**Correlación estructura-citotoxicidad de una serie de androtanos utilizando Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)**

Neacato P1., Fermín M1., Rodríguez-Ortega M2,3., Cabrera G1.

1.- Centro de Química Orgánica, Laboratorio de Productos Naturales, UCV.

2.- Instituto de Biomedicina Facultad de Medicina, UCV.

3.- Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina del Ministerio del Poder Popular de Salud y Desarrollo Social.

**Introducción**

El presente trabajo es un estudio computacional de una serie de androstanos a los que se les determinó el efecto citotóxico sobre las células Vero, calculando la dosis letal 80 a fin de proponer un modelo SAR que permita ser usado para diseñar nuevos compuestos activos. Los parámetros moleculares de los androstanos estudiados fueron calculados después de optimizar su geometría usando el método funcional de la densidad B3LYP/6-31G\*\*. Reportamos un modelo SAR que incluye parámetros moleculares relacionados con la citotoxicidad. La identificación de parámetros moleculares también podría estar relacionada con la actividad virucida contra el Dengue. En este sentido hemos estudiado diversos parámetros moleculares que se han empleado para interpretar y relacionar la reactividad química con la estructura electrónica de átomos y moléculas. Análisis de distribución electrónica, cargas atómicas, potenciales eléctrostáticos, Log P, etc. son algunos de los parámetros que pudiésemos citar como ejemplos.

**Objetivo**

Encontrar una posible correlación estructura-citotoxicidad de una serie de androtanos utilizando Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

**Metodología**

Las androstanos empleados para este estudio fueron adquiridos comercialmente o sintetizados previamente en nuestro laboratorio1. Todo el material ensayado fue pesado (1 mg/ml en dimetilsulfóxido 10%)

 *Material biológico***:** Células Vero: fibroblastos aislados de riñón de mono *Macacus rhesus*, suministradas por el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Ministerio del Poder Popular de Salud y Desarrollo Social (M.P.P.S.D.S).

*Ensayo de citotoxicidad:*se realizó el ensayo colorimétrico del 3-(4,5-Dimetiltiazol 2yl)-2,4-difenilbromuro de tetrazolio (MTT)2 en placas de fondo plano de 96 pozos. El experimento se realizó por cuadriplicado. La absorbancia fue determinada a 570 nm en un lector de Elisa Multiscan EX. Con los datos obtenidos se determinó la viabilidad celular a las 120 horas. El LD80 de los compuestos utilizados se calculo utilizando la ecuación de la recta

*Modelo Computacional*: Las estructuras fueron optimizadas en Gaussian3 03 empleando DFT método B3LYP con base 6-31G\*\*. Los parámetros moleculares fueron calculados en las estructuras optimizadas usando Hyperchem 7.54. Las propiedades calculadas fueron: Área Superficial Molecular, (A), Volumen Molecular (V), Energía de Hidratación (Es), Log P, Refractividad Molar (RM) y Polarizabilidad (P). Los LD80 obtenidos fueron correlacionados con los parámetros moleculares a fin de proponer un modelo SAR.

**Resultados**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Compuesto | Área(Å2) | V(Å3) | Es (Kca/mol) | Lop P | RM (Å3) | P (Å3) | LD80 |
| Testosterona, 4 | 387.19 | 855.86 | 2.00 | 3.84 | 84.43 | 33.07 | 23.33 |
| 3β-17β-androstandiol, 1 | 395.42 | 880.49 | 5.86 | 3.73 | 84.63 | 33.82 | 86.78 |
| 3β-hidroxi-17-androestanona 2 | 394.24 | 866.53 | 3.37 | 4.25 | 83.81 | 33.27 | 61.51 |
| Testosterona Acetilada, 5 | 456.08 | 961.63 | 0.71 | 3.96 | 93.58 | 36.83 | 23.13 |
| Colestanol, 3 | 619.93 | 1230.35 | 0.34 | 7.61 | 119.77 | 47.86 | 22.14 |
| 17β-hidroxi-1,4-dien-3-androtanona, 6 | 382.08 | 845.35 | 2.40 | 3.91 | 85.52 | 32.88 | 43.06 |

Al graficar los valores de LD50 vs. Parámetros Moleculares [A (Å2), MV (Å3), EH (Kca/mol), Log P,]se obtuvieron buenos resultados. (Figura 2). De donde se obtiene la ecuación de la recta:

Y= 15.202 + 0.121 Área – 0.300 LogP – 0.070 V – 0.327 EH

|  |  |
| --- | --- |
| Coeficiente de correlación múltiple | 0.998292144 |
| Coeficiente de determinación R2 | 0.996587206 |
| R2 ajustado | 0.982936028 |



**Conclusión**

Entre los parámetros utilizados para la correlación se encontró que el Área superficial molecular (A), parámetro Log P, y la Energía de Hidratación, son factores importantes en la citotoxicidad. Sin embargo, Área superficial molecular tiene el peso más alto en la correlación.

**Referencia**

1. Neacato, P. Síntesis de derivados de androstanos como posibles agentes antivirales. Trabajo Especial de Grado, Facultad de Ciencias, UCV (2007).
2. Mosmann T. 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival:application to proliferation and citotoxicy assays. **J Immunolol Meth**. 65:55-63.
3. Gaussian 98, Revision A.6, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
4. HyperChem(TM) Professional 7.51, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.