio, por consiguiente, los conjuntos base más grandes, se aproximan con mayor precisión a los orbitales atómicos, sin embargo, entre más grande sea el conjunto base usado en un cálculo teórico, mayor será el gasto computacional requerido⁴⁸.

Los conjuntos base se pueden clasificar de acuerdo con el número y tipo de funciones base que le son asignadas a cada átomo dentro de una molécula, dichas funciones están compuestas por una combinación lineal de funciones gaussianas; dicho lo anterior un conjunto base se hace más grande si se le aumenta el número de funciones base que se le

asigna a cada átomo⁴⁸. En la Tabla 2 se presentan los conjuntos base más empleados y una breve descripción de ellos.

Tabla 2. Conjuntos base más empleados⁴⁸.

Conjunto base	Descripción
STO-3G [H-Xe]	Conjunto de base mínima, usado comúnmente para obtener resultados cualitativos en sistemas muy grandes cuando no se puede utilizar 3-21G
3-21G [H-Xe]	Valencia dividida: 2 conjuntos de funciones en la región de valencia proporcionan una mayor precisión en la representación de los orbitales. Es usada para moléculas grandes.
6-31G(d) 6-31G* [H-Cl]	Agrega funciones de polarización a los átomos pesados: usado para moléculas de tamaño medio o grande. Este conjunto base usa funciones de 6 componentes tipo d.
6-31G(d,p) 6-31G** [H-Cl]	Agrega funciones de polarización a los hidrógenos: se utiliza cuando los hidrógenos están en el sitio de interés como energías de enlace y para cálculos de energía más precisos
6-31+G(d) [H-Cl]	Añade funciones difusas: importante para sistemas con pares de electrones libres, aniones y estados excitados
6-31+G(d,p) [H-Cl]	Agrega funciones p a los hidrógenos: se usa cuando se necesiten funciones difusas.
6-311+G(d,p) [H-Br]	Triple zeta: Agrega funciones de valencia extra (3 tamaños de funciones s y p) a 6-31+G(d). Funciones difusas pueden ser añadidas a átomos de hidrógeno añadiendo un segundo +
6-311+G(2d,p) [H-Br]	Agrega 2 funciones d en los átomos pesados (más funciones difusas), y 1 función p en los hidrógenos.
6-311+G(2df,2p) [H-Br]	Agrega 2 funciones d y 1 f en átomos pesados (más funciones difusas), y 2 funciones p en los átomos de hidrógeno.
6-311++G(3df,2pd) [H-Br]	Coloca 3 funciones d y 1 f en átomos pesados, además agrega 2 funciones p y 1 d en los hidrógenos, así como funciones difusas a ambos.

3.12 Descriptores de reactividad química.

3.12.1 Afinidad electrónica.

Es una propiedad de las moléculas que indica el cambio de energía que se observa en una molécula cuando un átomo en estado gaseoso acepta un electrón para formar un anión, es decir, mide la capacidad para aceptar electrones y formar aniones⁴⁹.

3.12.2 Potencial de ionización.

Es la energía mínima necesaria para remover un electrón de un átomo en estado gaseoso. Cuanto mayor sea la energía potencial de ionización, más difícil será que se desprenda un electrón, por lo tanto, la capacidad de donar electrones es menor⁴⁹.

3.12.3 Dureza química.

La dureza química indica la distorsión que tiene la nube electrónica de una molécula, es decir, es una medida de resistencia a la transferencia de carga electrónica, por lo tanto, valores altos representan a moléculas poco reactivas y valores bajos a moléculas reactivas, es decir, menos estables. Para poder calcular dicho descriptor global, Parr y Pearson determinaron la ecuación 1 mediante el potencial de ionización y la afinidad electrónica⁵⁰⁻⁵².

$$\eta = I - A \quad (\text{ec. 1})$$

Donde:

η = Dureza

I= Potencial de Ionización

A= Afinidad electrónica

3.12.4 Potencial químico.

Es una medida de la tendencia que tienen los electrones para escapar del sistema, es decir, corresponde a la capacidad de una molécula para donar electrones. Si el potencial químico entre dos moléculas es grande, se favorece la transferencia de electrones, esto se puede representar en la ecuación 2 mediante la afinidad electrónica y el potencial de ionización⁵³⁻

54.

$$\mu = -\frac{A+I}{2} \quad (\text{ec 2})$$

Donde:

μ = Potencial químico

A= Afinidad electrónica

I= Potencial de ionización

3.12.5 Índice de electrofilia.

El índice de electrofilia es un descriptor que se utiliza para determinar la capacidad electrofílica de una molécula, es decir, mide la capacidad de una molécula para aceptar

electrones. En términos de potencial químico y dureza química, se representa como en la ecuación 3^{51,55}.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{ec.3})$$

Donde:

ω = Índice de electrofilia

μ = Potencial químico

η = Dureza química

3.12.6 Índice de aromaticidad.

La aromaticidad es un descriptor que nos permite medir de forma indirecta si una molécula puede ser carcinogénica, ya que según el artículo de Barone y colaboradores, la actividad carcinogénica de una molécula tiene relación con la aromaticidad que presente. Esta última puede cuantificarse mediante la diferencia de los orbitales moleculares frontera HOMO y HOMO-1⁵⁶⁻⁵⁷.

Para evaluar si una molécula posee actividad carcinogénica, debe de cumplir con dos reglas, las cuales son las siguientes:

1. Si la molécula tiene la estructura de un pireno y su aromaticidad es más grande que 0.25β ($\beta=2.4$ e.V), será fuertemente carcinogénica⁵⁶.
2. Si la molécula no tiene la estructura de un pireno, se deben de tomar dos consideraciones:
 - a. Si el HOMO es aquel que contribuye más al LDOS (Local Density of States) la molécula no es carcinogénica⁵⁶.

- b. Si la contribución del HOMO al LDOS es más grande que el HOMO-1 y la diferencia entre HOMO y HOMO-1 es más grande que 0.15β ($\beta=2.4$ e.V), la molécula presentará una fuerte o moderada actividad carcinogénica. Si la contribución del HOMO-1 es más grande que la del HOMO, la molécula presentará poca o nula actividad carcinogénica⁵⁶.

3.12.7 Cargas atómicas

Las cargas atómicas son calculadas mediante el ajuste del potencial electrostático molecular (MEP, por sus siglas en inglés) por el método CHELPG⁴⁴. Son de gran utilidad para analizar sitios importantes de interacciones susceptibles a ataques electrofílicos o nucleofílicos. Los valores negativos sugieren sitios donde se puede efectuar una interacción nucleofílica, por lo tanto, son susceptibles a ataques electrofílicos, en contra parte, los valores positivos sugieren sitios donde se puede efectuar una interacción electrofílica, por lo tanto, son susceptibles a ataques nucleofílicos.

3.13 Acoplamiento molecular.

El acoplamiento molecular (también llamado docking), es una herramienta que surgió debido a la necesidad de relacionar la química computacional y la farmacología, como una alternativa a la experimentación con animales, ya que, en el ámbito experimental, los costos son muy elevados y se pueden presentar dificultades para extrapolar los resultados obtenidos a los humanos⁵⁸.

El propósito del acoplamiento molecular es predecir la interacción de dos moléculas para formar un complejo, ya sea proteína-ligando, proteína-proteína o proteína-ácido nucleico. Esta herramienta tiene como objetivo, la identificación de la conformación “correcta” de los ligandos unidos a proteínas o enzimas y predecir su afinidad, la cual determinará su función biológica⁴⁵.

El acoplamiento molecular se puede llevar a cabo en diversos programas y el uso de estos dependerá de que tan complejo sea el acoplamiento entre moléculas. Regularmente el acoplamiento molecular más complejo es entre dos proteínas, debido a que sus estructuras, son flexibles y su espacio conformacional es bastante grande⁴⁵.

Existen principalmente dos tipos de acoplamiento: acoplamiento rígido y acoplamiento flexible. El acoplamiento flexible, permite cambios conformacionales en los ligandos y en la proteína, es decir, no se fijan para que los ángulos y longitudes de enlace no sean rígidos, esto tiene como consecuencia que el gasto computacional y el tiempo sea superior al que tiene el acoplamiento rígido, en el cual, no existen cambios conformacionales⁵⁸.

3.14 Reglas de Lipinski.

En los procesos de diseño, la consideración de la farmacocinética y farmacodinamia en los fármacos, han permitido establecer (de forma empírica) ciertas similitudes en sus parámetros fisicoquímicos de acuerdo con su estructura. En consecuencia, se crearon las reglas de Lipinski o “regla de los cinco”, las cuales solo aplican para la administración oral, y establecen que un compuesto tendrá mala absorción si se presenta alguna de las siguientes condiciones^{36,59}.

1. Masa molecular mayor a 500 Da: Las moléculas que presentan esta situación, tienen como consecuencia una solubilidad baja y, por lo tanto, se presenta mayor dificultad para atravesar la membrana celular⁵⁹.
2. Tener más de 5 donadores de puentes de hidrógeno (grupos OH y NH): Si se cuenta con un número mayor de donadores a los indicados, la molécula tendrá una carga negativa, y en consecuencia no podrá atravesar la membrana celular⁵⁹.
3. Presentar más de 10 aceptores de puentes de hidrógeno (expresados como la suma de sus átomos de N y O): Al poseer más de los aceptores indicados, la molécula tendrá una carga predominante positiva y no podrá pasar la membrana celular⁵⁹.
4. Un valor del log P mayor que 5: Si se presenta esta característica, se refiere a que la molécula es poco soluble en una solución acuosa; en consecuencia, la absorción no se llevara a cabo por qué no se tiene acceso a la superficie de la membrana⁵⁹.

Sin embargo, Lipinski señaló que la regla de los 5 solo se podría aplicar a compuestos que no son sustratos para transportadores activos⁵⁹⁻⁶⁰.

4. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.

La enfermedad de Chagas es una de las enfermedades tropicales olvidadas más importantes en los últimos años, con aproximadamente entre 6 y 7 millones de casos en el mundo, donde el 30% de la población infectada desarrolla complicaciones, como una cardiopatía que puede ocasionar la muerte. Además, aunque dicha enfermedad es endémica de América Latina, se han reportado casos en otros continentes por las diversas formas de transmisión que tiene.

Su tratamiento consta de dos medicamentos autorizados desde hace más de 50 años: nifurtimox y benznidazol, los cuales, ocasionan daños colaterales severos. Asimismo, la eficacia terapéutica de estos fármacos frente a la Tripanosomiasis se ve disminuida porque su efecto depende de la fase en la que son administrados dichos medicamentos.

Debido a esta problemática, se han investigado nuevos blancos terapéuticos que podrían ser más eficaces contra la enfermedad de Chagas y tengan potencial efecto tripanocida en cualquier de sus fases que se administren, además, que presenten menos efectos secundarios, y por consecuencia sean más seguros para los pacientes infectados; uno de ellos, es la enzima Tripanotión reductasa, la cual es responsable de contrarrestar el estrés oxidativo presente en el ciclo de vida del parásito.

De acuerdo con la problemática actual, y a lo mencionado anteriormente, este trabajo de tesis tiene como objetivo evaluar a través de métodos computacionales, la estructura electrónica, propiedades fisicoquímicas e interacciones intermoleculares de moléculas derivadas de nitroimidazol, como inhibidoras de Tripanotión reductasa de *Trypanosoma cruzi*.

Por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Será posible evaluar por métodos computacionales la estructura electrónica, propiedades fisicoquímicas e

interacciones intermoleculares de moléculas derivadas del nitroimidazol que actúen como inhibidoras de Tripanotión reductasa de *Trypanosoma cruzi*?

5. Hipótesis.

Los métodos computacionales permitirán caracterizar la estructura electrónica, las propiedades fisicoquímicas y las interacciones intermoleculares de moléculas derivadas de nitroimidazol que actúen como inhibidoras de Tripanotión reductasa de *Trypanosoma cruzi*.

6. Objetivo general.

Caracterizar y evaluar a través de métodos computacionales, la estructura electrónica, propiedades fisicoquímicas e interacciones intermoleculares de moléculas derivadas de nitroimidazol, como inhibidoras de Tripanotión reductasa de *Trypanosoma cruzi*.

6.1 Objetivos Particulares

- a) Determinar la estructura geométrica de mínima energía de moléculas derivadas de nitroimidazol.
- b) Evaluar los parámetros geométricos, las propiedades fisicoquímicas, y los sitios de reactividad química más relevantes de las moléculas derivadas de nitroimidazol.
- c) Analizar las diferentes conformaciones e interacciones intermoleculares de las moléculas derivadas de nitroimidazol frente a la enzima Tripanotión reductasa de *T.cruzi*.

7. Materiales y métodos.

7.1 Diseño de estudio.

Actitud del sustentante: Experimental

7.2 Universo (población o muestra).

12 estructuras derivadas de nitroimidazoles.

Enzima Tripanotión Reductasa.

7.3 Variables.

No aplica.

7.4 Técnicas o instrumentos.

Métodos teóricos: Cálculo de la estructura electrónica con el uso de DFT.

- Hardware:
 - Computadora Dell con sistema operativo Windows 10, 8 Gb de RAM y procesador Intel inside I5.
 - Computadora Apple Mac con sistema operativo Linux, con 12 núcleos y doble procesador
 - Supercomputadora “Miztli” de DGTIC-UNAM
- Software: GausView 6.0, Gaussian 09, DataWarrior, Moldraw 2.0, Pymol 2.0, AutoDock Tools, AutoDock Vina 1.1.2 y Lig Plot 1.4.5.
- Software libre en línea: Molinspiration.

7.5 Metodología.

A las moléculas derivadas de nitroimidazol propuestas para este trabajo de tesis, se les efectuó un análisis predictivo de toxicidad con el uso del software DataWarrior, y se obtuvieron sus propiedades farmacocinéticas con el software en línea Molinspiration. Posteriormente, se determinó la estructura de mínima energía mediante la optimización de la estructura electrónica, utilizando el funcional M06-2X con la base 6-311+G(d,p) en fase acuosa y la corrección de la energía vibracional del punto zero (ZPVE por sus siglas en ingles). A partir de la estructura de mínima energía se realizó un estudio conformacional de cada molécula seleccionada con el software Moldraw, y se realizó su respectiva optimización al mismo nivel de teoría, para determinar sus parámetros geométricos y los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO.

El acoplamiento molecular entre las moléculas derivadas de nitroimidazol y la enzima Tripanotión reductasa, se realizó con el software Autodock Vina 1.1.2, y se analizaron las interacciones existentes con el software LigPlot 1.4.5.

Una vez obtenidos los acoplamientos moleculares de cada molécula, se seleccionaron aquellas que tuvieran mejor energía de acoplamiento que la molécula de tripanotión cristalizada.

Los cálculos puntuales se realizaron a nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2df,2p) para determinar los descriptores químico-cuánticos: potencial de ionización, dureza química, potencial químico, índice de electrofilia, índice de aromaticidad y cargas atómicas.

7.6 Análisis estadísticos.

No aplica.

8. Resultados y discusión.

En este apartado se presentan los resultados obtenidos de las propiedades toxicológicas y farmacocinéticas; además, se analizan y discuten los parámetros geométricos, el acoplamiento molecular entre las moléculas seleccionadas con la enzima Tripanotión reductasa y algunos descriptores químico-cuánticos locales y globales, como el potencial de ionización, dureza química, potencial químico, índice de electrofilia, índice de aromaticidad y cargas atómicas, así como los orbitales moleculares frontera obtenidos mediante los cálculos de la estructura electrónica de moléculas derivadas de nitroimidazol.

En la Figura 25 se muestra la estructura genérica del nitroimidazol y la numeración que se utilizará para su análisis y discusión de resultados⁶¹.

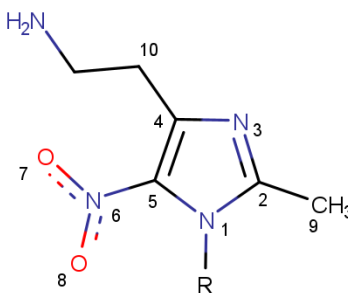


Figura 25. Estructura genérica del nitroimidazol.

Las estructuras de las moléculas propuestas para este trabajo de tesis se muestran en la Tabla 3, donde R es el sustituyente.

Tabla 3. Moléculas derivadas de nitroimidazol

Nombre IUPAC	Abreviatura	R
2- {[4-(2-aminoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-carbonil]amino} -N-(4-fluorofenil)acetamida	M1	
3- {[4-(2-aminoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-carbonil]amino} -N-(4-fluorofenil)propanamida	M2	
4- {[4-(2-aminoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-carbonil]amino} -N-(4-fluorofenil)butanamida	M3	
(2E)-6- {[(E)-4-(2-aminoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-carbonil]amino} -N-(4-fluorofenil)hex-2-enamida	M4	
3- [(5E)-6- [4-(2-aminoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il]-4-etilhex-5-en-1-il]-1-fenilurea	M5	
3- [(2E)-4- [4-(2-aminoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il]metil} pent-2-en-1-il]-1-fenilurea	M6	
3- [(2E)-5- [4-(2-aminoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il]metil} hex-2-en-1-il]-1-fenilurea	M7	

8.1 Propiedades toxicológicas y moleculares

En la Tabla 4 se muestran las propiedades toxicológicas obtenidas a través del software DataWarrior y las propiedades moleculares de cada molécula propuesta.

Tabla 4. Propiedades toxicológicas* y moleculares**.

Molécula	Mutagénico *	Tumorigeno *	Reproductivo *	Irritante *	Log P **	Peso molecular (Da)**	Aceptores de hidrógenos **	Donadores de hidrógenos **
M1	NO	NO	NO	NO	0.37	364.36	10	4
M2	NO	NO	NO	NO	0.28	378.36	10	4
M3	NO	NO	NO	NO	0.38	374.40	10	4
M4	NO	NO	NO	NO	1.30	418.43	10	4
M5	NO	NO	NO	NO	2.49	414.51	9	4
M6	NO	NO	NO	NO	1.30	386.46	9	4
M7	NO	NO	NO	NO	2.06	400.48	9	4

*Resultados obtenidos de software DataWarrior

**Resultados obtenidos de servidor Molinspiration

De acuerdo con los resultados antes mencionados, ninguna molécula presentó toxicidad, de acuerdo con la predicción del software DataWarrior. Por otro lado, la predicción de las propiedades moleculares realizadas con Molinspiration, mostró que todas las moléculas cumplen con las reglas de Lipinski, por lo que las moléculas propuestas son aptas para la administración oral.

8.2 Optimización de la geometría de las moléculas propuestas y sus conformeros.

Después de obtener los resultados del análisis toxicológico, se optimizaron las geometrías mediante la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT por sus siglas en ingles), usando el funcional M06-2X con el conjunto base 6-311+G(d,p). Para comprobar que la estructura se encuentra en su mínimo energético, se les realizó el cálculo de las frecuencias vibracionales a cada molécula, asegurando que la superficie de energía potencial se encuentra en su mínimo y que la optimización realizada es confiable. Se realizó el análisis conformacional para seleccionar las conformaciones de menor energía y mayor diferencia geométrica, los cuales están mostradas en la Figura 26. La energía total en una molécula es

un indicativo sobre su estabilidad, entre menor sea la energía de una molécula, mayor será su estabilidad, por lo tanto, las moléculas más estables son M1, M2_cf9, M3_cf1, M4_cf1, M5_cf3, M6_cf5 y M7_cf1. Las moléculas optimizadas se presentan en la Figura 26 y sus energías en la Tabla 5.

Tabla 5. Energía total de optimización de Moléculas optimizadas a nivel de M06-2X/6-311+G(d,p)

Molécula	ZPVE*	Energía*	Energía corregida*
M1	208.84	-822611.27	-822402.43
M1_cf3	208.96	-822609.75	-822400.79
M1_cf7	209.54	-822608.37	-822398.83
M2	226.79	-847276.51	-847049.72
M2_cf2	226.91	-847276.10	-847049.19
M2_cf9	227.35	-847279.72	-847052.37
M3	-	-	-
M3_cf1	244.40	-871940.49	-871696.09
M3_cf8	245.59	-871940.67	-871695.08
M4	266.16	-920501.68	-920235.52
M4_cf1	266.09	-920502.16	-920236.07
M4_cf8	266.69	-920499.54	-920232.85
M5	318.85	-861095.92	-860777.07
M5_cf3	318.47	-861095.75	-860777.28
M5_cf13	318.71	-861095.90	-860777.19
M6	283.01	-811771.75	-811488.74
M6_cf5	282.69	-811771.68	-811488.99
M6_cf10	283.18	-811772.57	-811489.39
M7	-	-	-
M7_cf1	300.58	-836436.82	-836136.24
M7_cf9	301.21	-836437.44	-836136.23

ZPVE: Energía vibracional del punto cero.

*Energía dada en kcal/mol

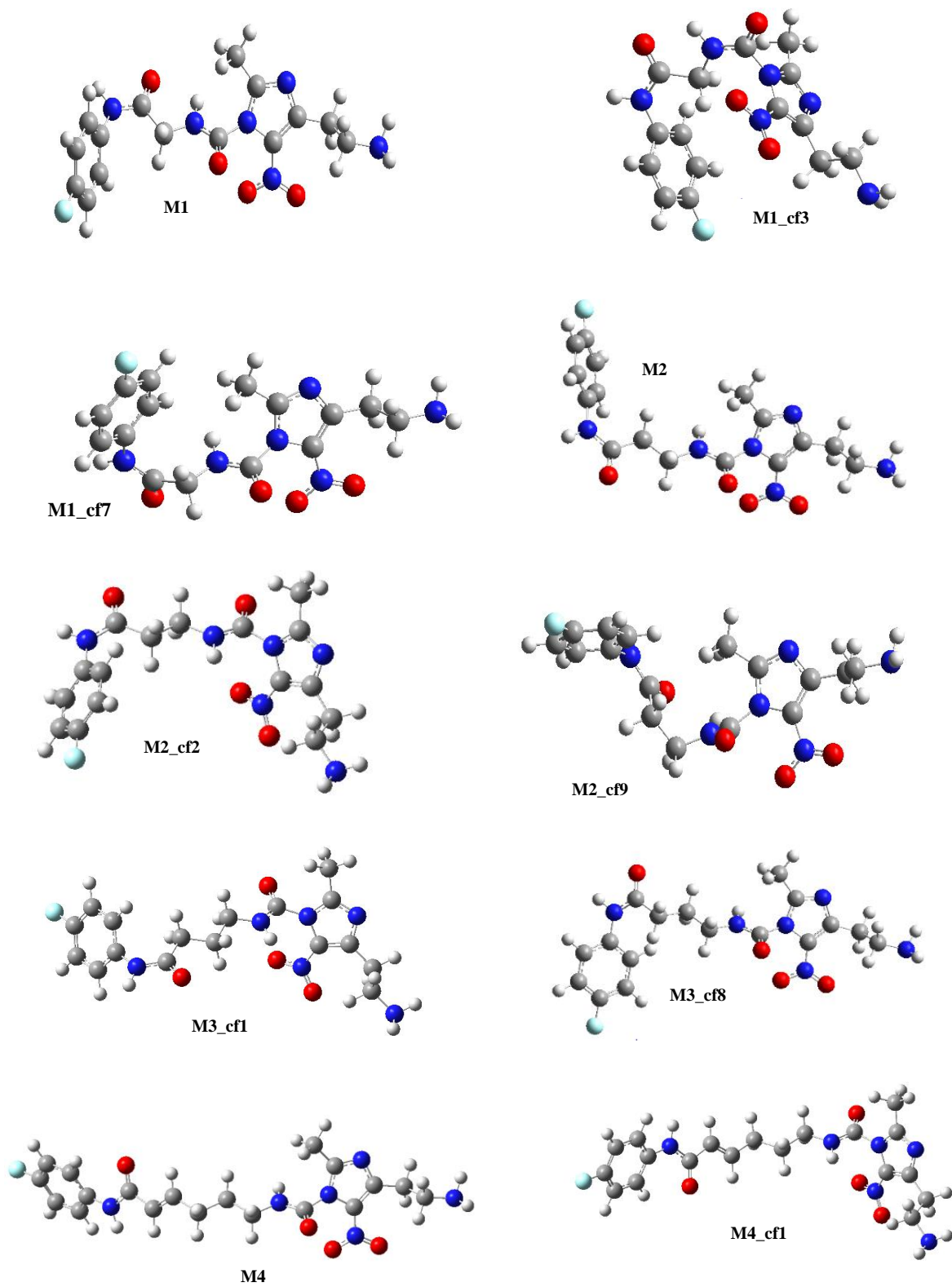


Figura 26 A. Moléculas y sus conforméros optimizados a nivel de M06-2X/6-311+G(d,p)

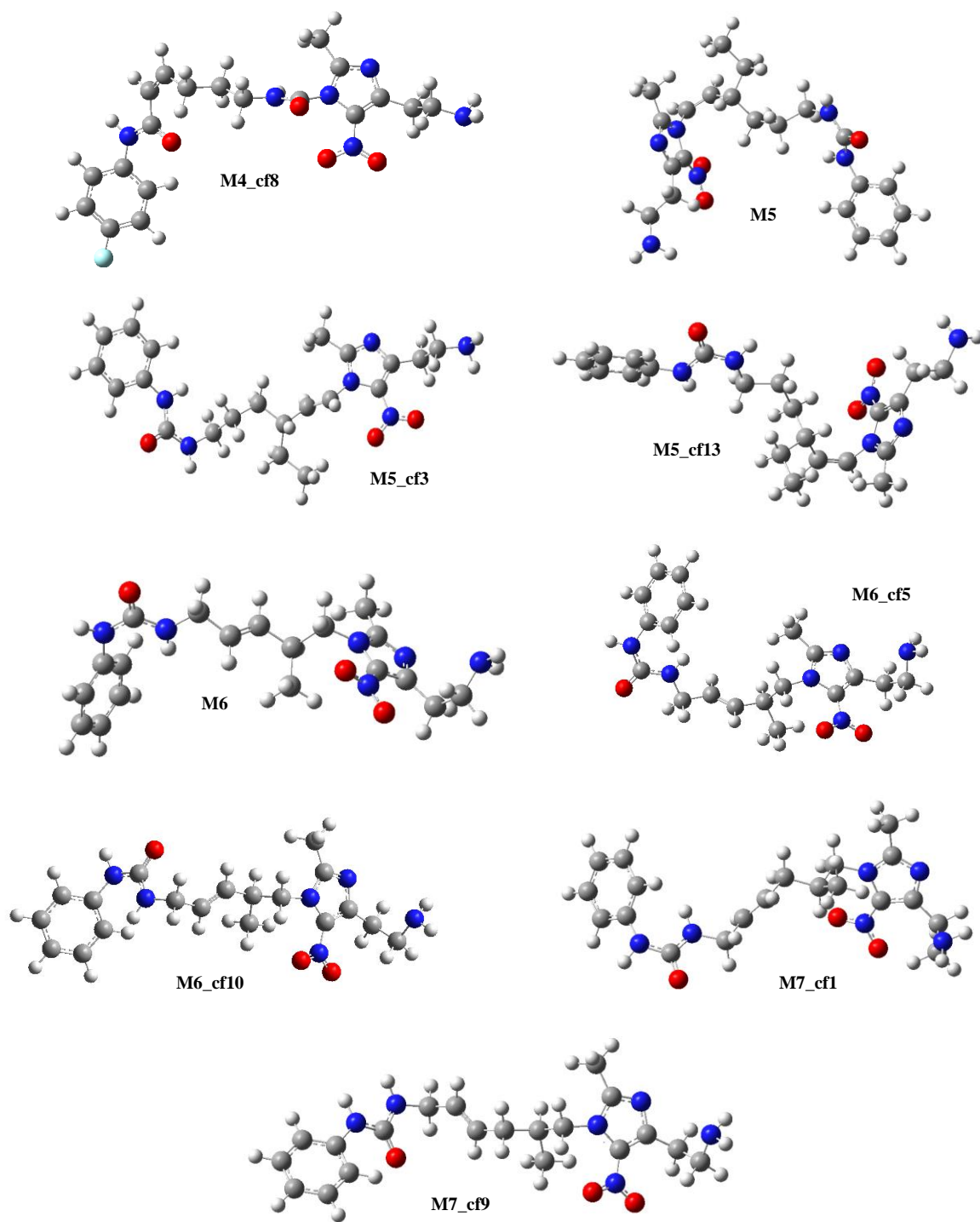


Figura 26 B. Moléculas y sus conformeros optimizados a nivel de M06-2X/6-311+G(d,p)

8.3 Acoplamiento molecular.

Con la finalidad de conocer las interacciones moleculares entre las moléculas seleccionadas (a las cuales se les llamará ligando) y la proteína Tripanotión reductasa, se realizaron acoplamientos moleculares para predecir sus energías de interacción, las cuales son expresadas en kcal/mol. Cuando se presentan valores negativos y se encuentren más alejados del cero, mayor será la afinidad. Las interacciones pueden ser de tipo no covalente, como los puentes de hidrógeno y/o interacciones hidrofóbicas, que favorecen la afinidad de una molécula con una proteína. En la Tabla 6 se muestran las 3 moléculas que tuvieron las afinidades más altas en el acoplamiento con la enzima Tripanotión reductasa, respecto del tripanotión cristalizado; este último fue obtenido del Banco de Datos de Proteínas (PDB por sus siglas en inglés) con ID: 1BZL, las demás moléculas se encuentran en el Apéndice 1.

Tabla 6. Resultados de acoplamiento molecular

Moléculas	Energía de interacción (kcal/mol) *
Tripanotión cristalizado	-5.3
M4_cf1	-6.0
M1	-6.0
M1_cf7	-5.9

*Energías de interacción obtenidas de AutoDock Vina 1.1.2

De acuerdo con lo mostrado en la Tabla 6, se puede apreciar que las moléculas M4_cf1, M1 y M1_cf7, poseen menor energía de interacción, por lo que es probable que compitan con el sustrato intrínseco (tripanotión) por el centro activo de la enzima Tripanotión reductasa.

En las Figuras 27A y 27B, se muestran las interacciones intermoleculares de las 3 moléculas con las mejores energías de acoplamiento con la enzima Tripanotión reductasa, las cuales están presentes en el grupo nitro del nitroimidazol y en la amida del grupo R; las demás moléculas están presentes en el Apéndice 2.

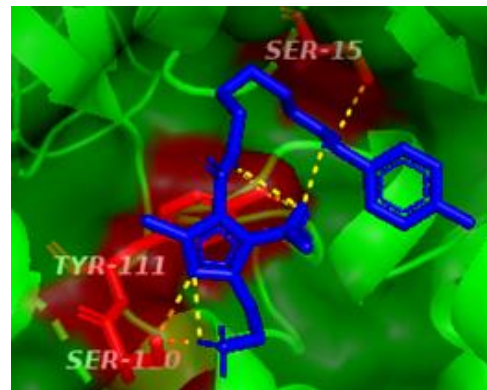
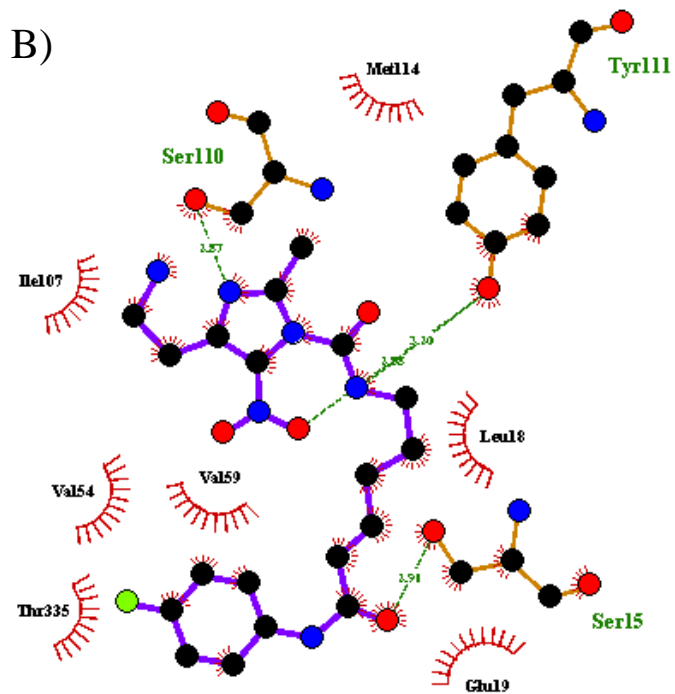
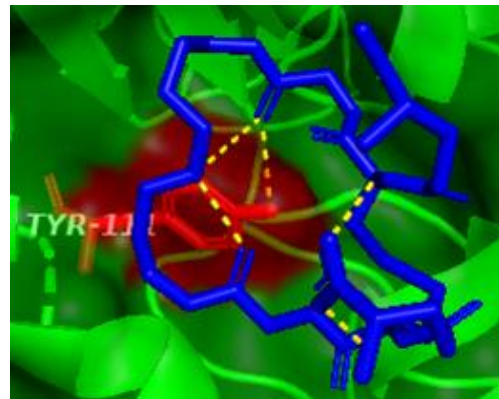
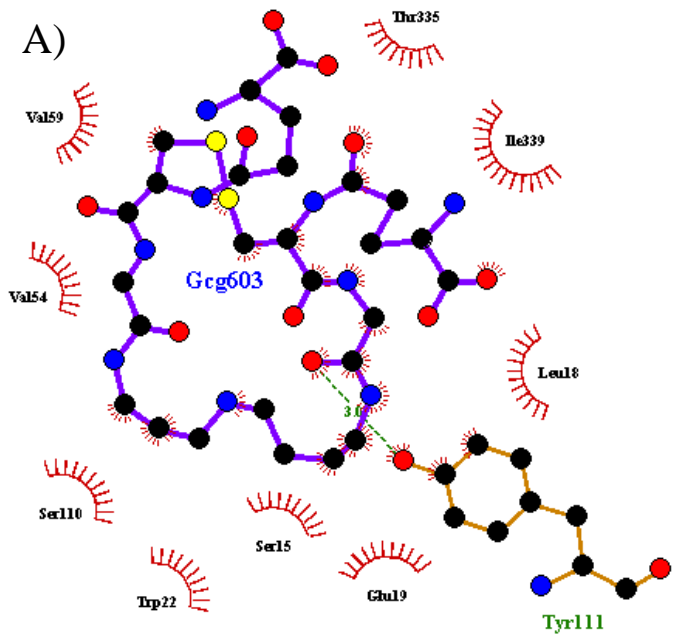


Figura 27A. Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

A) Tripanotión cristalizado B) M4_cf1

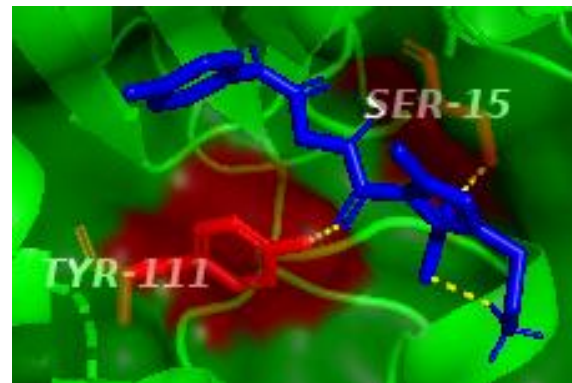
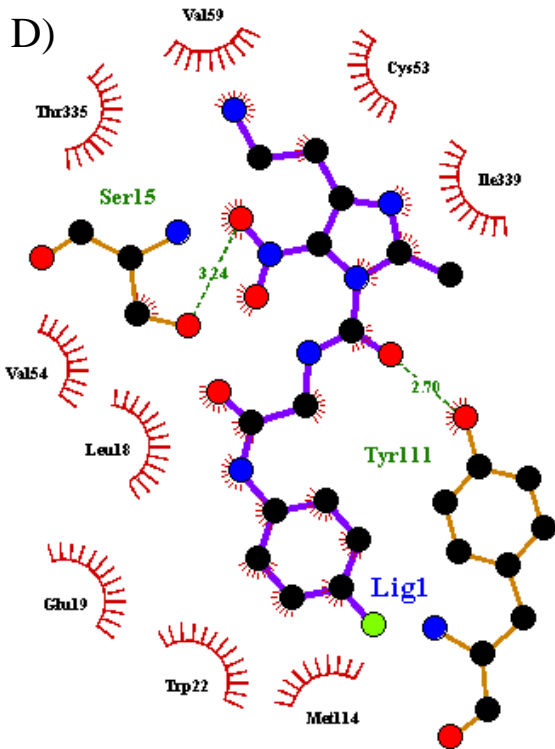
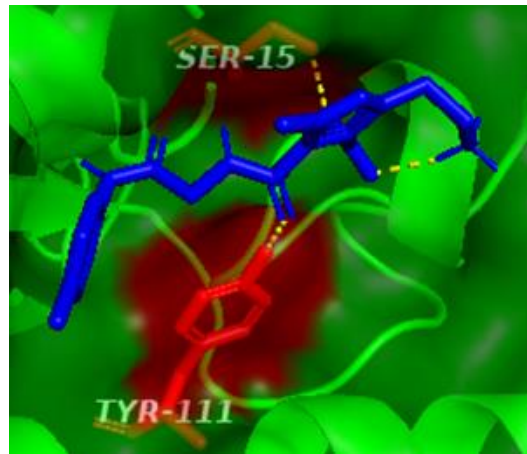
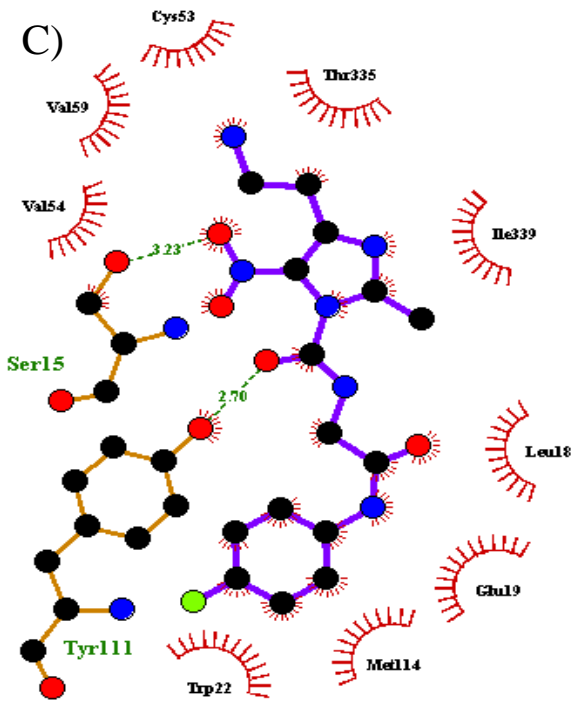


Figura 27B. Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

C)M1 D) M1_cf7

Las interacciones intermoleculares obtenidas entre las moléculas seleccionadas y los aminoácidos están localizadas en el sitio catalítico de la Tripanotión reductasa, es decir, en la ubicación espacial donde se lleva a cabo la catálisis entre el sustrato y la enzima Tripanotión reductasa. Dichas interacciones corresponden a las que están reportadas en la literatura, los cuales son: Cys53, Ser15, Cys58, Ser110, Glu19, Ser464, Glu466, Thr335, Glu467, Thr463, Gly459, Trp22, Hist461, Tyr111, Ile107, Val54, Ile339, Val59, Leu18, Met114, Lys399, Lys62, Phe396, Pro336 y Pro462⁶²⁻⁶⁴.

Los puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas presentes en la mayoría de las moléculas seleccionadas, se localizaron en los aminoácidos: Glu19, Ile339, Leu18, Ser15, Trp22 y Tyr111, los cuales, de acuerdo con Maruenda y colaboradores, son aminoácidos clave para que ocurra el acoplamiento entre Tripanotión y TR, debido a que participan en el anclaje del tripanotión en el sitio catalítico de TR; además, Glu19 es uno de los aminoácidos cuya carga es positiva y por lo tanto ayuda a neutralizar al tripanotión⁶².

Una de las moléculas que tuvo una mayor afinidad fue M4_cf,1 ya que obtuvo un valor de energía de enlace de -6.0 kcal/mol y el tripanotión cristalizado -5.3 kcal/mol. La principal diferencia entre sus interacciones radica en que M4_cf1 tiene puentes de hidrógeno con Tyr111, Ser110 y Ser15, por otro lado, tripanotión cristalizado, solo interacciona con un puente de hidrógeno con Tyr111, consecuentemente su afinidad es menor. La segunda molécula con mayor afinidad es M1 con -6.0 kcal/mol, la cual, a diferencia del tripanotión cristalizado, forma puentes de hidrógeno con Ser15, además tiene interacciones hidrofóbicas con Cys53 y Met114.

Cys53 es muy importante en el sitio catalítico⁶³⁻⁶⁵ debido a que es uno de los aminoácidos donde se lleva a cabo la reacción de reducción del tripanotión ($T[S]_2 \rightarrow T[SH]_2$); por otro lado, Met114 es uno de los aminoácidos que confiere carácter hidrofóbico al sitio catalítico de TR, por lo que funciona como uno de los principales aminoácidos de anclaje para el tripanotión. Dicho lo anterior, y dado que las moléculas M1 y M4_cf1 cuentan con la misma afinidad e interaccionan con aminoácidos semejantes, se seleccionó a M1 como la mejor molécula, debido a que interacciona directamente con Cys53 y, por lo tanto, tendría mayor relevancia en la inhibición.

Cabe destacar, que las moléculas que tuvieron una afinidad superior a la del tripanotión cristalizado, podrían ser buenas candidatas como inhibidoras de la actividad de TR ya que, al ocupar el sitio catalítico, no se permitiría la entrada del sustrato intrínseco (tripanotión) y por lo tanto se llevaría a cabo una inhibición competitiva.

8.4 Parámetros geométricos.

Para realizar el análisis de los parámetros geométricos, se seleccionaron las dos moléculas con mayor y menor energía de optimización de cada grupo (los grupos están compuestos por la molécula con la geometría de mínima energía y sus respectivos conformeros). En el caso de la molécula M6, la energía de optimización entre la molécula original y los conformeros fue muy similar, por lo que se seleccionó al conformero M6_cf10, por que obtuvo la mejor energía de interacción en el estudio de acoplamiento discutido previamente. La misma situación se presentó con la molécula M3, por lo que se seleccionó al conformero M3_cf8 bajo el mismo criterio.

Con la finalidad de comparar los valores de rayos X reportados en la literatura, con resultados obtenidos a través de las optimizaciones geométricas de las estructuras seleccionadas, se analizaron algunos parámetros geométricos como distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros presentes en la Tabla 7 y en el Apéndice 3.

Tabla 7. Parámetros geométricos de derivados de nitroimidazol a nivel de M06-2x/ 6-311+G(d,p)

Geometría	M1	M1_cf7	M4_cf1	M2	M5	M2_cf9	Histamina ⁶⁶	Benznidazol ⁶⁷	Megazol ⁶⁸
N ₁ -C ₂	1.363	1.364	1.357	1.362	1.349	1.361	1.303	1.362	1.346
C ₂ -N ₃	1.325	1.324	1.327	1.325	1.333	1.326	1.349	1.314	1.329
N ₃ -C ₄	1.364	1.364	1.360	1.363	1.356	1.363	1.365	1.362	1.348
N ₁ -C ₅	1.385	1.385	-1.385	1.385	1.386	1.384	1.380	1.358	-
C ₂ -N ₆	-	-	-	-	-	-	-	1.434	-
C ₅ -N ₆	1.406	1.406	1.405	1.405	1.402	1.405	-	-	1.348
N ₆ -O ₇	1.225	1.225	1.227	1.226	1.226	1.226	-	1.232	-
N ₁ -R	1.452	1.451	1.456	1.455	1.443	1.456	-	1.463	1.469
N ₁ -C ₂ -N ₃	123.44	123.37	122.80	123.35	122.68	123.15	112.3	-	127.08
N ₁ -C ₅ -C ₄	107.45	107.46	107.18	107.47	107.45	107.41	110.8	106.76	-
C ₂ -N ₁ -C ₅	105.61	105.57	105.89	105.60	105.47	105.66	104.5	104.99	-
C ₅ -N ₁ -R	125.61	125.69	129.20	125.49	128.96	126.73	-	124.17	129.18
O ₇ -N ₆ -O ₈	123.70	123.74	123.67	123.67	123.01	123.70	-	124.07	-
C ₂ -N ₃ -C ₄ -C ₅	-0.83	-0.82	-0.91	-0.69	-0.50	-0.82	-	0.00	0.67
N ₃ -C ₄ -C ₅ -N ₁	2.53	2.68	1.89	2.40	-0.17	2.63	-	-0.46	-
C ₄ -N ₃ -C ₂ -N ₁	-1.26	-1.43	-0.46	-1.35	1.03	-1.37	-	0.48	-0.44
R-N ₁ -C ₂ -N ₃	162.96	161.60	171.45	162.18	-170.75	163.55	-	-176.13	-
R-N ₁ -C ₅ -C ₄	-163.31	-161.72	-171.22	-162.43	169.77	-163.32	-	176.45	-179.07
O ₈ -N ₆ -C ₂ -N ₁	-	-	-	-	-	-	-	-5.0	-
O ₈ -N ₆ -C ₅ -N ₁	-173.82	-174.26	-175.59	-174.56	175.02	-174.89	-	-	-

Valores de longitud de enlace están en Angstrom (Å)

Valores de ángulos de enlace y ángulos diedros están en grados (°)

Para analizar la planaridad en el anillo de imidazol de cada molécula, se analizaron los ángulos diedros $C_2-N_3-C_4-C_5$, $N_3-C_4-C_5-N_1$ y $C_4-N_3-C_2-N_1$, los cuales, deben tener un valor cercano de 0.00° y 180.00° para que se puedan considerar planas. Como se puede observar en la Tabla 7, dichos requerimientos lo cumplen todas las moléculas, debido a que los valores son muy semejantes.

Por otro lado, los ángulos diedros $R-N_1-C_5-C_4$ y $R-N_1-C_2-N_3$ muestran los grados de desviación que tiene el sustituyente en N_1 , dichos ángulos parecen tener un indicativo sobre la energía de interacción que las moléculas seleccionadas pueden obtener con la enzima Tripanotión reductasa, ya que aquellas moléculas que tienen un valor semejante al BZL en los ángulos diedros antes mencionados (176.45° y -176.13° , respectivamente) no mostraron la mejor energía de interacción; por el contrario, la molécula M1 con los ángulos diedros -163.31° , 162.96° y la molécula M4_cf1 con ángulos diedros de -171.22° , 171.45° , tienen la mejor energía de interacción mostradas en la Tabla 6. Esto puede deberse a que el sustituyente en el N_1 posee mejor disposición para interactuar con la enzima Tripanotión reductasa.

Cabe destacar, que las moléculas que tienen el sustituyente R de mayor tamaño (M5, M5_cf3, M6_cf10, M7_cf1 y M7_cf9), tienen los parámetros geométricos ligeramente modificados respecto de las moléculas con el sustituyente R de menor tamaño (M1, M1cf7, M2, M2_cf9, M4_cf1 y M4_cf8), sobre todo en las longitudes de enlace, como es posible observar en la Tabla 7 y en el Apéndice 3. Lo anterior puede deberse al efecto electro-atractor de la fenilurea, y a la posición del doble enlace situado en el grupo R, puesto que, las moléculas M5 y M5_cf3 tienen el doble enlace más cercano al nitroimidazol y muestran longitudes de enlace de $N_1 - R$ de 1.434 \AA y 1.443 \AA respectivamente. Por otro lado, las moléculas

M6_cf10, M7_cf1 y M7_cf9, al tener el doble enlace más cercano a la fenilurea, muestran longitudes de enlace de 1.472 Å, 1.471 Å y 1.473 Å, respectivamente.

También, se puede observar en la Tabla 7 que los valores obtenidos en los parámetros geométricos son muy semejantes a los rayos X reportados en la literatura, por lo tanto, los resultados teóricos de la optimización de la geometría de las moléculas son confiables.

8.5 Descriptores de reactividad química

A partir de las geometrías optimizadas de las moléculas seleccionadas, se realizaron cálculos puntuales a nivel de M06-2X/6-311++G(2df,2p) con la finalidad de determinar los descriptores de reactividad química locales y globales. En la Tabla 9 se encuentran los valores de los descriptores químico-cuánticos como el potencial de ionización (PI), dureza química (η), índice de electrofilia (ω), potencial químico (μ) e índice de aromaticidad (Δ), los cuales serán analizados en su sección respectiva.

Tabla 8. Descriptores de reactividad química de moléculas seleccionadas a nivel de M06-2X/6-311++G(2df,2p)

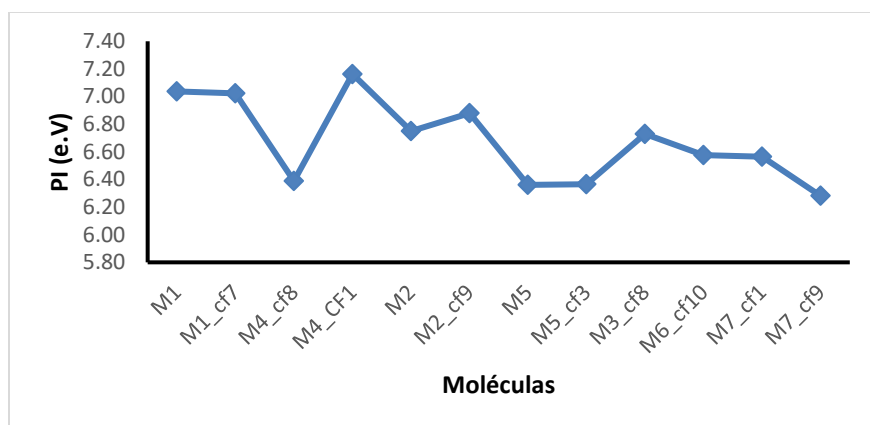
Moléculas	PI*	η *	ω *	μ *	Δ *
M1	7.04	10.22	0.18	-1.92	0.15
M1_cf7	7.02	10.22	0.18	-1.91	0.17
M4_cf8	6.39	9.56	0.13	-1.61	0.79
M4_cf1	7.16	10.35	0.19	-1.99	0.77
M2	6.75	9.93	0.16	-1.78	0.44
M2_cf9	6.88	9.93	0.18	-1.91	0.16
M5	6.36	9.46	0.14	-1.63	0.61
M5_cf3	6.37	9.44	0.14	-1.65	0.48
M3_cf8	6.73	9.91	0.16	-1.77	0.45
M6_cf10	6.57	9.62	0.16	-1.77	0.27
M7_cf1	6.56	9.58	0.16	-1.78	0.31
M7_cf9	6.28	9.31	0.14	-1.62	0.54

*Valores están dados en e.V

8.5.1 Potencial de ionización (PI).

El potencial de ionización es la energía necesaria para que un electrón escape del sistema, en consecuencia, un potencial de ionización grande corresponde a una mayor resistencia que tiene un sistema para desprender un electrón de la molécula.

Como se puede apreciar en la Tabla 9 y Gráfica 2, los valores obtenidos de las moléculas M4_cf1, M1 y M1_cf7, tienen los mayores potenciales de ionización (7.16 e.V, 7.04 e.V y 7.02 e.V respectivamente), por lo tanto requieren mayor energía para que puedan desprender un electrón, en consecuencia, se puede suponer que son más estables que las demás moléculas.

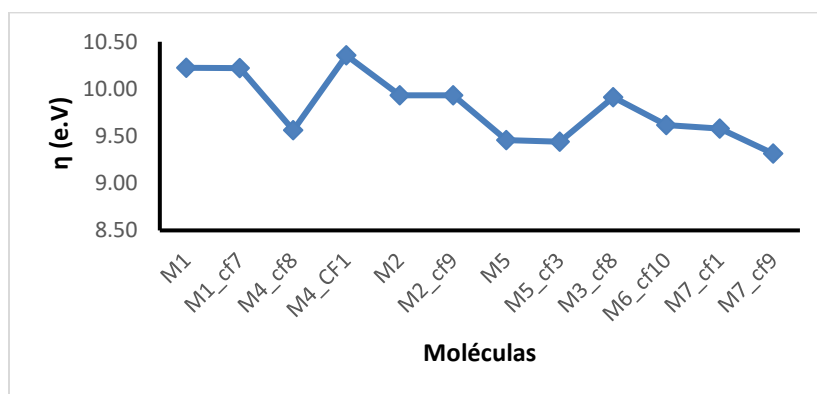


Gráfica 2. Potencial de ionización (PI) vs moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p).

8.5.2 Dureza química (η).

La dureza química en el contexto del DFT, es utilizado como una medida de la reactividad de una molécula mediante la resistencia a la distorsión de la nube electrónica, por lo tanto, valores altos representan moléculas poco reactivas o más estables y valores bajos a moléculas muy reactivas o menos estables.

Como se muestra en la Tabla 9 y la Gráfica 3, las moléculas M4_cf1, M1 y M1_cf7 muestran los mayores valores de dureza química (10.35 e.V, 10.22 e.V y 10.22 e.V, respectivamente), por lo tanto, al tener mayor resistencia a la distorsión de su nube electrónica, se le atribuye una menor reactividad, que tiene como resultado una mayor estabilidad en comparación con las demás moléculas en estudio, un caso contrario se presenta con la molécula M7_cf9, ya que al tener el menor valor de dureza química se le considera como la molécula más reactiva, lo cual concuerda con lo observado en el potencial de ionización.

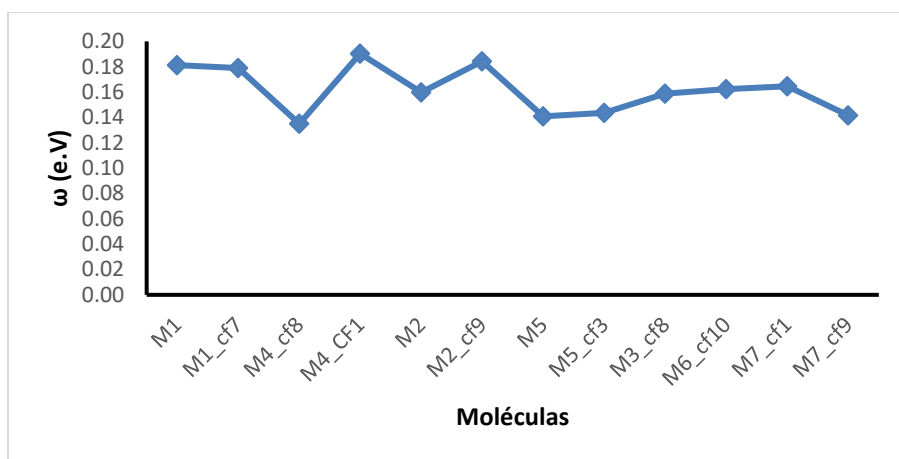


Gráfica 3. Dureza química (η) vs moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p).

8.5.3 Índice de electrofilia (ω).

El índice de electrofilia muestra la capacidad de una molécula para aceptar electrones. Si se relaciona con la teoría de ácidos y bases de Lewis, aquella molécula que pueda recibir un par de electrones se define como ácido, por lo tanto, se puede suponer que moléculas que tengan valores altos tienen mayor acidez, y en contraparte, valores bajos refieren a menor acidez.

De acuerdo con los resultados obtenidos y mostrados en la Tabla 9 y Gráfica 4, la molécula con mayor valor es M4_cf1 con 0.19 e.V, seguidos de las moléculas M1, M1_cf7 y M2_cf9 con 0.18 e.V, estos valores sugieren que son las moléculas más ácidas respecto a las demás.



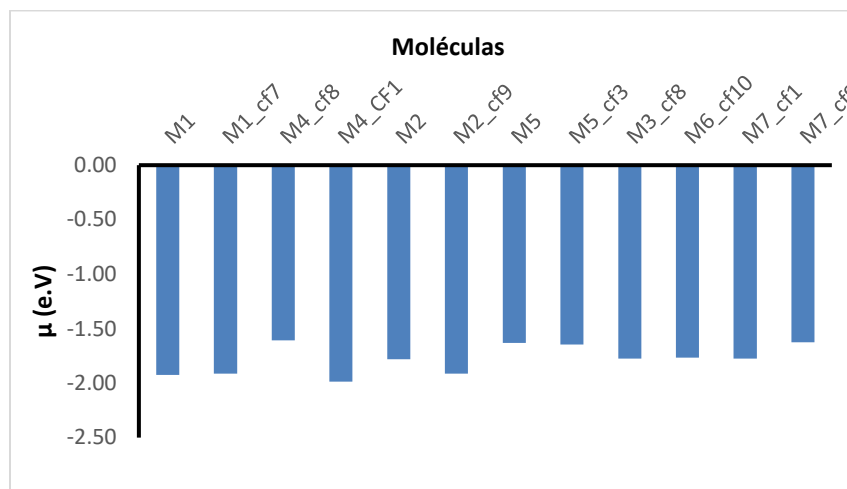
Gráfica 4. Índice de electrofilia (ω) vs moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p).

8.5.4 Potencial químico (μ).

El potencial químico mide la tendencia de los electrones para escapar del sistema, si el valor es grande, se interpreta como la capacidad para donar electrones, caso contrario, si el valor es pequeño, la molécula no podrá donar electrones, por lo que se relaciona como el inverso de la electronegatividad.

En la Tabla 9 y Gráfica 5 se observa que la molécula que tuvo un mayor potencial químico fue M7_cf9, por lo tanto, cuenta con mayor posibilidad de donar electrones. En el caso de las moléculas M4_cf1, M1, M1_cf7 y M2_cf9, al tener los valores más bajos de entre todas las moléculas seleccionadas, su capacidad para donar electrones es menor que las demás, estos valores se relacionan con los resultados obtenidos en el potencial de ionización, dureza química (η) e índice de electrofilia (ω), ya que tienen mayor requerimiento de energía para

poder desprender un electrón, lo cual habla de su resistencia a distorsionar su nube electrónica y por lo tanto presentan dificultad para donar electrones, lo que les confiere un carácter ácido.

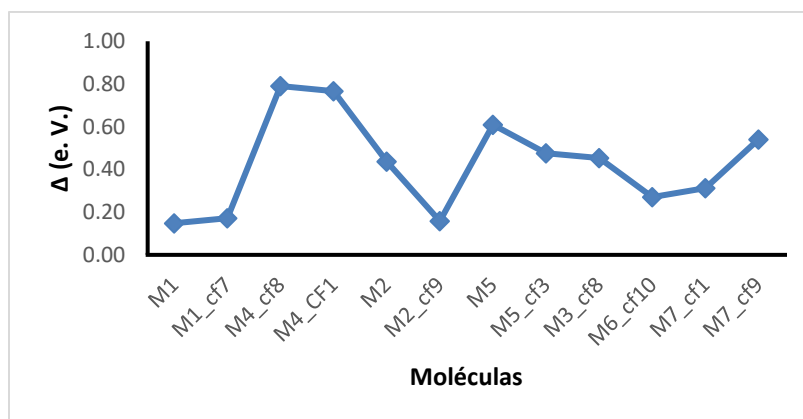


Gráfica 5. Potencial químico (μ) vs moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p)

8.5.5 Índice de aromaticidad.

El índice de aromaticidad es una forma de medir indirectamente la carcinogenicidad de una molécula de acuerdo con las reglas propuestas por Barone y colaboradores para hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), mediante la diferencia energética de los orbitales moleculares frontera HOMO y HOMO-1, si el valor resultante es mayor a 0.6 (0.25β donde $\beta=2.4$ e.V) se considera a la molécula aromática y por lo tanto posiblemente carcinogénicas.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la Tabla 9 y Gráfica 6, las moléculas que tienen mayor probabilidad de tener un comportamiento carcinogénico en orden ascendente son M5, M4_cf1 y M4_cf8; por otro lado, las menos tóxicas son: M1, M1_cf7 y M2_cf9.



Gráfica 6. Índice de aromaticidad vs moléculas seleccionadas a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p).

8.5.6 Cargas atómicas.

En la Tabla 9 se muestran las cargas atómicas de las moléculas seleccionadas.

Tabla 9. Cargas atómicas de derivados de nitroimidazol a nivel de M06-2x/6-311++G(2df,2p)*

Molécula	N ₁	C ₂	N ₃	C ₅	N ₆	NO ₂	R	CH ₃	(CH ₂) ₂ NH ₂
M1	-0.310	0.706	-0.738	-0.199	0.818	-0.204	0.265	-0.006	0.109
M1_cf7	-0.324	0.653	-0.726	-0.187	0.811	-0.207	0.267	0.034	0.110
M4_cf1	-0.311	0.602	-0.708	-0.125	0.778	-0.231	0.278	0.038	0.119
M4_cf8	-0.301	0.685	-0.737	-0.178	0.793	-0.215	0.266	0.002	0.101
M2	-0.332	0.706	-0.744	-0.177	0.799	-0.212	0.275	-0.004	0.104
M2_cf9	-0.329	0.684	-0.735	-0.185	0.806	-0.213	0.298	-0.005	0.100
M5	0.038	0.548	-0.723	-0.253	0.856	-0.210	0.149	0.025	0.114
M5_cf3	0.035	0.538	-0.713	-0.197	0.843	-0.233	0.146	0.021	0.134
M3_cf8	-0.275	0.666	-0.735	-0.219	0.821	-0.202	0.256	0.012	0.107
M6_cf10	-0.098	0.558	-0.764	-0.249	0.877	-0.227	0.219	0.045	0.052
M7_cf1	-0.106	0.598	-0.774	-0.230	0.851	-0.246	0.200	0.033	0.070
M7_cf9	-0.027	0.578	-0.779	-0.282	0.876	-0.233	0.169	0.041	0.051

*Cargas atómicas de grupos y átomos están en unidades atómicas (u.a)

De acuerdo con los resultados obtenidos, los átomos N₁, N₃, C₅ y el grupo funcional NO₂ tienen las cargas atómicas más negativas respecto a los demás átomos, por lo tanto, estos resultados sugieren, que dichos átomos podrían ser sitios de interacción nucleofílica que son susceptibles a ataques electrofílicos; sin embargo, las moléculas M5 y M5_cf3 cuentan con

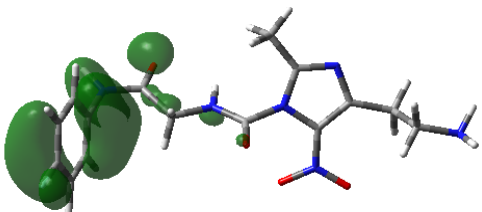
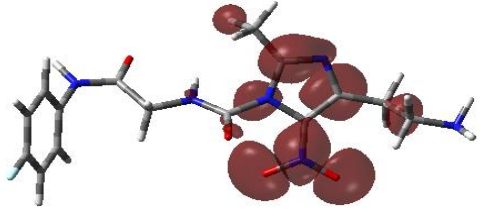
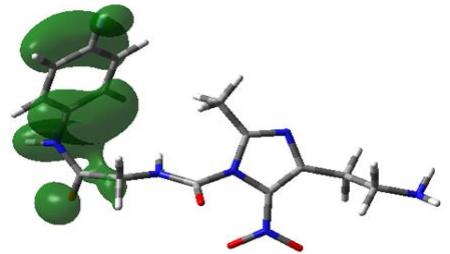
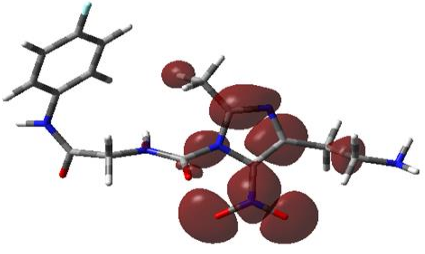
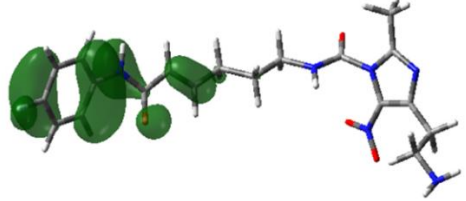
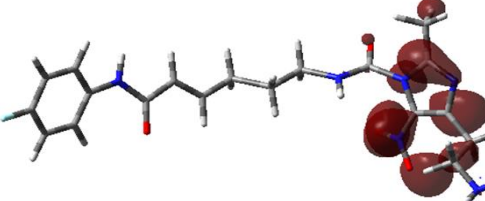
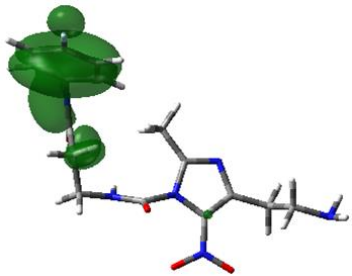
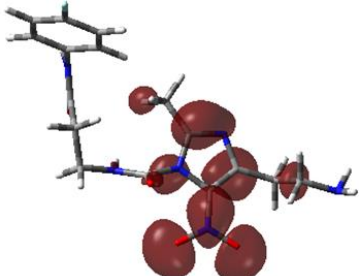
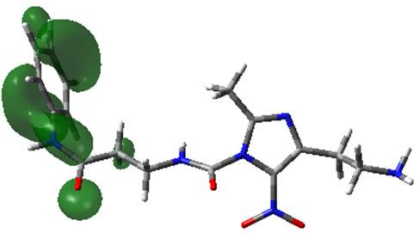
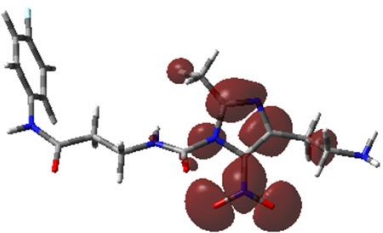
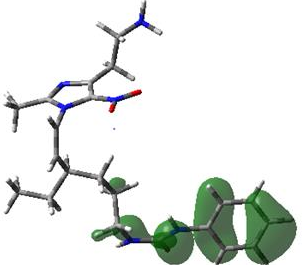
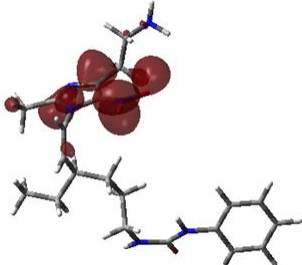
cargas positivas en N_1 , lo que podría deberse al efecto electro-atractor que posee el doble enlace situado en el inicio del sustituyente R. Cabe destacar que en todas las moléculas el N_3 posee el valor más negativo que N_1 , debido a que el par de electrones del N_3 no participa en la resonancia del anillo, lo cual, concuerda con las propiedades anfóteras que posee el imidazol. Asimismo, los átomos C_2 , N_6 , junto con los sustituyentes R, metilo y los átomos de carbono del 2-aminoetil de la mayoría de las moléculas, tienen cargas atómicas positivas, por lo tanto, son susceptibles a sufrir ataques nucleofílicos.

Al comparar los resultados obtenidos de las cargas atómicas, con las interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas, entre las moléculas seleccionadas y la enzima Tripanotión reductasa, se observó una relación entre sí, ya que los átomos con las cargas atómicas más negativas formaron puentes de hidrógeno con los aminoácidos de dicha enzima. La mayoría de estas interacciones, se presentaron en uno de los oxígenos del grupo NO_2 y en el nitrógeno del aminoetil ubicado en C_4 ; en menor medida, se presentaron otras interacciones en los átomos de nitrógeno y oxígeno de la N-fenilacetamida ó N-fenilurea (según corresponda la molécula), y en N_3 del anillo de imidazol.

8.7 Orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO

Con el propósito de conocer la naturaleza de los sitios de interacción susceptibles a ataques electrofílicos y nucleofílicos en las moléculas seleccionadas, se analizaron las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO. En la Tabla 10 y en el Apéndice 4, se muestran los resultados de las isosuperficies de los orbitales moleculares.

Tabla 10. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO a nivel de teoría M06-2X/6-311+G (d,p), y en fase acuosa.

Molécula	Homo	Lumo
M1		
M1_cf7		
M4_cf1		
M2_cf9		
M2		
M5		

Carga negativa en color verde
Carga positiva en color rojo

De acuerdo con los resultados obtenidos de las isosuperficies, se observa que los orbitales moleculares frontera LUMO representados en color rojo, se localizaron en el anillo de imidazol, incluyendo al grupo nitro y los átomos de carbono pertenecientes al aminoetil ubicado en el C₄, lo cual sugiere que estos sitios podrían ser susceptibles a ataques nucleofílicos. Por otro lado, los orbitales moleculares frontera HOMO representados en color verde, se ubicaron en la N-fenilacetamida ó N-fenilurea (según corresponda la molécula) del sustituyente R de cada molécula, lo que sugiere que estos sitios podrían ser susceptibles a ataques electrofílicos. Cabe mencionar que los resultados obtenidos de las isosuperficies de los orbitales moleculares analizados, coinciden con los resultados obtenidos de las cargas atómicas.

9. Resumen de resultados

- Los resultados obtenidos mediante las plataformas virtuales sugieren que los derivados nitroimidazol no presentaron efecto reproductivo, mutagénico, tumorigénico ni irritante.
- Las propiedades farmacocinéticas de la plataforma virtual Molinspiration, indicaron que todas las moléculas pueden administrarse en forma oral, de acuerdo con las Reglas de Lipinski.
- El acoplamiento molecular, mostró que las moléculas M4_cf1 y M1 son los ligandos que poseen las mejores energías de interacción con la enzima Tripanotión reductasa.
- Las interacciones intermoleculares principales se localizaron en los aminoácidos Glu19, Ile339, Leu18, Ser15, Trp22 y Tyr111, los cuales, coinciden con los aminoácidos esenciales reportados en la literatura para el acoplamiento del tripanotión (sustrato intrínseco).
- Los parámetros geométricos mostraron que una mayor longitud del sustituyente R, propicia una ligera modificación en las longitudes de enlace en el anillo de imidazol.
- El potencial de ionización y la dureza química mostraron que las moléculas M1, M4_cf1 y M1_cf7 son las moléculas más estables, debido a que poseen mayor resistencia a donar electrones.
- El índice de electrofilia sugiere que las moléculas M1, M1_cf7, M4_cf1 y M2_cf9 son más ácidas que sus análogas.
- El potencial químico mostró que la molécula M7_cf9 tiene la mayor capacidad de donar electrones, caso contrario ocurre con las moléculas M4_cf1, M1, M1_cf7 y M2_cf9. Dichos resultados concuerdan con los mostrados en el potencial de

ionización, dureza química e índice de electrofilia y también con las energías de afinidad, ya que las moléculas más ácidas muestran una mayor afinidad.

- El índice de aromaticidad indicó que las moléculas M1, M1_cf7 y M2_cf9 son las moléculas menos tóxicas.
- Las cargas atómicas del nitroimidazol mostraron que el átomo de N₃ posee la carga más negativa que el N₁, lo cual corrobora el comportamiento anfótero reportado en la literatura para los imidazoles, además, estas cargas atómicas favorecen las interacciones por puentes de hidrógeno e hidrofóbicas, mostradas en el acoplamiento molecular.
- La visualización de las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO, permitieron conocer los posibles sitios de interacción de las moléculas propuestas, los cuales concuerdan con las cargas atómicas obtenidas.

10. Conclusiones.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los objetivos establecidos se cumplieron satisfactoriamente, debido a que a través de métodos computacionales se logró caracterizar y evaluar la estructura electrónica, propiedades fisicoquímicas e interacciones intermoleculares de moléculas derivadas de nitroimidazol como posibles inhibidoras de la enzima Tripanotión reductasa.

11. Perspectivas.

- Sintetizar las moléculas con las mejores propiedades fisicoquímicas descritas en el presente proyecto para realizar estudios de actividad antichagásica *in vitro* e *in vivo*.
- Evaluar su actividad inhibitoria con la enzima Tripanotión reductasa.
- Realizar un estudio de toxicidad *in vitro* e *in vivo* de las estructuras con los mejores resultados en los estudios teóricos y experimentales.

12. Glosario

- *ab initio*: Significa “primeros principios” en español
- Acalasia: Trastorno que debilita el esófago e impide el paso de alimentos al estómago.
- Bradicardia: Descenso de la frecuencia cardiaca respecto de lo normal.
- Disfagia: Dificultad para tragar, puede estar asociada al dolor o no.
- Enfermedad de Chagas: Padecimiento causado por el parásito *Trypanosoma cruzi*.
- Esplenomegalia: Inflamación del bazo.
- Fibrosis: Crecimiento de tejido conectivo como respuesta de una lesión o daño.
- Fisión binaria: Forma de reproducción asexual que da como resultado la formación de seres en múltiplos de 2.
- Hematófago: Especie que se alimenta de sangre.
- Hepatoesplenomegalia: Inflamación del hígado y bazo.
- Hospedero: Organismo que en condiciones naturales permite la subsistencia o alojamiento de un agente infeccioso o huésped.
- Linfadenopatía: Trastorno inespecífico de los ganglios linfáticos.
- Linfocitosis: Recuento de linfocitos altos respecto de lo normal.
- Necrosis: Muerte del tejido.
- Reservorio: Organismo animado donde se aloja por un largo plazo un parásito, bacteria o virus
- Taquicardia: Aumento de la frecuencia cardiaca respecto de lo normal.
- Triatomino: Hospedero a largo plazo del parásito *Trypanosoma cruzi*
- Vector: Organismos vivos que pueden transmitir enfermedades infecciosas.

13. Bibliografía.

1. OMS. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [citado el 22 de febrero de 2021].
Disponible en: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/chagas-disease>
2. Oliveira E, da Silveira A, Luquetti A. Gastrointestinal Chagas Disease. Birkhauser
Advances in Infectious Diseases. 2019. 243–264.
3. Secretaría de Salud. Manual de procedimientos para la Enfermedad de Chagas en México.
2019;1–107.
4. Vázquez K, Paulino M, Salas CO, Zarate-Ramos JJ, Vera B, Rivera G. Trypanothione
Reductase: A Target for the Development of Anti- *Trypanosoma cruzi* Drugs. Mini-
Reviews Med Chem. 2017;17(11):939–46.
5. De Fuentes-Vicente J, Vidal-López D, Flores-Villegas A, Moreno-Rodríguez A, De Alba-
Alvarado M, Salazar-Schettino P, et al. *Trypanosoma cruzi*: A review of biological and
methodological factors in Mexican strains. Acta Trop. 2019;195:51–57.
6. Bern C. Chagas' Disease. N Engl J Med. 2015;373(5):456–466.
7. Nájera O, Blanco A, Ruiz B. Frecuencia De Serorreactividad a Chagas En Un Hospital De
Chiapas, México. RESPYN Rev Salud Pública y Nutr. 2018;17(1):0–6.
8. Sales P, Molina I, Murta S, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Corrêa-Oliveira R, et al.
Experimental and clinical treatment of Chagas disease: A review. Am J Trop Med Hyg.
2017;97(5):1289–1303.
9. Secretaría de Salud. Manual de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de Chagas.
2015; 1-56.

10. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx [Internet]. 2021 [citado el 22 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/617472/sem06.pdf>
11. Campos L. Influencia del sustituyente en las propiedades fisicoquímicas y aromáticas de benzimidazol, megalol y analogos: Estudio Computacional. (Tesis de licenciatura). México: Universidad Nacional Autónoma de México;2013.
12. Rueda K, Trujillo J, Carranza J, Vallejo G. Transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*: Una nueva situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en Colombia y otros países suramericanos. *Biomedica*. 2014;34(4):631–641.
13. Salazar S, Rojas W, Cabrera M, Bucio T, Martínez I, Monroy E, et al. A revision of thirteen species of Triatominae (Hemiptera: Reduviidae) vectors of Chagas disease in Mexico. *J Selva Andin Res Soc*. 2010;1(1):57–80.
14. Salazar S, Bucio T, Cabrera B, Alba A, Castillo S, Zenteno G, et al. *Revista de la Facultad de Medicina de la Unam*. *Rev la Fac Med*. 2016;59(3):6–16.
15. Pereira C, Sayé M, Reigada C, Silber A, Labadie G, Miranda M, et al. Computational approaches for drug discovery against trypanosomatid caused diseases. *Parasitology*. 2020;(1):1-23.
16. Souza A, Ferreira L, de Oliveira A, Andricopulo A. Quantitative structure–activity relationships for structurally diverse chemotypes having anti-*Trypanosoma cruzi* activity. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1-21.
17. Uribarren B. Enfermedad de Chagas [Internet]. México: Universidad Nacional Autónoma de México 2018. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia>

18. CDC, American Trypanosomiasis [Internet]. 2019 [Citado el 22 de febrero de 2021].
Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>
19. Pérez J, Molina I. Chagas disease. *J Am Acad Physician Assist.* 2018;391:82–94.
20. Rassi A, José M. Chagas disease. *J Am Acad Physician Assist.* 2010;375:1388–402.
21. Álvarez-Hernández D, Franyuti-Kelly G, Díaz-López-Silva R, González-Chávez A.M, González-Hermosillo-Cornejo D, Vázquez-López R. Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Rev Médica del Hosp Gen México.* 2018;81(3):154–164.
22. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet.* 2001;1:92–100.
23. Ribeiro V, Dias N, Paiva T, Hagström-Bex L, Nitz N, Pratesi R, et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2020;12(August 2019):7–17.
24. Díaz M, González C. Enfermedad de Chagas agudo: transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* como una vía de transmisión re-emergente. 2014;46(2): 177-188.
25. Cecchini D, Lespada M, Riarte A, Rodriguez C. Reactivación de la enfermedad de Chagas en el sistema nervioso central de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actual SIDA.* 2009;17(64):52–59.
26. Araque M, Soto O. Redox mechanism of *Trypanosoma cruzi* Resistance to Nitro Prodrugs Benznidazole and Nifurtimox. *Int J Bioinforma Comput Biol.* 2020;5(1):1–7.
27. Do Vale Chaves e Mello F, Castro Salomão Quaresma B, Resende Pitombeira M, Araújo de Brito M, Farias PP, Lisboa de Castro S, et al. Novel nitroimidazole derivatives evaluated for their trypanocidal, cytotoxic, and genotoxic activities. *Eur J Med Chem.* 2020;186:1–15.

28. González Z, Vázquez C, Mejia-Tlachi M, Márquez-Dueñas C, Manning-Cela R, Encalada R, et al. Gamma-glutamylcysteine synthetase and trypanothione 1 exert high control on the antioxidant system in *Trypanosoma cruzi* contributing to drug resistance and infectivity. *Redox Biol.* 2019;26:1-14.
29. Sánchez E, Vélez M, Restrepo M, Marín J, Gallego D. Tripanosomiasis americana, una mirada desde el tratamiento. *An la Fac Med.* 2016;77(1):39-44.
30. Fairlamb A, Blackburn P, Ulrich P, Chait BT, Cerami A. Trypanothione: A novel bis(glutathionyl)spermidine cofactor for glutathione reductase in trypanosomatids. *Science* (80-). 1985;227(4693):1485–1487.
31. Werner A, Zulantay A. Update on the treatment of Chagas' disease. *Rev Med Chil.* 2011;139(2):247–257.
32. Richardson J, Nett I, Jones D, Abdille M, Gilbert I, Fairlamb A. Improved tricyclic inhibitors of trypanothione reductase by screening and chemical synthesis. *ChemMedChem.* 2009;4(8):1333–40.
33. Bernardes L, Zani C, Carvalho I. Trypanosomatidae Diseases: From the Current Therapy to the Efficacious Role of Trypanothione Reductase in Drug Discovery. *Curr Med Chem.* 2013;20(21):2673–2696.
34. Lo Presti MS, Bazán PC, Strauss M, Báez AL, Rivarola HW, Paglini-Oliva PA. Trypanothione reductase inhibitors: Overview of the action of thioridazine in different stages of Chagas disease. *Acta Trop.* 2015;145:79–87.
35. Birkholtz L, Williams M, Niemand J, Louw AI, Persson L, Heby O. Polyamine homeostasis as a drug target in pathogenic protozoa: Peculiarities and possibilities. *Biochem J.* 2011;438(2):229–244.

36. Voet D, Voet J, Pratt C. Fundamentos de Bioquímica. 4a ed. Medica Panamericana; 2016. 315-355.
37. Peretó J, Sendra R, Pemblanco M, Bañó C. Fundamentos de bioquímica. 1° edición. España: Publicaciones de la Universidad de Valencia (PUV); 2007. 376.
38. Teijón JM, Blanco MD, Olmo RM, Posada P, Teijón C, Villarino A. Fundamentos de bioquímica estructural. 3° edición. Tébar Flores; 2017. 549.
39. Barthélemy C, Cornago P, Esteban S. Química Heterocíclica. 1° edición. España: UNED; 2015. 516.
40. Paquette LA. Fundamentos de química heterocíclica. 1° edición. Limusa; 1987. 395.
41. Rivera A. Lecciones de Química Heterocíclica. 1° edición. Universidad Nacional de Colombia; 2015. 292.
42. Cuevas G, Cortés F. Introducción a la química computacional. 1a ed. México: Fondo de cultura económica; 2003. 11–15.
43. Ramachandran K, Deepa G, Namboori K. Research in Computational Chemistry and Molecular Modeling. Computational Chemistry and Molecular Modeling. 2008. 297–310.
44. Levine I. Química Cuántica. 5ed. España: Prentice Hall; 2001.
45. Roy K, Kar S, Das RN. Other Related Techniques. En: Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment. 1a ed. Academic Press; 2015. 357–425.
46. Sholl D, Steckel J. Density Functional Theory A practical introduction. 1a ed. USA: Wiley; 2009. 589–631.

47. Zhao Y, Truhlar DG. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theor Chem Acc.* 2008;120(1–3):215–41.
48. Foresman JB, Frisch A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods.* 2^o edición. USA: Gaussian Inc;1995.
49. Chang R, Goldsby K. *Química.* 12a ed. México: Mc Graw Hill Education; 2017.
50. Parr RG, Pearson RG. Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity. *J Am Chem Soc.* 1983;105(26):7512–6.
51. Soriano C, Barrientos S, Francisco M, Sainz D. Computational study of substituent effects on the acidity, toxicity and chemical reactivity of bacteriostatic sulfonamides: *Journal of Molecular Graphics and Modelling.* 2018; 81: 116-124.
52. Lewars E. *Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics.* 2a ed. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics.* USA: Springer US; 2011. 1–728.
53. López J, Ensuncho A, Robles J. Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en Cis-Platino (II). Vol. 36. 2013;1308–1317.
54. Beltrán J, Andrés J. *Química teórica y computacional.* 2a ed. España: Universitat Jaume I; 2000. 128–131.
55. Cedillo A, Contreras R. A local extension of the electrophilicity index concept. *J Mex Chem Soc.* 2012;56(3):257–260.

56. Barone PMVB, Camilo A, Galvão DS. Theoretical approach to identify carcinogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Phys Rev Lett*. 1996;77(6):1186–9.
57. Raya A, Barrientos-Salcedo C, Rubio-Póo C, Soriano-Correa C. Electronic structure evaluation through quantum chemical descriptors of 17 β -aminoestrogens with an anticoagulant effect. *Eur J Med Chem*. 2011;46(6):2463–8.
58. Gupta M, Sharma R, Kumar A. Docking techniques in pharmacology: How much promising? *Comput Biol Chem*. 2018;76:210–217.
59. Lipinski C, Lombardo F, Dominy B, Feeney P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Elsevier*. 1997;23(1):3–25.
60. Delgado A, Minguillón C, Joglar J. *Introducción a la química terapéutica*. Ediciones Díaz de Santos; 2003. 25.
61. Campos-Fernández L, Barrientos-Salcedo C, Herrera Valencia EE, Ortiz-Muñiz R, Soriano-Correa C. Substituent effects on the stability, physicochemical properties and chemical reactivity of nitroimidazole derivatives with potential antiparasitic effect: A computational study. *New J Chem*. 2019;43(28):11125–34.
62. Maruenda H. Tripanotión Reductasa como Blanco Quimioterapéutico contra la Tripanosomosis y la Leishmaniosis. *Rev Química*. 2002;16(1–2):33–41.
63. O’Sullivan M, Durham T, Valdes H, Dauer K, Karney N, Forrestel A, et al. Dibenzosuberyl substituted polyamines and analogs of clomipramine as effective inhibitors of trypanothione reductase; Molecular docking, and assessment of trypanocidal activities. *Bioorganic Med Chem*. 2015;23(5):996–1010.

64. Bond CS, Zhang Y, Berriman M, Cunningham ML, Fairlamb AH, Hunter WN. Crystal structure of *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase in complex with trypanothione, and the structure-based discovery of new natural product inhibitors. *Structure*. 1999;7(1):81–9.
65. Cavalli A, Lizzi F, Bongarzone S, Brun R, Luise Krauth-Siegel R, Bolognesi M. Privileged structure-guided synthesis of quinazoline derivatives as inhibitors of trypanothione reductase. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2009;19(11):3031–5.
66. Bonnet JJ, Ibers JA. The structure of Histamine. *J Am Chem Soc*. 1973;95(15):4829–33.
67. Soares-Sobrinho JL, Cunha-Filho MSS, Neto PJR, Torres-Labandeira JJ, Dacunha-Marinho B. Benznidazole. *Acta Crystallogr Sect E Struct Reports Online*. 2008;64(3).
68. Rameau J, Devillers J, Declercq J, Chauviere G, Perle J. Molecular Structure of 2-Amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazol (Megazol) and Related Compounds: A Concerted Study Using X-ray Crystallography, Molecular Mechanics, and Semiempirical Methods. *Struct Chem*. 1996;7(3):187-204.

14. Apéndices.

Apéndice 1.

Tabla 6. Resultados de acoplamiento molecular

Moléculas	Energía de interacción (kcal/mol)*
M4	-5.9
M4_cf8	-5.8
M1_cf3	-5.5
M2	-5.7
M2_cf2	-5.6
M2_cf9	-5.4
M5_cf3	-5.7
M5	-5.5
M5_cf13	-5.5
M3_cf8	-5.6
M3_cf1	-5.6
M6_cf10	-5.5
M6_cf5	-5.5
M6	-5.4
M7_cf1	-5.5
M7_cf9	-5.0

*Energía de interacción obtenidas de AutoDock Vina 1.1.2

Apéndice 2.

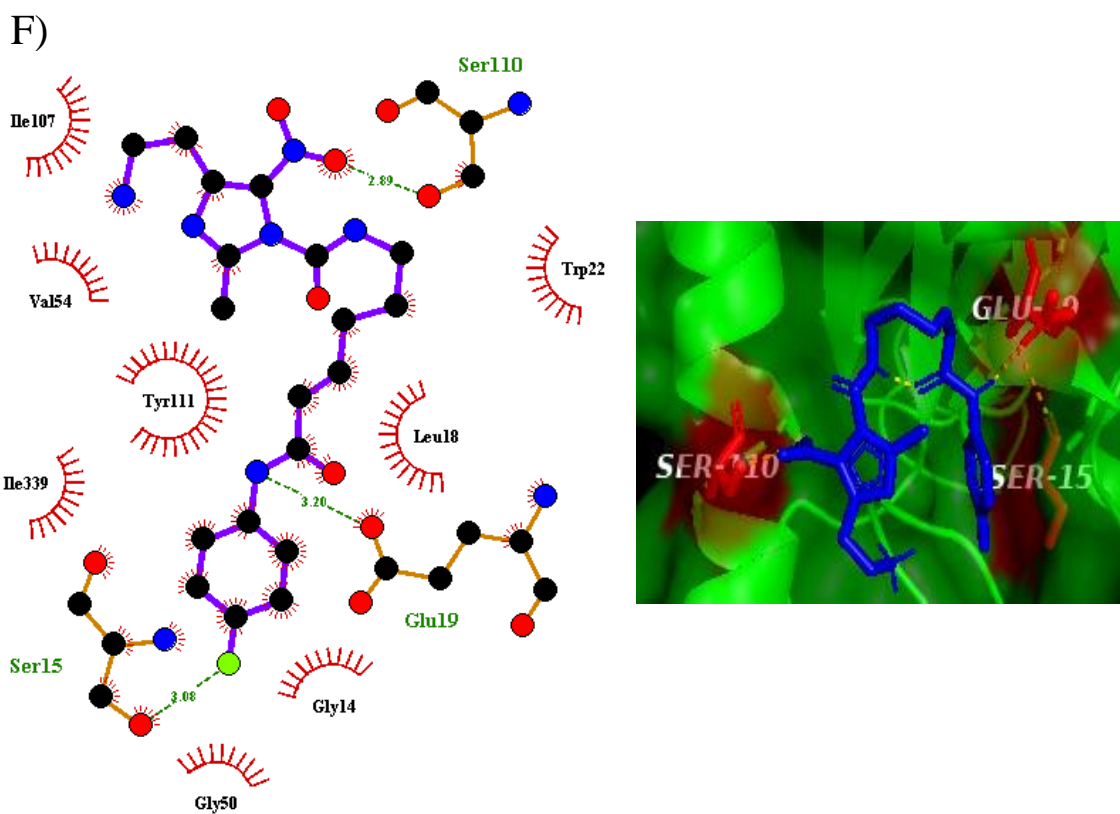
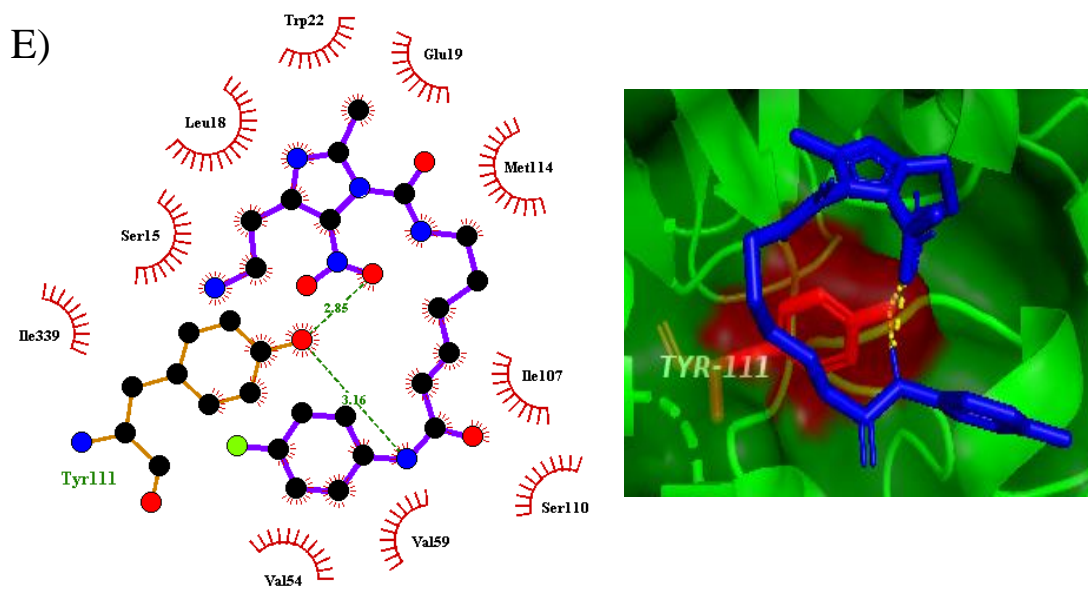


Figura 27. Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

E) M4 F) M4_cf8

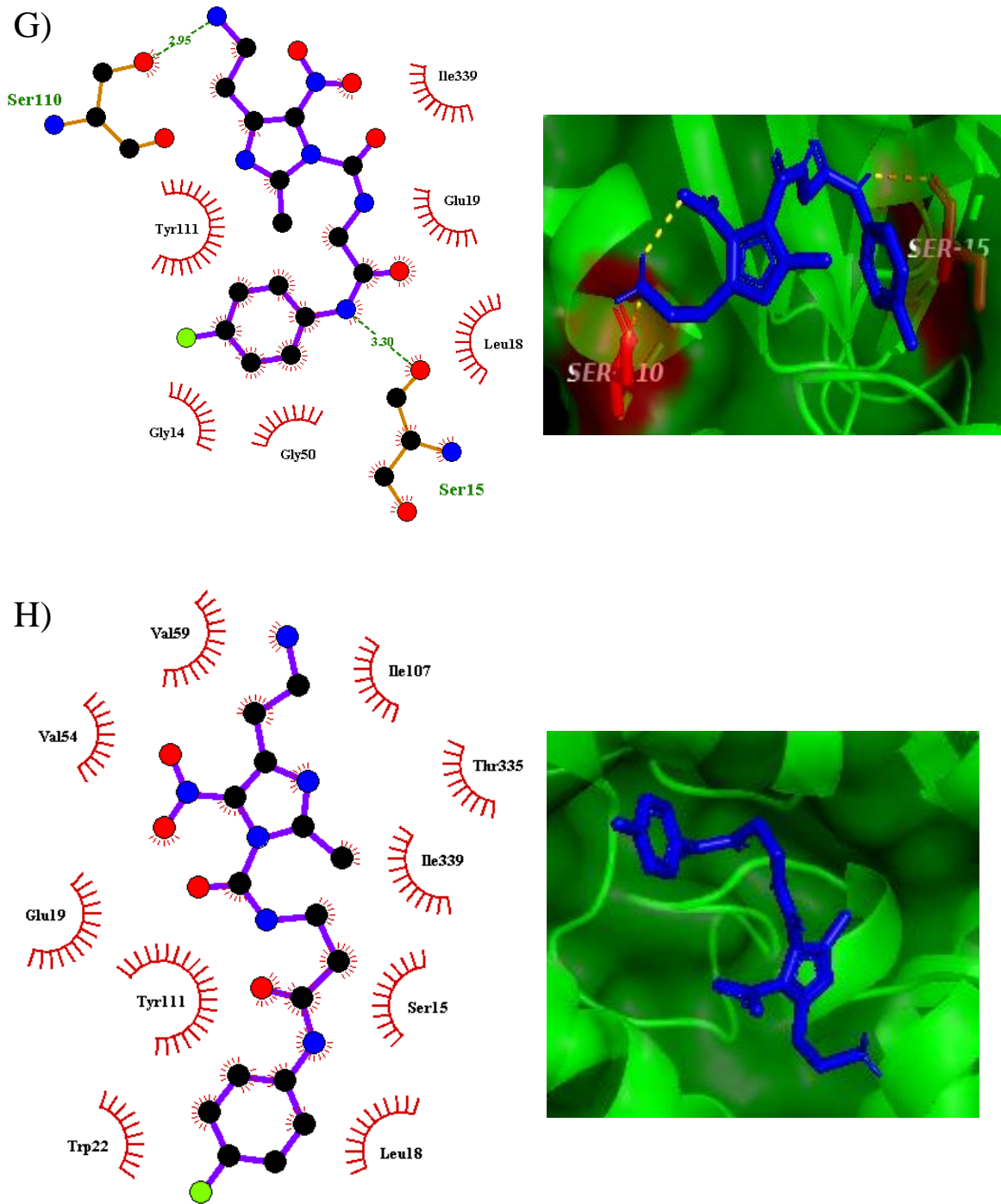


Figura 27: Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

G) M1_cf3 H) M2

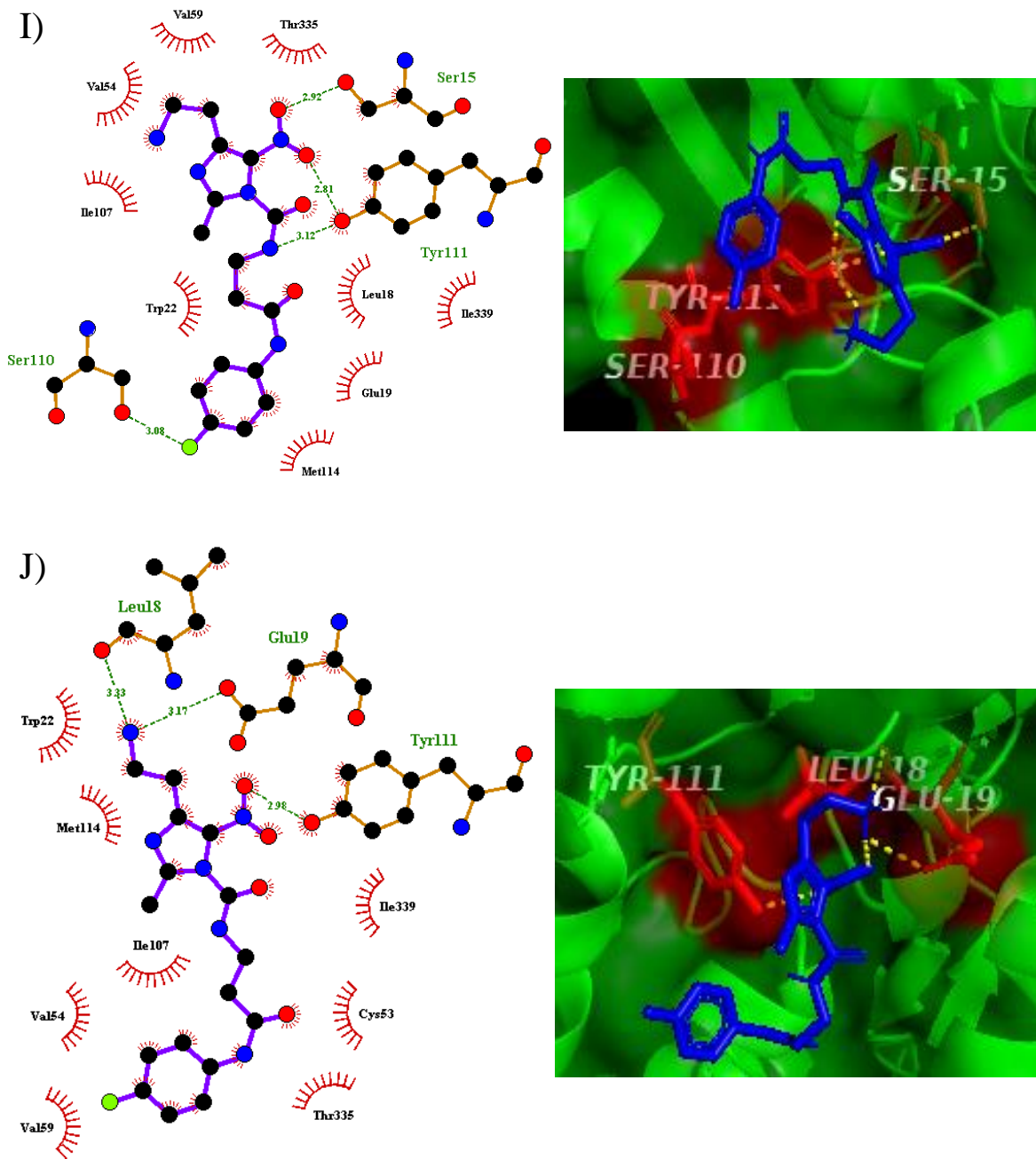


Figura 27: Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

I) M2_cf2 J) M2_cf9

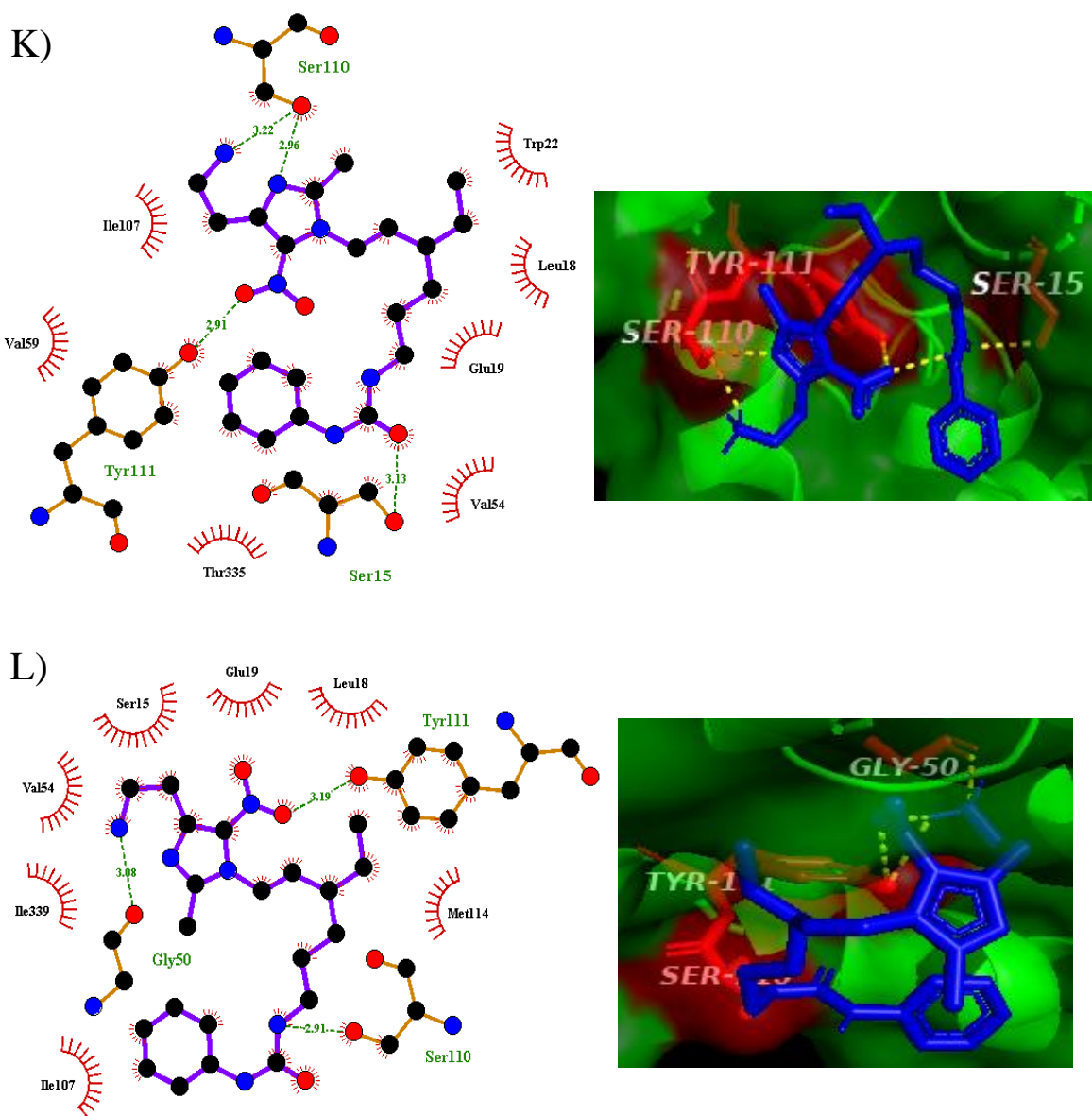
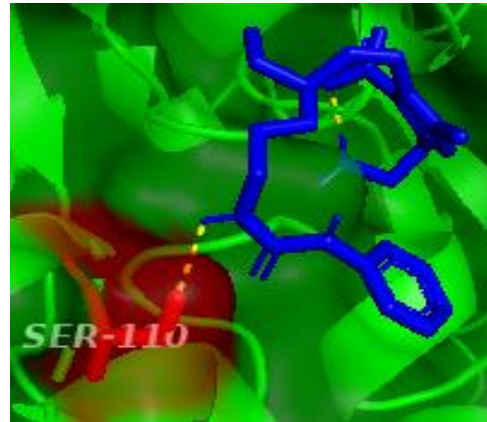
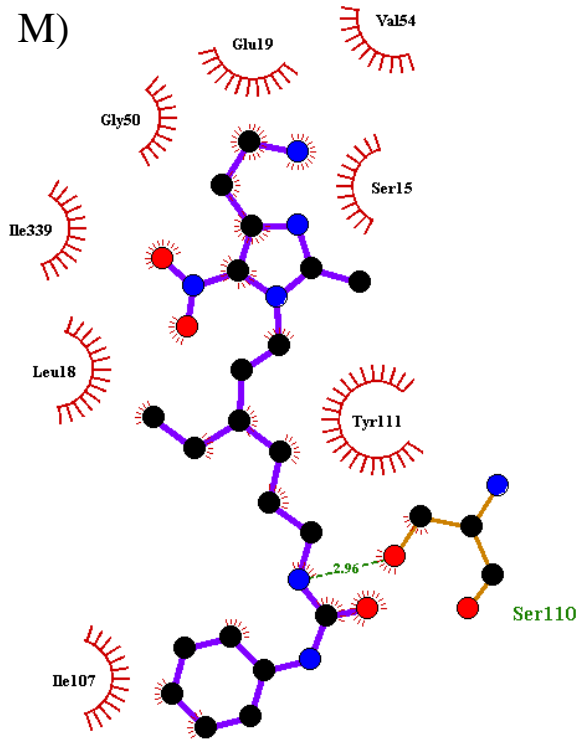


Figura 27: Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

K) M5_cf3 L) M5

M)



N)

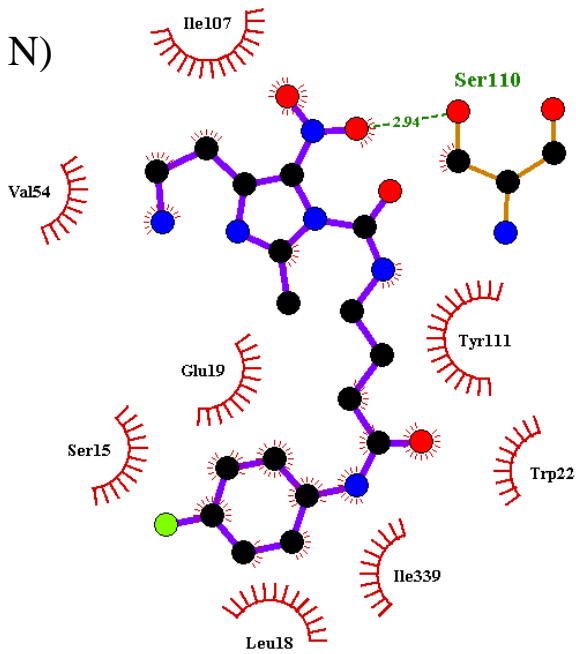
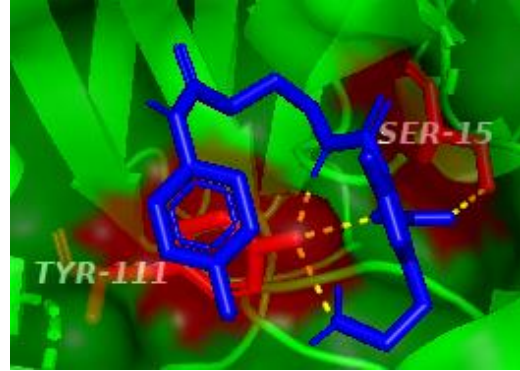
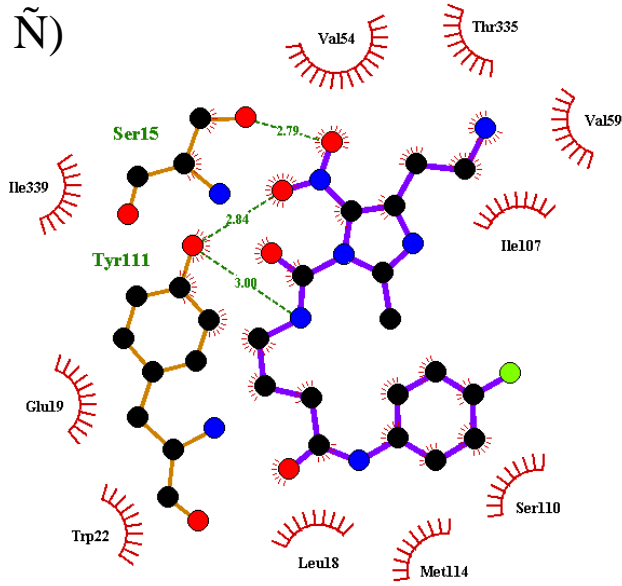


Figura 27: Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

M) M5_cf3 N) M3_cf8

Ñ)



O)

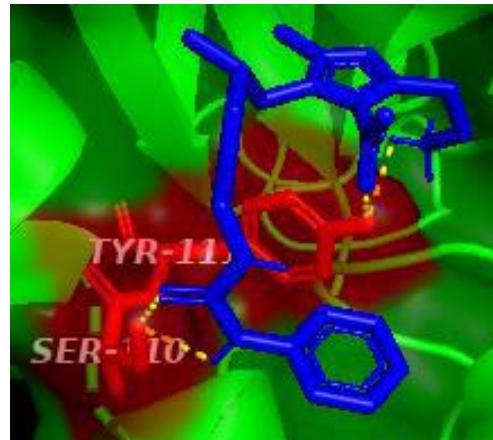
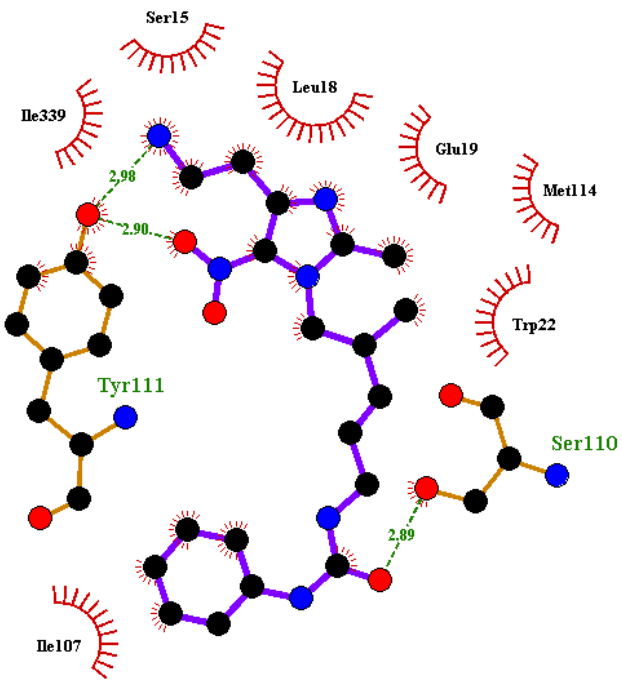
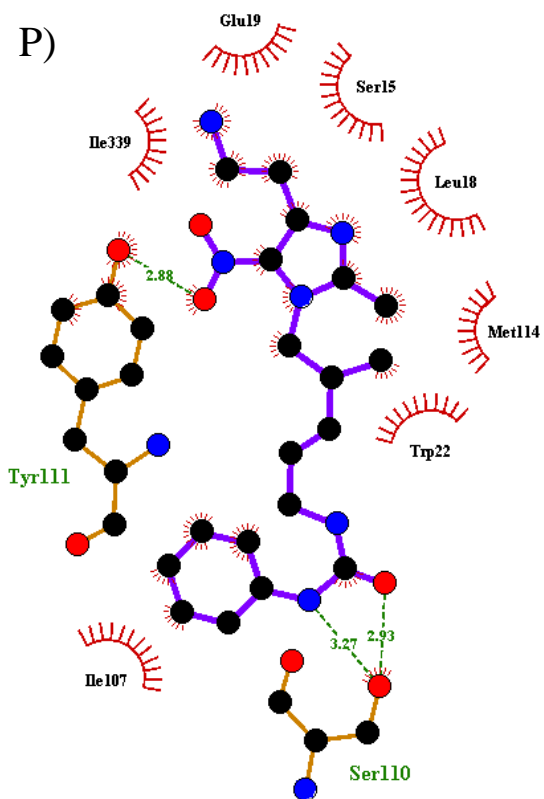


Figura 27: Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

Ñ) M3_cf1 O) M6_cf10

P)



Q)

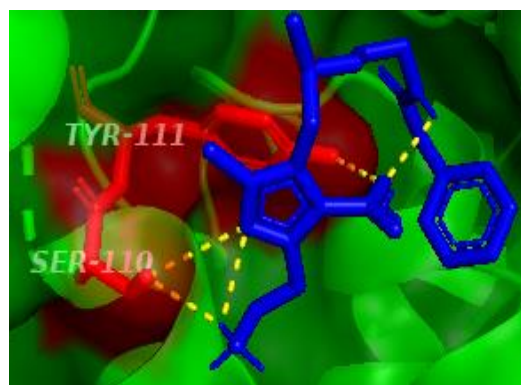
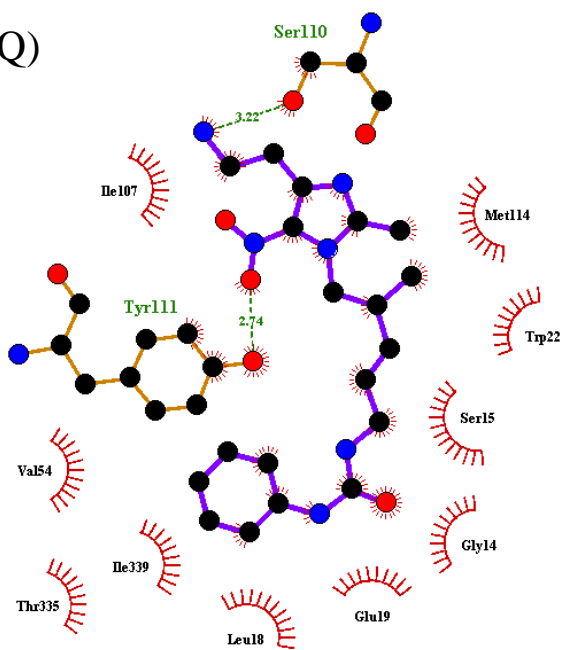


Figura 27: Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

P) M6_cf5 Q) M6

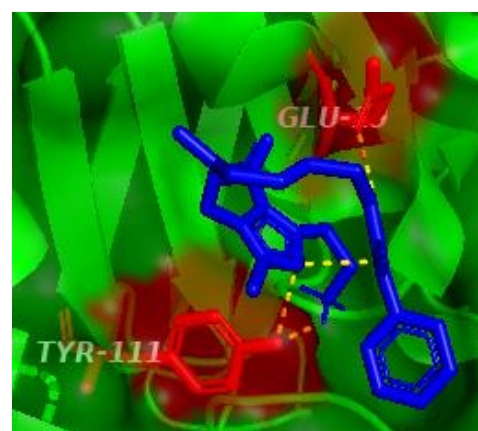
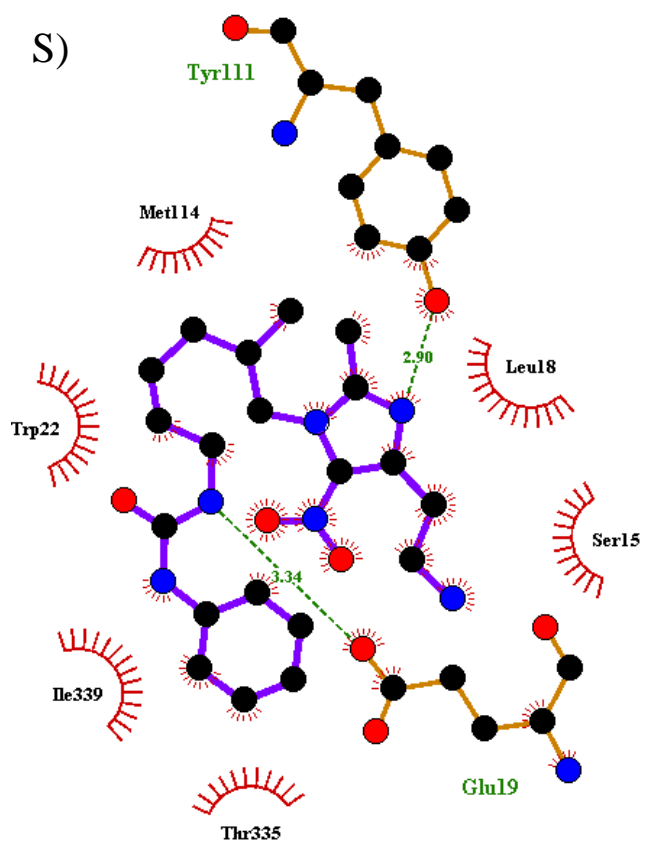
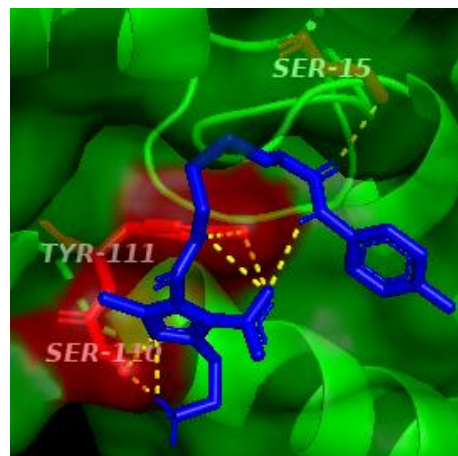
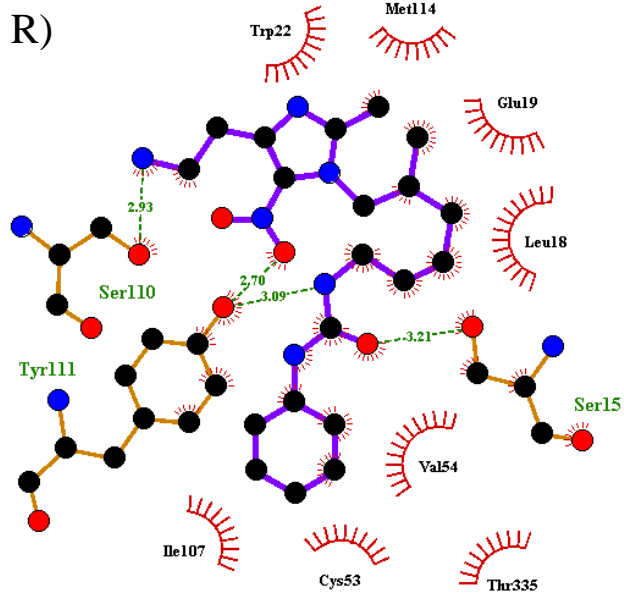


Figura 27: Interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno e hidrofóbicas.

R) M7_cf1 S) M7_cf9

Apéndice 3.

Tabla 7. Parámetros geométricos de derivados de nitroimidazol a nivel de M06-2x/6-311+G(d,p)

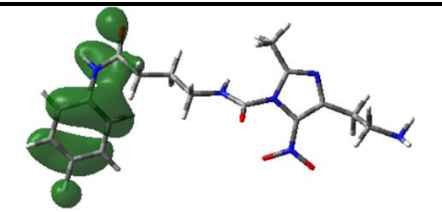
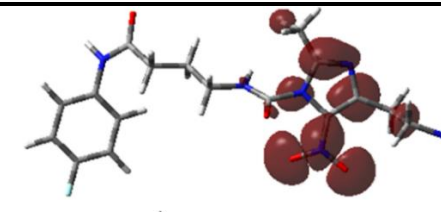
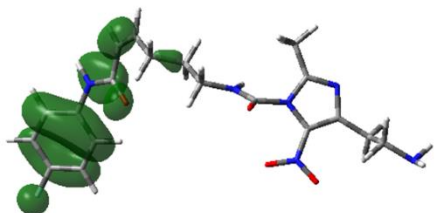
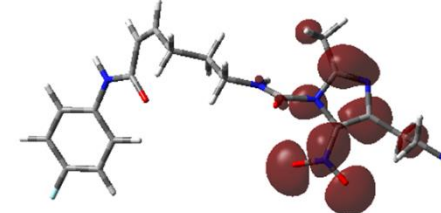
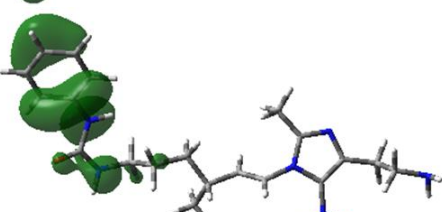
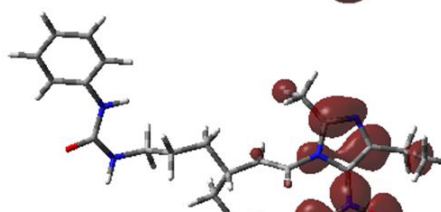
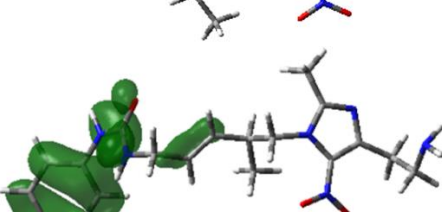
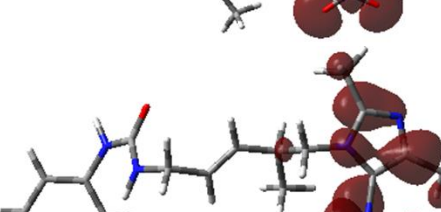


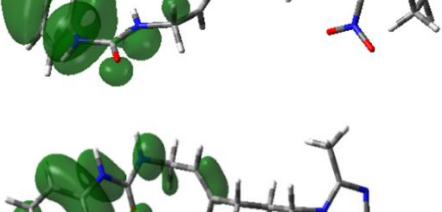
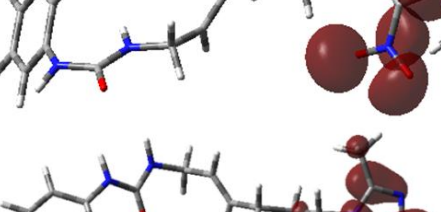
Geometría	M3_cf8	M4_cf8	M5_cf3	M6_cf10	M7_cf1	M7_cf19	Histamina ⁶⁶	Benznidazol ⁶⁷	Megazol ⁶⁸
N ₁ -C ₂	1.362	1.360	1.352	1.349	1.348	1.348	1.303	1.362	1.346
C ₂ -N ₃	1.325	1.326	1.334	1.334	1.336	1.334	1.349	1.314	1.329
N ₃ -C ₄	1.363	1.362	1.355	1.354	1.353	1.354	1.365	1.362	1.348
N ₁ -C ₅	1.385	1.385	1.387	1.389	1.388	1.389	1.380	1.358	-
C ₂ -N ₆	-	-	-	-	-	-	-	1.434	-
C ₅ -N ₆	1.405	1.405	1.402	1.403	1.401	1.403	-	-	1.348
N ₆ -O ₇	1.226	1.226	1.227	1.226	1.228	1.226	-	1.232	-
N ₁ -R	1.455	1.456	1.434	1.472	1.471	1.473	-	1.463	1.469
N ₁ -C ₂ -N ₃	111.36	123.41	123.95	123.30	123.68	123.33	112.3	-	127.08
N ₁ -C ₅ -C ₄	107.48	107.40	107.51	107.60	107.65	107.63	110.8	106.76	-
C ₂ -N ₁ -C ₅	105.58	105.69	105.46	105.10	105.12	105.09	104.5	104.99	-
C ₅ -N ₁ -R	125.86	126.48	128.25	130.61	127.78	130.61	-	124.17	129.18
O ₇ -N ₆ -O ₈	123.67	123.65	122.97	122.61	122.69	122.59	-	124.07	-
C ₂ -N ₃ -C ₄ -C ₅	-0.73	-0.92	-0.31	0.05	0.57	-0.03	-	0.00	0.67
N ₃ -C ₄ -C ₅ -N ₁	2.51	2.51	1.03	0.92	0.90	-0.86	-	-0.46	-
C ₄ -N ₃ -C ₂ -N ₁	-1.39	-1.08	-0.57	0.89	-1.93	0.97	-	0.48	-0.44
R-N ₁ -C ₂ -N ₃	163.00	165.75	176.60	-170.58	165.47	-171.03	-	-176.13	-
R-N ₁ -C ₅ -C ₄	-136.15	-165.97	-176.60	169.41	-164.27	169.87	-	176.45	-179.07
O ₈ -N ₆ -C ₂ -N ₁	-	-	-	-	-	-	-	-5.0	-
O ₈ -N ₆ -C ₅ -N ₁	-174.01	-174.27	-177.11	171.97	-177.09	171.21	-	-	-

Valores de longitud de enlace en Angstrom (Å)

Valores de ángulos de enlace y ángulos diedros en grados (°)

Apéndice 4.

Tabla 10. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO a nivel de M06-2X/6-311+G (d,p), y en fase acuosa.

Molécula	Homo	Lumo
M3_cf8		
M4_cf8		
M5_cf3		
M6_cf10		
M7_cf1		
M7_cf9		

Carga negativa en color verde
Carga positiva en color rojo