

Título: DISEÑO Y DESARROLLO DE LOS α -AMINONITRILOS, ANÁLOGOS DEL ALCALOIDE GIRGENSOHNINA, COMO NUEVOS INSECTICIDAS: EVALUACIÓN DE SU MECANISMO DE ACCIÓN A NIVEL DE FRAGMENTACIÓN DE ADN, INHIBICIÓN DE LA ACHE Y BIOENERGÉTICA MITOCONDRIAL SOBRE VECTORES DE DENGUE Y CHAGAS

DESCRIPCIÓN

Convocatoria No. 657-2014

Entidad: Universidad Industrial de Santander - UIS

Grupo de Investigación: COL0010815 - CINTROP-UIS, COL0036876 - Grupo de Investigación en Bioquímica Y Microbiología, COL0058247 - Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular

Investigador Principal: Jonny Edward Duque Luna

Resumen Ejecutivo: El presente proyecto propone evaluar la acción biocida de una nueva serie de α -aminonitrilos, análogos del alcaloide natural gingersohnina, en el mosquito vector del dengue *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) y el pito vector del mal de Chagas, *Rhodnius prolixus* Stål 1859 (Hemiptera: Reduviidae). Los resultados de los ensayos biológicos permitirán identificar nuevos y promisorios agentes agroquímicos brindando alternativas para el manejo de los vectores de las enfermedades del Dengue y Chagas. Los diferentes ensayos tanto in vivo como in vitro buscarán determinar los diferentes sistemas enzimáticos y proteicos que se ven afectados al tratar los individuos con los diferentes productos sintetizados, contribuyendo así al entendimiento de su mecanismo de acción.

La investigación presenta como eje central la generación de librerías de nuevos y diversos α -aminonitrilos, en ese sentido se plantea la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos basados en la estructura del alcaloide gingersohnina. La selección de las modificaciones estructurales se basará en el estudio de metabolitos secundarios con actividades biológicas ya estudiadas y reconocidas por tener acción insecticida. El desarrollo experimental iniciará con la determinación de los métodos de síntesis, acordes con los principios de la química verde, para la obtención de moléculas heterocíclicas sencillas (piperidinas N-sustituidas) de interés biológico, empleando la reacción de Strecker en una versión modificada.

El éxito de esta primera etapa llevará a la estandarización de una metodología que permita la combinación del núcleo α -aminonitrílico con sistemas nicotínicos, tetrahidroisoquinolínicos y piperizidínicos con lo que se busca brindar nuevas entidades químicas como táctica viable para abordar los problemas socio-económicos de salud pública como son el control de vectores de las enfermedades del Dengue y Chagas. Después de contar con una nueva librería de compuestos, se plantean diferentes ensayos biológicos para evaluar su acción sobre los diferentes estadios del mosquito *A. aegypti* y sobre los instares ninfales I y IV de *Rhodnius prolixus*. Para la determinación del mecanismo de acción, el trabajo evaluará la fragmentación de ADN, la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y la bioenergética mitocondrial. Con estas pruebas se buscará elucidar el

mecanismo de acción de la serie de compuestos sintetizados. Adicionalmente, se plantea implementar el modelo de pez cebra de estado embrionario (en microplacas de 96 pocillos) para observar los cambios fenotípicos producto de la acción de los α -aminonitrilos evaluados y determinar si las moléculas representan un potencial riesgo para el ambiente, estableciendo una medida de toxicidad ambiental estándar.

El proyecto se fundamenta en los siguientes hechos confirmados: a) Empleando una modificación de la reacción de Strecker se sintetizó previamente una pequeña serie de moléculas análogas al alcaloide natural; b) Las moléculas mostraron inhibir in vitro a la AChE bovina lo que permitió postularlos como moduladores del sistema colinérgico; c. Seis de los compuestos inhibieron en un mayor grado la acción de esta enzima al compararles con el alcaloide natural, la gircensohnina; d) Seis compuestos mostraron acción insecticida sobre larvas entre tercer y cuarto instar bajo condiciones de laboratorio y e) El modelo de embriones del pez cebra se considera como modelo de relación entre bioensayos de toxicidad in vitro e in vivo. Debido a la alta homología genética entre el pez cebra y los humanos, este ensayo permitirá determinar los posibles daños u alteraciones que puedan ocasionar estas moléculas.