



**EDUCACIÓN**  
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO  
NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Boca del Río  
División de Estudios de Posgrado e Investigación



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE BOCA DEL RÍO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**“ANÁLISIS *In silico* DE DERIVADOS QUIRALES DE NITROGUANIDINAS  
CON ACTIVIDAD INSECTICIDA PARA EL CONTROL DE COMPLEJOS  
AMBROSIALES”**

**TESIS**

QUE COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS EN  
INGENIERÍA AMBIENTAL

PRESENTA

**ING. MÓNICA DANIRA ALONSO DOMÍNGUEZ**

DIRECTOR DE TESIS

**DR. IRVING DAVID PÉREZ LANDA**

CODIRECTOR DE TESIS

**DR. JOSÉ LUIS OLIVARES ROMERO**

ASESORES

**DRA. MARÍA DEL REFUGIO CASTAÑEDA CHÁVEZ**

**DRA. PAULA ZÚÑIGA RUÍZ**

OCTUBRE 2023

BOCA DEL RÍO, VERACRUZ, MÉXICO



Km. 12 Carretera Veracruz-Córdoba, Boca del Río, Ver. C.P. 94290.  
Tel. (229) 690 5010 ext. 113 depi\_bdelrio@tecnm.mx | tecnm.mx | bdelrio.tecnm.mx



2023  
AÑO DE  
**Francisco  
VILLA**  
EL REVOLUCIONARIO DEL PUEBLO



Boca del Río, Ver **10/OCTUBRE/2023**

ASUNTO: **AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN**

**MONICA DANIRA ALONSO DOMINGUEZ  
PASANTE DEL PROGRAMA MAESTRÍA EN  
CIENCIAS EN INGENIERIA AMBIENTAL  
PRESENTE**

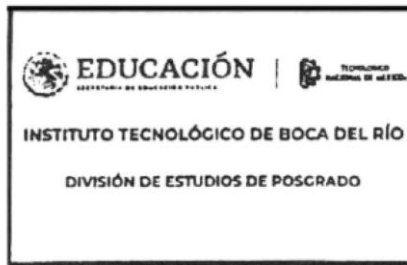
De acuerdo con el fallo emitido por los integrantes del Comité Revisor de la **TESIS PARA OBTENCIÓN DE GRADO**, desarrollada por usted cuyo título es:

**“ANÁLISIS IN SILICO DE NITROGUANIDINAS QUIRALES COPN ACTIVIDAD INSECTICIDA PARA EL CONTROL DE COMPLEJOS AMBROSIALES “**

Esta División de Estudios de Posgrado e Investigación le concede **AUTORIZACIÓN** para que proceda a su impresión.

**ATENTAMENTE**  
*Excelencia en Educación Tecnológica®  
Por nuestros mares responderemos*

**DR. JUAN DAVID GARAY MARIN  
JEFE DE LA DIVISION DE ESTUDIOS  
POSGRADO E INVESTIGACIÓN DE**



c.c.p. Coordinación del Programa MCIA  
c.c.p. Expediente





**ACTA DE REVISIÓN DE TESIS**

**Número Registro: A-01402-170122**

En la ciudad de Boca del Río, Ver., siendo las 10:00 horas del día 2 del mes de octubre de 2023 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Consejo del Posgrado de la Maestría en Ciencias en Ambiental del ITBOCA, para examinar la Tesis de Grado titulada:

**“ANÁLISIS IN SILICO DE NITROGUANIDINAS QUIRALES CON ACTIVIDAD INSECTICIDA PARA EL CONTROL DE COMPLEJOS AMBROSIALES “**

Que presenta el (la) alumno(a):

**MONICA DANIRA ALONSO DOMINGUEZ**  
Aspirante al Grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS EN INGENIERIA AMBIENTAL**

Después de escuchar las opiniones sobre el documento escrito e intercambiar puntos de vista, los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes para su defensa ante el jurado correspondiente.

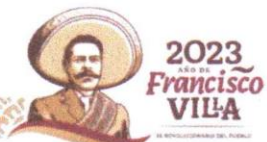
**LA COMISIÓN REVISORA:**

**DR. IRVING DAVID PEREZ LANDA**  
Director

**DRA. MARÍA DEL REFUGIO CASTAÑEDA CHÁVEZ**  
Asesor

**DR. JOSE LUIS OLIVARES ROMERO**  
Co-Director

**DRA. PAULA ZUÑIGA RUIZ**  
Asesor





Boca del Río, Ver., **10/OCTUBRE/2023**  
Asunto: **CONSTANCIA DE  
NO INCONVENIENCIA**

**ING. VICTOR HUGO MUÑOZ ROBLEDO**  
**JEFE DEL DEPTO. DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**Presente.**

**AT N.LIC. SONIA CONCEPCIÓN SOLÍS SOLÍS**  
**GESTOR DE TITULACIÓN**  
**Presente.**

Por medio del presente, me permito hacer constar que el(a) candidato(a) a Maestro en Ciencias en Ingeniería Ambiental **C. MONICA DANIRA ALONSO DOMINGUEZ**, de la generación agosto 2021 – agosto 2023 con número de control **21990863**, cumplió con todos los requisitos para su liberación como tesista, mismos que incluyen la presentación del manuscrito final de tesis autorizado por su director de tesis **DR. IRVING DAVID PEREZ LANDA** y él envió del artículo derivado de su tesis de grado a una revista indexada.

Por lo anterior no tengo inconveniente en que realice los trámites correspondientes para el acto recepcional para la obtención del grado de Maestro en Ciencias, en la fecha y hora que defina el candidato con su Director de tesis.

Sin otro particular y para los fines legales que corresponda, quedo de usted.

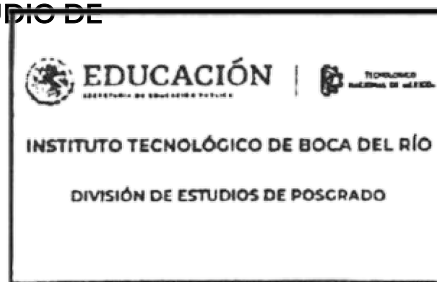
**ATENTAMENTE**  
*Excelencia en Educación Tecnológica®*  
*Por nuestros mares responderemos*

Vo.Bo.

**DR. JUAN DAVID GARAY MARIN**  
**JEFE DE LA DIVISION DE ESTUDIO DE**  
**POSGRADO E INVESTIGACION**

**DR. IRVING DAVID PEREZ LANDA**  
**DIRECTOR DE TESIS**

c.c.p. Coordinador de MCIA  
c.c.p. Expediente







Boca del Río, Veracruz, **21/junio/2023**

Asunto: **CESION DE DERECHOS Y NO PLAGIO**

**H. CONSEJO DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO MAESTRIA EN CIENCIAS EN INGENIERIA AMBIENTAL  
TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO/ INSTITUTO TECNOLÓGICO DE BOCA DEL RÍO  
PRESENTE**

En la Ciudad de Veracruz, Veracruz a los 21 días del mes junio de 2023. El que suscribe Mónica Danira Alonso Domínguez por mi propio derecho y en calidad de autor de la tesis titulada: Análisis "In silico" de derivados quirales de nitroguanidinas con actividad insecticida para el control de Complejos ambrosiales (en lo sucesivo la "TESIS") manifiesto que cedo a título gratuito la totalidad de los derechos patrimoniales de autor que sobre ella me corresponden, a favor del Tecnológico Nacional de México (en lo sucesivo el "TecNM"). Lo anterior en términos de los antecedentes y consideraciones siguientes:

- I. Que la presente cesión de derechos de la "TESIS" se transfiera en virtud de lo estipulado en los establecido en los Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado en el Tecnológico Nacional de México, sin reservarme acción legal de ningún tipo.
- II. Manifiesto bajo protesta de decir verdad, que la "TESIS" es original, inédita y propia, no existiendo impedimento de ninguna naturaleza para la cesión de derechos que se está haciendo, respondiendo además por cualquier acción de reivindicación, plagio u otra clase de reclamación que al respecto pudiera sobrevenir.
- III. Que la titularidad de derechos de autor de la "TESIS" en términos del artículo 27 de la Ley Federal del Derecho de Autor (reproducción, en todas sus modalidades, transformación o adaptación, comunicación pública, distribución y en general cualquier tipo de explotación que de la "TESIS" se pueda realizar por cualquier medio conocido o por conocer, son propiedad única y exclusiva del "TecNM", adquiriendo el derecho de reproducción en todas sus modalidades, el derecho de transformación o adaptación, comunicación pública, distribución y en general cualquier tipo de uso que de la "TESIS" se pueda realizar por cualquier medio conocido o por conocer. La cesión de derechos se realiza con carácter permanente e irrevocable.
- IV. El TecNM podrá exhibir la "TESIS" a través de cualquier medio, en cualquier parte del mundo, incluso ser modificada, comprendida, traducida y de cualquier forma explotada en su totalidad o parcialidad.
- V. Que no he otorgado, ni otorgaré por ningún motivo, consentimiento alguno para la utilización de la "TESIS" por cualquier medio y su materialización en productos o servicios de cualquier naturaleza, a favor de ninguna persona física o moral, distinta a el "TecNM".





VI. Estoy enterado del contenido y alcance legal de la presente cesión de derechos, firmando al final del presente documento para su certificación.

Señalo como correo electrónico para recibir futuras notificaciones: m21990863@bdelrio.tecnm.mx .

Agradeciendo de antemano sus atenciones, le envío un cordial saludo

**ATENTAMENTE**

Mónica Danira Alonso Domínguez

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL ESTUDIANTE DE MAESTRIA

c.c.p. Archivo



## RESUMEN

Los plaguicidas quirales han llamado la atención a través de los años debido a su comercialización como mezclas racémicas, por ello, la búsqueda de compuestos quirales enantiopuros ha tomado mucha relevancia. Los neonicotinoides son compuestos que presentan actividad insecticida y se usan globalmente en la agricultura debido a su efectividad contra las plagas y protección a los cultivos; sin embargo, su bioacumulación y efecto a especies no objetivo los ha posicionado como insecticidas tóxicos. Algunos de estos han sido prohibidos por varios países de la unión europea, y en México, por ejemplo, se sigue usando dinotefuran debido a su bajo costo y acción sistémica. Además, recientemente se han reportado como efectivos para el control de complejos ambrosiales, que amenazan a la familia de las lauráceas y ponen en riesgo al cultivo de aguacate, el cual es de importancia y relevancia económica para nuestro medida de innovación y desarrollo de nuevos compuestos altamente selectivos y con menos efectos adversos, se han empleado métodos computacionales o “*in silico*” para modelar y simular las interacciones de los nuevos compuestos con proteínas de interés, permitiendo ahorrar tiempo y dinero en la síntesis. El objetivo de esta investigación estuvo orientado en diseñar, simular y analizar dieciséis nuevas nitroguanidinas mediante métodos *in silico* para obtener compuestos que ayuden a controlar complejos ambrosiales. Las interacciones de afinidad se realizaron con la proteína 3C79 proveniente de *Aplysia californica* al ser mejor biomonitor que la ACh de los insectos. Las técnicas empleadas fueron acoplamiento y dinámica molecular, acompañado de análisis de trayectorias y contribuciones energéticas provenientes de MMGBSA. Se encontró que el compuesto más afín hacia el receptor 3C79 fue el compuesto 1b con valores de -7.48 kcal/mol y -9.61 kcal/mol en el acoplamiento molecular y de -5.46 kcal/mol en la dinámica molecular, con interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre anillos con la TYR147, TYR93 y enlace de hidrógeno con la GLN889. Sin embargo, las interacciones aquí presentadas en comparación con el control dinotefuran, resultaron menos afines. Se concluye que, de los métodos utilizados, la dinámica molecular fue la que mejor resultados o información brinda sobre las contribuciones energéticas en sistemas solvatados y mejora los resultados provenientes del acoplamiento molecular. Se sugiere seguir la investigación probando nuevas nitroguanidinas con el receptor de *Aplysia californica*, hasta encontrar el compuesto que supere la afinidad que presenta el dinotefuran.

**Palabras claves:** quiralidad, selectividad, neonicotinoide, acoplamiento molecular, dinámica molecular.

## ABSTRACT

Chiral pesticides have attracted attention over the years due to their commercialization as racemic mixtures, therefore, the search for enantiopure chiral compounds has become very relevant. The neonicotinoids are used globally in agriculture due to their effectiveness against pests and crop protection; However, its bioaccumulation and effect on non-target species have positioned it as toxic insecticides. Even though several countries of the European Union have prohibited it, in Mexico is still used Dinotefuran due to their low cost and systemic action. In addition, they have recently been reported as effective for the control of ambrosia complexes, which threaten the Lauraceae family and put the avocado crop at risk, which is important and relevant to México. As a measure of innovation and development of new highly selective compounds with fewer adverse effects, computational or "in silico" methods have been used to model and simulate the interactions of the new compounds with proteins of interest, saving time and money in synthesis. The objective of this research was aimed at designing, simulating, and analyzing sixteen new nitroguanidines through in silico methods to obtain compounds that help control ambrosial complexes. The affinity interactions were carried out with the 3C79 protein from *Aplysia californica* as it is a better biomonitor than ACh from insects. The techniques used were coupling and molecular dynamics, accompanied by analysis of trajectories and energy contributions from MMGBSA. It was found that the compound with the highest affinity towards the 3C79 receptor was compound 1b with values of -7.48 kcal/mol and -9.61 kcal/mol in molecular coupling and -5.46 kcal/mol in molecular dynamics with  $\pi$ - $\pi$  interactions between rings with TYR147, TYR93 and hydrogen bond with GLN889. However, the interactions presented here compared to the control dinotefuran, were less related. It is concluded that, of the methods used, molecular dynamics was the one that gives the best results or information about the energy contributions in solvated systems and improves the results from molecular coupling. It is suggested to continue the investigation testing new nitroguanidines with the *Aplysia californica* receptor, until finding the compound that exceeds the affinity presented by dinotefuran.

**Keywords:** chirality, selectivity, neonicotinoid, molecular docking, molecular dynamics.



## AGRADECIMIENTOS

Le agradezco enteramente al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por el otorgamiento de la beca 1149409 y financiar mis estudios de Posgrado.

A mi director de tesis el Dr. Irving David Pérez Landa por permitirme ser parte de sus tesis, por su disposición en llevar a cabo reuniones continuas y las revisiones pertinentes sobre los avances del proyecto, así como la ayuda proporcionada para llevar a cabo mi estancia académica en el Instituto de Ecología (INECOL).

A mi codirector, el Dr. José Luis Olivares Romero por su grata bienvenida al INECOL, por su comprensión en situaciones imprevistas, así como el agradecimiento por permitirme estar en las Instalaciones de Química Orgánica y ser parte de su equipo de trabajo de agosto-diciembre 2022.

A los miembros de mi comité académico, la Dra. María del Refugio Castañeda Chávez y la Dra. Paula Zúñiga Ruíz por sus observaciones y recomendaciones en cada junta de comité.

Al Dr. Abraham Marcelino Vidal Limón, miembro académico de INECOL, por su gran apoyo relacionado al uso y funcionamiento de los softwares de acoplamiento y dinámica molecular, así como su paciencia en mi aprendizaje, sobre todo, le estoy completamente agradecida porque sin su ayuda este proyecto no hubiese salido adelante.

A mis compañeros de INECOL, Siuly Xenia Ramos Cruz, Kevin Castillo, Paola Vianney Velásquez Ramírez y al Maestro Marco Fernando Valtierra por su amistad y apoyo brindado dentro y fuera del laboratorio. Así como a mi amigo Uriel Iván Saavedra Martínez por la ayuda en clases y motivación en continuar lo que empecé.

A mi hermana, Jerika, que me ha ayudado numerosas veces, le agradezco su apoyo durante la decisión de continuar con mis estudios y sus ánimos a la distancia para no rendirme.

A Edgar, por acompañarme en esta aventura académica y tenerme la paciencia que nadie más me ha tenido en esos momentos de estrés.

## DEDICATORIA

*“Ha sido un camino tormentoso en una carretera sin pavimentar, llena de piedras, maleza y cambio de temperaturas. Las lluvias no pudieron faltar, aunque me he caído y atascado en muchas ocasiones, no he dejado de avanzar. No importa cuánto falte para el final, pero mientras tenga fuerza, sé que voy a llegar”.*

Dónde quiera que estén, los amo.  
Todo este esfuerzo va para ustedes: mamá y papá.

## ÍNDICE GENERAL

No.	Descripción.	Página
	RESUMEN	4
	AGRADECIMIENTOS	6
1	INTRODUCCIÓN.....	16
2	MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL.....	18
	2.1 Quiralidad .....	18
	2.2.1 Aminoácidos .....	19
	2.2.2 Efectos de las quiralidad .....	22
	2.2.3 Casos de quiralidad .....	23
	2.2 Compuesto bioactivo.....	24
	2.3 Estudio <i>In silico</i> .....	25
	2.3.1 Acoplamiento molecular ( <i>Docking</i> ) .....	27
	2.4 Estudios complementarios a métodos <i>In silico</i> .....	32
	2.5 Insecticidas .....	36
	2.5.1 Insecticidas neonicotinoides .....	36
	2.5.2 Efecto de los neonicotinoides .....	39
	2.5.3 Neonicotinoides y receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) .....	41
	2.5.4 Normatividad sobre insecticidas .....	43
	2.5.5 Cultivos de importancia económica en México y uso de neonicotinoides ...	44
	2.6 Complejos ambrosiales .....	45
	2.6.1 <i>Xyleborus glabratus</i> .....	45

3	ANTECEDENTES.....	50
4	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	53
	4.1 Situación problemática .....	54
	4.2 Planteamiento del problema .....	54
5	JUSTIFICACION .....	55
	5.1 Pregunta de Investigación.....	55
6	HIPÓTESIS .....	56
7	OBJETIVOS .....	56
	7.1 Objetivo general .....	56
	7.2 Objetivos específicos .....	56
8	MATERIALES Y MÉTODOS .....	57
	8.1 Materiales .....	57
	8.2 Métodos .....	57
	8.2.1 Diseños de los ligantes .....	58
	8.2.2 Obtención de la proteína .....	58
	8.2.3 Preparación de moléculas .....	59
	8.2.4 Acoplamiento molecular .....	61
	8.2.5 Selección de las mejores poses .....	61
	8.2.6 Dinámica molecular .....	62
	8.2.7 Trayectorias de dinámica molecular .....	63
	8.2.8 MMGBSA .....	63
9	RESULTADOS Y DISCUSION .....	64

9.1 Moléculas nitroguanidinas diseñadas <i>In silico</i> .....	64
9.2 Análisis de afinidad mediante acoplamiento molecular .....	68
9.3 Interacción del ligante-proteína .....	73
9.4 Análisis de trayectorias de los ligantes .....	77
9.5 Análisis de energía libre en dinámica molecular de los mejores ligantes contra nAChR .....	79
10 CONCLUSIONES .....	81
11 RECOMENDACIONES .....	82
REFERENCIAS	83
APÉNDICE	100



## ÍNDICE DE CUADROS

No.	Descripción	Página
1	Reglas Cahn-Ingold-Prelog .....	19
2	Técnicas <i>In silico</i> con base al conocimiento del ligante o receptor .....	26
3	Fuerzas enlazantes y no enlazantes en dinámica molecular (DM) .....	34
4	Espectro del insecticida Dinotefuran .....	38
5	Persistencia de los neonicotinoides en el medio ambiente .....	40
6	Especies de ambrosiales presentes en cultivos agroforestales .....	46
7	Plagas bajo vigilancia fitosanitaria en México en el periodo 2019 .....	48
8	Dimensiones de espacio químico de los ligantes en la proteína 3C79 .....	60
9	Afinidad y constante de inhibición por acoplamiento molecular .....	70
10	Análisis individual de RMSD C, N, O (Å) .....	78
11	Términos de descomposición del complejo con proteína 3C79 .....	79

## ÍNDICE DE FIGURAS

No.	Descripción	Página
1	Diferentes tipos de isómeros .....	18
2	Fórmula general de un aminoácido .....	19
3	Aminoácidos esenciales y no esenciales en el ser humano .....	21
4	Catabolismo del triptófano .....	22
5	Representación de método QSAR y modelado de farmacóforos .....	27
6	Tipos de acoplamiento molecular .....	27
7	Actividad de formación del complejo ligante-receptor .....	28
8	Ejemplo de enlaces de hidrógeno entre dos moléculas de agua .....	29
9	Pasos involucrados en DM en la simulación de una proteína .....	33
10	Representación visual del potencial de contribuciones atómicas .....	33
11	Esquema de superficie energética .....	35
12	Neonicotinoides clásicos .....	37
13	Algunas presentaciones comerciales de dinotefuran .....	38
14	Mecanismo de movilidad de los plaguicidas en el medio ambiente .....	41
15	Estructura del receptor nicotínico de acetilcolina .....	42
16	Evolución mensual de importación de aguacate en 2022 y 2023.....	44
17	Especies de <i>Xyleborus</i> .....	46
18	Detecciones de <i>Xyleborus glabratus</i> .....	47
19	Estados de México bajo vigilancia fitosanitaria para el <i>Xyleborus glabratus</i> .....	48
20	Mapa ráster de climas en México .....	49

21	Esquema de situación problemática global que consideran cuatro planos .....	53
22	Pasos generales para llevar a cabo un acoplamiento molecular .....	57
23	Representación del triptófano en conformación <i>R</i> y sitio activo de los neonicotinoides .....	58
24	Grupos protectores 1) Bencil, 2) Boc, 3) Cbz, 4) Metil .....	58
25	Proteína 3C79 .....	59
26	Dimensionamiento de espacio químico entre el ligante y la proteína 3C79 .....	60
27	Fases de dinámica molecular .....	61
28	Nitroguanidinas diseñadas .....	66
29	Nitroguanidinas minimizadas en maestro versión 2022-3 .....	67
30	Análisis de medias de todas las conformaciones de los compuestos realizados con la función de puntuación vinardo .....	68
31	Mejores cuatro estructuras por vinardo .....	69
32	Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-DIN .....	73
33	Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-1b .....	74
34	Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-1 .....	74
35	Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-5b .....	75
36	Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-5d .....	76
37	Réplica 1 de 333ns .....	77
38	Réplica 2 de 333ns .....	77
39	Réplica 3 de 333ns .....	78

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Å	Angstrom, unidad de medida equivalente a $1 \times 10^{-10}$ m o 0.1 nm
ACh	Acetilcolina
ADT	Autodock Tools
aMD	Dinámica molecular acelerada
Boc	terc-butoxicarbonilo
Cbz	Carboxibencilo
cMD	Dinámica molecular convencional
DM	Dinámica molecular
fs	Femtosegundo
GA	Algoritmo genético
GPUs	Unidad de procesamiento gráficos
IA	Inteligencia artificial
MMGBSA	Mecánica molecular de área de superficie de born generalizado
nAChR	Receptor nicotínico de acetilcolina
ns	nanosegundo
NVT, NPT y NVE	Condiciones constantes de N= número de partículas, V= volumen, T= temperatura, P= presión y E= energía
ps	picosegundo
QSAR	Relación cuantitativa estructura- actividad
RMSD	Raíz media de la desviación cuadrática
SNC	Sistema nervioso central

Trp	Triptófano
Vdw	Van der Waals
$\mu\text{s}$	microsegundo



## INTRODUCCIÓN

El *Xyleborus glabratus* Eichhoff (Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae) también conocido como escarabajo ambrosia del laurel rojo, es vector del hongo *Rafaella lauricola* (Fraedrich *et al.*, 2015; Harrington *et al.*, 2011) y representa un alto riesgo para la familia de las Lauraceae (Comisión Nacional Forestal, 2018; Harrington *et al.*, 2008) al causar el marchitamiento y la muerte en árboles sanos (Hughes *et al.*, 2017). A pesar de que *X. glabratus* es nativo de Asia (Harrington y Fraedrich, 2010), se reportó en 2002 en Georgia, E.U.A por material de embalaje infectado (Fraedrich *et al.*, 2008; Harrington *et al.*, 2008; Ward y Riggins, 2023) extendiéndose rápidamente por el sureste estadounidense hasta llegar a Texas (Fraedrich *et al.*, 2015). Aunado a esto, México al ser un país vecino, líder en exportación de aguacate a nivel mundial con apertura al libre comercio, es propenso a la presencia de *X. glabratus* (SENASICA, 2020), representando así una amenaza económica y ecológica (McCullough *et al.*, 2015). Bajo este escenario, en México se han incluido técnicas de inspección (SENASICA, 2020) monitoreo, trampeo y control químico (McCullough *et al.*, 2015; Peña *et al.*, 2011), como estrategia de protección contra complejos ambrosiales.

Dentro del control químico, los insecticidas neonicotinoides son conocidos a nivel mundial y son ampliamente utilizados desde su introducción al mercado en 1991 (Frank y Tooker., 2020; Hladik *et al.*, 2018). El modo de acción de los neonicotinoides es actuar como agonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina (*nAChR*) (Costas-Ferreira y Faro, 2021), ocasionando una alta mortalidad en los insectos (Gugliuzzo *et al.*, 2023) a través de su parálisis y posteriormente su muerte (Costas-Ferreira y Faro, 2021; Manavi *et al.*, 2023). Sin embargo, el mal uso de los neonicotinoides causa preocupación por su bioacumulación (Costas-Ferreira y Faro, 2021; Frank y Tooker., 2020; Panwar *et al.*, 2018; Verebová y Staničová, 2021), sus efectos a especies no objetivo (Costas-Ferreira y Faro, 2021; Hladik *et al.*, 2018), además de la resistencia de los insectos al control químico debido a mutaciones en sus genes (Bass *et al.*, 2015; Kumar Sahani *et al.*, 2022).

En la búsqueda de opciones menos nocivas al medio ambiente y como estrategia de búsqueda de nuevos agentes selectivos que ayuden a controlar las plagas, se han desarrollado alternativas como la implementación de métodos *In silico* (Asadollahi-Baboli, 2012). Los métodos o técnicas *In silico* son herramientas informáticas que ayudan a modelar, simular y dilucidar funciones biológicas a nivel molecular (Palsson, 2000; Vidal-Limón *et al.*, 2022). Debido a que el camino a

la obtención de nuevos compuestos suele ser extenuante; se estima que experimentalmente uno de cada 10,000 a 12,000 compuestos químicos sintetizados llegan al mercado (Pajeva *et al.*, 2021), tomando cerca de 15 años en desarrollarse (Bello, 2021). Las técnicas *In silico* se han posicionado como una valiosa herramienta en el descubrimiento de nuevos fármacos. Por ello, el uso de métodos *In silico* al auxiliarse de bibliotecas virtuales con toda la información de sistemas biológicos, ayuda a simular la interacción entre una proteína y un ligante, reduciendo el tiempo de investigación y desarrollo (Chang *et al.*, 2022). Las técnicas *In silico* más utilizadas en diseño de fármacos apoyadas de análisis experimental son QSAR, acoplamiento y cribado virtual, sin embargo, la selección del método se basa en la información que se tiene y lo que se desea obtener (Font-Maté, 2017).

Una propiedad importante que se busca en el diseño de nuevas moléculas es la bioactividad, esto se ha logrado fomentando la obtención de compuestos enantiopuros, ya que nos asegura el efecto deseado sobre un ser biológico (Gallego-García, 2015). En este sentido, este trabajo surge con el propósito de diseñar *In silico* nuevas nitroguanidinas para el control de complejos ambrosiales; siguiendo los buenos resultados descritos por Bonilla-Landa *et al.*, (2021) y Rodríguez-Hernández *et al.*, (2023) con la introducción del aminoácido enantiopuro prolina en el grupo nitro de los neonicotinoides. El objetivo del presente estudio fue determinar por métodos *In silico* la afinidad de nuevas nitroguanidinas que contienen *R* y *S*-Tryptófano con el *nAChR*, para ayudar a obtener compuestos con potencial a controlar plagas en los cultivos. Esto significa que, los nuevos compuestos obtenidos pueden coadyuvar mediante herramientas computacionales opciones rentables y eficientes que ayuden a la productividad de la actividad agrícola (SENASICA, 2019) así como a la seguridad alimentaria, del medio ambiente y los recursos naturales.

## MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

### 2.1 Quiralidad

La quiralidad es una propiedad que existe en las moléculas (con centro de hibridación  $sp^3$ ) (Roos y Roos, 2015) cuya imagen especular no es superponible; una de sus características primordiales es la presencia de un centro quiral, es decir, un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes diferentes (Navarro *et al.*, 2012). Las moléculas quirales al no ser simétricas, significa que no tienen plano de simetría; ya que, todo objeto que posea un plano, centro o eje simétrico sí puede superponerse con su imagen especular (Jaffé y Orchin, 1967). La quiralidad se puede notar en la naturaleza a distintas escalas, nivel molecular, supramolecular e inclusive en materiales macrobio mineralizadas como las conchas marinas (Liu *et al.*, 2017).

Es importante agregar que la estereoquímica estudia la química orgánica en tres dimensiones y hace mancuerna con la luz polarizada y la rotación óptica para identificar la quiralidad (Eliel *et al.*, 1994). Además, a partir de la isomería (compuestos con misma fórmula molecular pero diferente arreglo y propiedades) se puede desglosar la siguiente clasificación (Figura 1):

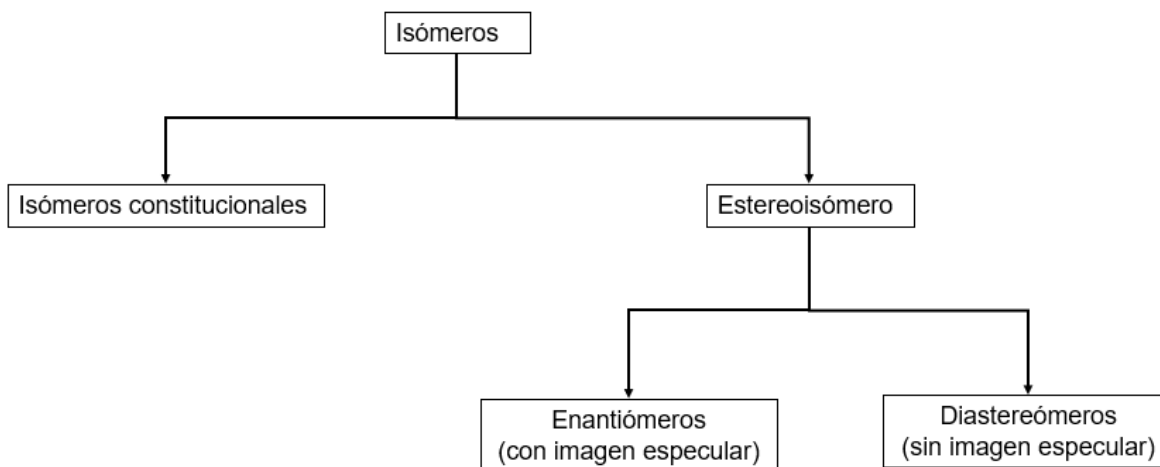


Figura 1. Diferentes tipos de isómeros (McMurry, 2012).

En el campo experimental, la relevancia de la quiralidad está definida en obtener al enantiómero cuyo efecto sea el deseado, es decir, tener al compuesto enantiopuro (Gallego-García, 2015) que interactúe con una proteína estereoselectiva (Al-Othman *et al.*, 2014). Para eso, es necesario

la identificación de la molécula quiral *R* o *S* (derecho e izquierdo respectivamente) donde se suele usar la regla de Cahn-Ingold-Prelog, tal como se muestra en la Tabla 1 (Navarro *et al.*, 2012).

#### Cuadro 1. Reglas Cahn-Ingold-Prelog

<b>Regla 1</b>	Los átomos se clasifican de acuerdo con el átomo más pesado (número atómico), el cuál recibe prioridad sobre el más ligero.
<b>Regla 2</b>	Cuando no se pueda nombrar de acuerdo con el primer átomo se busca en los segundo o terceros átomos.
<b>Regla 3</b>	Los átomos con enlace múltiple son equivalentes al mismo número de átomos con enlace sencillo.

Fuente: (McMurry, 2012)

#### 2.1.1 Aminoácidos

La quiralidad en los organismos vivos se presenta en los aminoácidos y los azúcares (Juaristi, 2005). De acuerdo con Jeong *et al.*, (2020), los aminoácidos que contienen  $\alpha$ -amino y  $\alpha$ -carboxilo (-COOH) son constituyentes esenciales para la síntesis de péptidos en un organismo vivo (Figura 2). Conforme a ello, es posible encontrar dos enantiómeros (*R* y *S*), aunque la naturaleza usa uno para construir las proteínas. Dentro de las particularidades de los aminoácidos hay que mencionar que estos se pueden nombrar similar a los azúcares debido a su estereoquímica similar como *L* (levógiro) y *D* (dextrógiro), los cuales corresponden respectivamente a la configuración *S* y *R*. Sin embargo, la nomenclatura *L* y *D* solo describe la presencia de un solo centro quiral (McMurry, 2012).

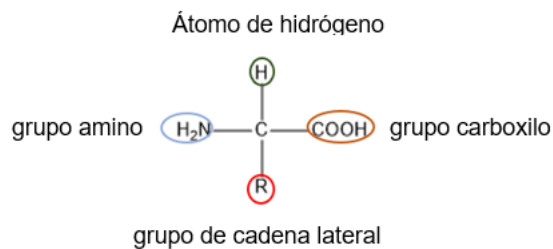
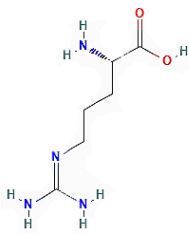


Figura 2. Fórmula general de un aminoácido.

Los aminoácidos se pueden dividir en aminoácidos esenciales y no esenciales como se muestra en la Figura 3. Los aminoácidos esenciales son aquellos que provienen de los alimentos, al no

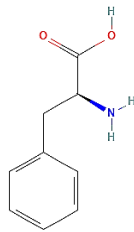
poder generarlas el cuerpo; mientras que, contrario a los esenciales, los aminoácidos no esenciales sí se pueden producir por el cuerpo (Fontana-Gallego et al., 2006).

### Aminoácidos Esenciales



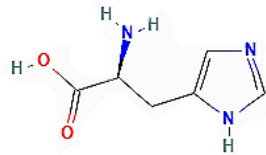
Arginina

CID 6322



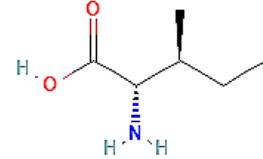
Fenilalanina

CID 6140



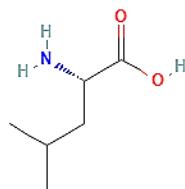
Histidina

CID 6274



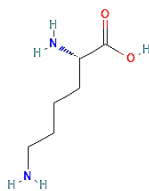
Isoleucina

CID 6306



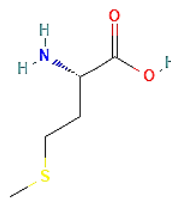
Leucina

CID 6106



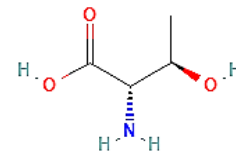
Lisina

CID 5962



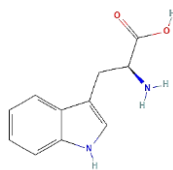
Metionina

CID 6137



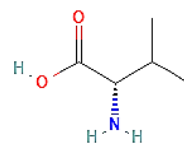
Treonina

CID 6288



Triptófano

CID 6305

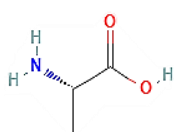


Valina

CID 6287

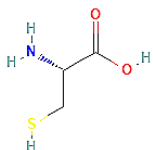


### Aminoácidos No Esenciales



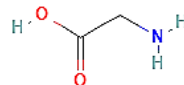
Alanina

SID 319063939



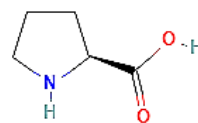
Cisteína

CID 5862



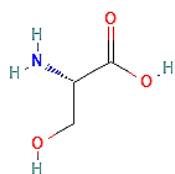
Glicina

CID 750



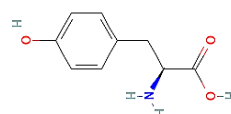
Prolina

CID 145742



Serina

CID 5951



Tirosina

CID 6057

Figura 3. Aminoácidos esenciales y no esenciales en el ser humano. Recopilación de Centro Nacional de Informática Biotecnológica (2022).

### *Triptófano*

El Triptófano (“Trp” o “W”) forma parte de los aminoácidos esenciales, se encarga de regular algunos procesos básicos en el ser humano (Safont-Estruch, 2003) y tiene relevancia en la biosíntesis de proteínas (Davidson *et al.*, 2022). El triptófano tiene dos rutas metabólicas:

1. Quinurenina → Producción de ácido nicotínico como precursor de las coenzimas de dinucleótido de adenina y nicotinamida (Davidson *et al.*, 2022).
2. Melatonina y Serotonina (5-hidroxitriptamina) → Formación de Serotonina como neurotransmisor y melatonina como neuromodulador (Davidson *et al.*, 2022). La melatonina se sintetiza en la glándula pineal dentro del cerebro y tiene funciones biológicas que favorecen la liberación de radicales libres, regula el ritmo circadiano y controla el crecimiento tumoral (Vilaplana-Batalla, 2016). Mientras que, la serotonina tiene funciones a nivel neuronal y cumple con regular el estado de ánimo y comportamiento (Vilaplana-Batalla, 2016).

El catabolismo del Trp se muestra en la Figura 4, dónde visualmente se puede apreciar la degradación una vez ingresado en el organismo.

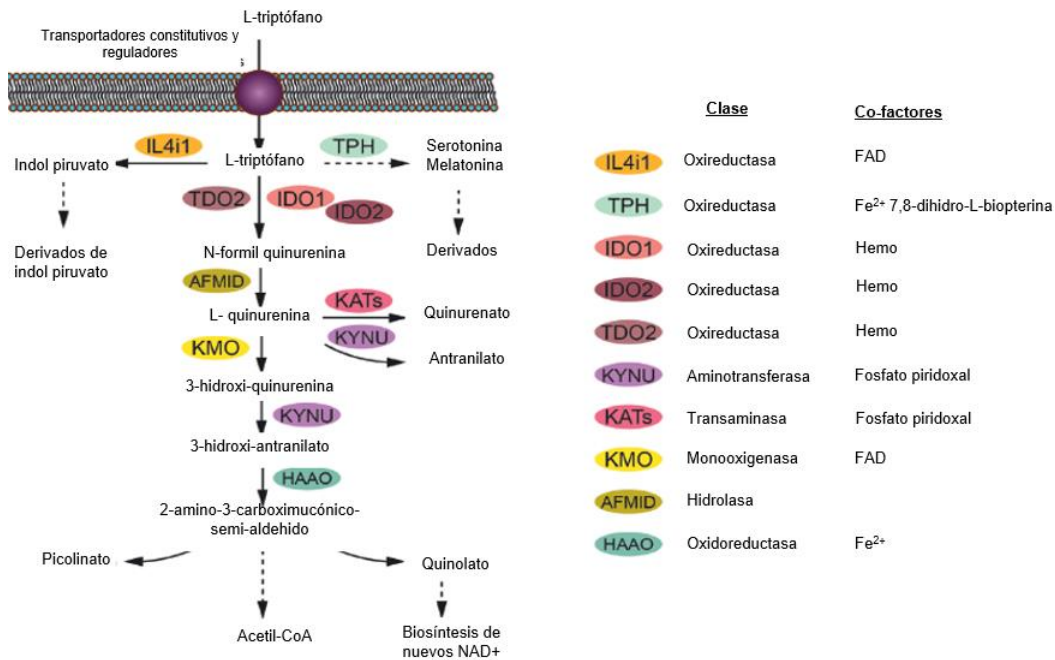


Figura 4. Catabolismo del Triptófano. Triptófano hidroxilasa (TPH), quinureninasa (KYNU), quinurenina monooxigenasa (KMO), arilformamidasa (AFMID), 3-hidroxi-antranilato-3,4-dioxigenasa (HAAO) y quinurenina aminotransferasas (KAT, isoformas múltiples). Fuente: (Fiore y Murray, 2021).

El Trp al no poderse generar dentro del organismo (Palego *et al.*, 2016) se puede obtener por medio de la ingesta de alimentos como cereales integrales, carne magra, huevos, lácteos, legumbres y pescados (Vilaplana-Batalla, 2016). Otro aspecto importante del Trp es su estructura, ya que es el único aminoácido con mayor número de carbono y es derivado de un indol, el cual le brinda una alta hidrofobicidad y puede transformarse en compuestos bioactivos por las plantas (Palego *et al.*, 2016).

### 2.1.2 Efectos de la quiralidad

Aunque la quiralidad es una característica que define a los sistemas biológicos (Juaristi, 2005), a lo largo del tiempo los compuestos quirales se han presentado causando algún efecto benéfico o perjudicial. Desde el caso de la talidomida en 1961 se tomó mayor relevancia a la quiralidad, ya

que se detectó la presencia de dos enantiómeros cuya orientación espacial era distinta y dependiendo el enantiómero reflejaba un efecto distinto en el organismo (Skrome, 1992).

Debido a la interacción de distintos enantiómeros quirales con proteínas, la quiralidad puede afectar propiedades como (Di y Kerns, 2016):

- Metabolismo
- Tasa de disolución
- Tasa de eflujo y captación
- Toxicidad
- PPB (unión a proteínas plasmáticas)

Mientras que, los efectos de la quiralidad a nivel atómico afectan propiedades como los enlaces, el tamaño, la forma y la orientación del fármaco (Alkadi y Jbeily, 2018).

### 2.1.3 Casos de quiralidad

#### Fármacos quirales

De los fármacos comercializados, se estima el 57% corresponden a medicamentos quirales y el 55% de éstos son mezclas racémicas (Navarro *et al.*, 2012). Algunos ejemplos de medicamentos quirales y sus efectos son los siguientes:

- La talidomida es un fármaco suministrado entre 1958 y 1963 como mezcla racémica, recetado como sedante y calmante para las náuseas durante el embarazo, sin embargo, se comprobó que el enantiómero *S* conducía a malformaciones de los recién nacidos y el enantiómero *R* tenía el efecto sedante (Gallego-García, 2015).
- La ketamina es un fármaco utilizado como anestesia que empezó a utilizarse de forma masiva a principios de los años 70. Su comercialización eran mezclas racémicas de los enantiómeros *S* (+)-ketamina y *R* (-)-ketamina, sin embargo, la *S* (+)-ketamina demostró tener potencia anestésica en comparación de la *R* (-)-ketamina, el cual se asoció con efectos excitatorios (Fernández, 2002).

- El verapamilo, fármaco utilizado para controlar la presión alta (MedlinePlus, 2017) se comprobó que (*R*)-Verapamilo cuenta dos veces con mayor biodisponibilidad que (*S*)-Verapamilo (Alkadi y Jbeily, 2018; Markus, 2016).

### Plaguicidas quirales

Los plaguicidas comúnmente se comercializan como mezclas racémicas, encontrándose dos enantiómeros en el mismo compuesto. Los enantiómeros de los plaguicidas quirales pueden presentar diferente toxicidad, carcinogenicidad o mutagenicidad, pudiendo ser uno de los enantiómeros hasta 160 veces más tóxico que el otro (Stanley y Brooks, 2009). Por ejemplo:

- Malatión, el isómero *S* se degrada más rápido en agua y suelo que *R*-malatión (Li *et al.*, 2020).
- El organofosforado Fenamifos resultó ser *R*, 2.4 y 3 veces más tóxico para los crustáceos y la célula feocromocitoma de la rata que el enantiómero *S* (de Albuquerque *et al.*, 2020).
- El funguicida *S* Pentiopirad es 1.8 veces más citotóxico en el gen HepG2 que el enantiómero *R*, siendo este último de bajo riesgo para organismos acuáticos (Guo *et al.*, 2023).

## 2.2 Compuesto bioactivo

Los compuestos bioactivos son compuestos que disponen de efectos farmacológicos (Drago-Serrano *et al.*, 2006) capaces de modular funciones y actividades biológicas y fisiológicas (Gallo, 2022). Dado que, lo que brinda bioactividad a un compuesto es la presencia de la quiralidad, el compuesto puede tener un enantiómero activo e inactivo que no da respuesta deseada (Gallego-García, 2015). Así mismo, los compuestos bioactivos se pueden dividir por su familia química como: compuestos nitrogenados, azufrados, terpénicos y fenólicos (Martínez-Navarrete *et al.*, 2008). Respecto a lo anterior, los compuestos más activos son los nitrogenados (Martínez-Navarrete *et al.*, 2008) y en síntesis química son de interés los heterociclos nitrogenados debido a su abundancia y actividad biológica en comparación de heterociclos sin nitrógeno (Gámez-Montaña y Salazar-Mateo, 2021).

La bioactividad es una propiedad deseada para los organismos vivos, por ello, el diseño de ligantes bioactivos asistido por computadora toma en cuenta las interacciones que se dan entre el ligante y el receptor para poder estudiar la presencia de bioactividad (Moon y Howe, 1991). La utilidad de encontrar compuestos bioactivos y mejorar las propiedades biológicas de los compuestos ya existentes recae en construir moléculas que imiten la naturaleza molecular, haciendo uso de fragmentos de péptidos, azúcares y aminoácidos (Chakraborty *et al.*, 2002).

### 2.3 ESTUDIO *In silico*

Los estudios o técnicas *In silico* (Cuadro 2) son simulaciones realizadas a través de una computadora. Los métodos *In silico* pertenecen a una rama de la biología computacional y su objetivo es modelar, predecir, procesos o funciones biológicas a nivel molecular (Fuentes-Condori y Vargas-Aguilar, 2021; Vidal-Limón *et al.*, 2022).

Los métodos *In silico* se definen como el modelamiento del cambio estructura-actividad. Entendiéndose que un cambio de conformación significa un cambio de energía, los métodos *In silico* se pueden relacionar con propiedades termodinámicas, como se expresa en las ecuaciones 1 y 2 (Pajeva *et al.*, 2021).

$$\Delta G = -\Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

$$\Delta G = 2.303RT \log K_D \quad (2)$$

Donde: (1)  $\Delta G$  = Energía libre de Gibbs del complejo (ligante – proteína);  $\Delta H$  = Entalpia ;  $\Delta S$  = Entropia ;  $T$  = Temperatura absoluta (°K); (2)  $R$  = Constante de los gases  $\left(8.314 \frac{J}{mol \cdot K}\right)$ ;  $K_D$  = constante de disociación de equilibrio (afinidad por el ingrediente activo).



Cuadro 2. Técnicas *In silico* con base al conocimiento del ligante o receptor.

		Estructura del Receptor	
		Conocida	Desconocida
Estructura del Ligante	Conocida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacciones Ligante-Receptor</li> <li>• Dinámica Molecular y Técnicas de Acoplamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modelo de Farmacóforos</li> <li>• Búsquedas 3D basadas en el Ligante-Farmacóforo</li> <li>• QSAR 2D y 3D</li> </ul>
	Desconocida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño de <i>novo</i></li> <li>• Búsquedas 3D basadas en el diseño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generar estructura en 3D</li> <li>• Medidas de similitud y diversidad molecular</li> <li>• Química combinatoria</li> </ul>

Fuente: Adaptada de Sánchez Montero (2016).

Con relación al Cuadro 2, algunas características de los métodos *In silico* son los siguientes:

- Los métodos QSAR (Figura 1) o también llamados de estructura-actividad, son análisis de regresión que relaciona el cambio de estructura molecular con actividades biológicas, incluyendo toxicidad, metabolismo, absorción y distribución (Soares *et al.*, 2022) para evaluar la similitud molecular (Muratov *et al.*, 2020).
- El modelo de farmacóforo consiste en realizar arreglos con información electrónica y estérica que se ponen a interactuar con un blanco farmacológico cuya reacción biológica es de interés de estudio (Saldívar-González *et al.*, 2017).
- El diseño de *novo* conlleva al diseño de nuevas moléculas diferentes a las moléculas de origen. Para el diseño de nuevos compuestos se deben tener en cuenta las dificultades que debe pasar la molécula para finalmente llegar a sintetizarse (Loving *et al.*, 2010).

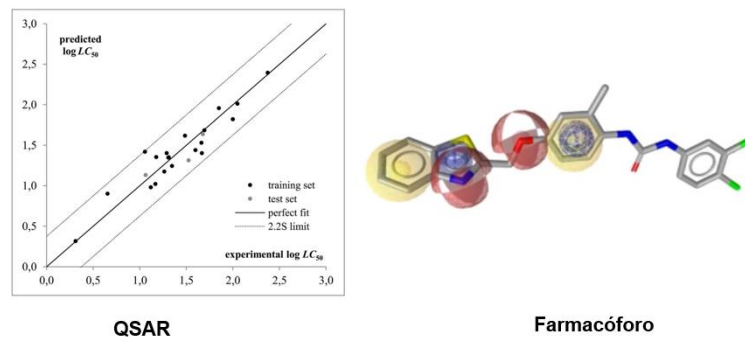


Figura 5. Representación de método QSAR y modelado de farmacóforo (Duchowicz *et al.*, 2020; Temml *et al.*, 2017).

### 2.3.1 Acoplamiento molecular (Docking)

El acoplamiento molecular es una técnica de mecánica molecular o clásica que se lleva a cabo en el área de química computacional para predecir conformaciones (Allinger *et al.*, 1994) entre dos moléculas tridimensionales (un ligante y una proteína) de acuerdo con la evaluación de la mejor pose (Ballón-Paucara y Grados-Torrez, 2019; Koes *et al.*, 2013; Morris y Lim-Wilby, 2008; Velásquez *et al.*, 2013). Así mismo, hay que denotar que existen varios tipos de acoplamiento molecular, los cuales se muestran en la Figura 6 (Agarwal y Mehrota, 2016).

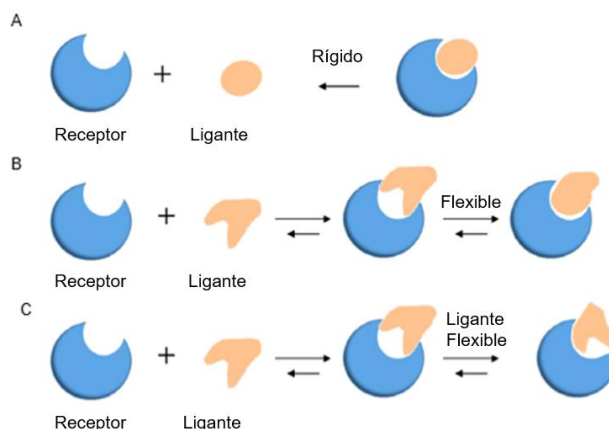


Figura 6. Tipos de acoplamiento molecular, modificado de Fan *et al.*, (2019).

La letra A) corresponde al acoplamiento rígido (el ligante y el receptor encajan entre sí por su forma y volumen), la letra B) muestra el acoplamiento flexible o ajuste inducido (el receptor y el ligante son flexibles), la letra C) señala el acoplamiento del ligante flexible o acoplamiento semi flexible cuando el receptor se mantiene rígido.

Así mismo, para describir la formación del complejo de la Figura 7, se utilizan campos de fuerzas, es decir, ecuaciones con diferentes parámetros (Prieto-Martínez *et al.*, 2018) que permiten explicar la energía de unión entre el ligante y la proteína (ecuación 3) (Agarwal y Mehrota, 2016; Cournia *et al.*, 2020; Vidal-Limón *et al.*, 2022).

$$\Delta G_{unión} = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{enlaceh} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{solv} \quad (3)$$

Donde:  $\Delta G_{unión}$  = energía libre de unión,  $\Delta G_{vdw}$  = términos de dispersión y repulsión,  $\Delta G_{enlaceh}$  = enlace de hidrógeno,  $\Delta G_{elec}$  = energía electrostática,  $\Delta G_{tor}$  = energía de torsión,  $\Delta G_{solv}$  = energía de solvatación

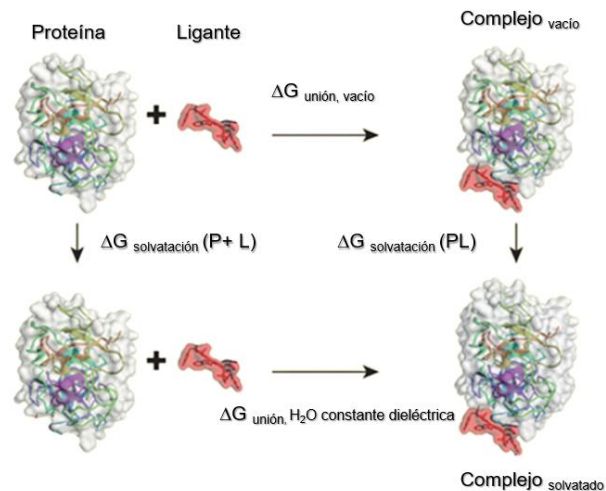


Figura 7. Actividad de formación del complejo ligante-receptor (Vidal-Limón *et al.*, 2022).

La condición que debe cumplir la interacción ligante-proteína es que debe ser la energía más baja, es decir,  $\Delta G < 0$  (Sánchez-Montero, 2016).

Por consiguiente, algo importante de resaltar en el estudio de acoplamiento molecular, son las interacciones que se pueden obtener:

**Enlaces de hidrógeno:** El enlace de hidrógeno fue reconocido por Linus Pauling en 1949 (van der Lubbe y Fonseca-Guerra, 2019), este enlace es de tipo covalente y está formado a partir de la interacción de un donador y un aceptor de electrones (Figura 8) (Herschlag y Pinney, 2018). El enlace es una interacción fuerte tipo dipolo-dipolo (Chang, 2013). Entre los comportamientos más

importantes de estos se puede destacar el acortamiento del enlace cuando la constante de equilibrio ácido-base disminuye, la formación de energía libre en ambientes no polares y su estabilidad en ambientes polares (Herschlag y Pinney, 2018).

En 1950, Coulson descompuso este enlace en: 1) Interacciones electrostáticas, 2) Efectos deslocalizantes, 3) fuerzas de repulsión y 4) fuerzas de dispersión (Van der Lubbe y Fonseca-Guerra, 2019).

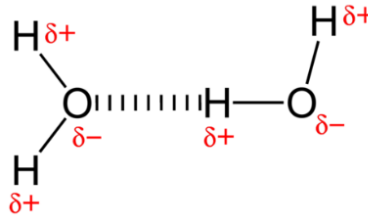


Figura 8. Ejemplo de enlaces de hidrógeno entre dos moléculas de agua.

**Puentes salinos:** Los puentes salinos son enlaces entre residuos con carga contraria que experimentan interacción electrostática debido a su cercanía (Bosshard *et al.*, 2004).

**Efectos hidrofóbicos:** El efecto hidrofóbico es una interacción no polar que se da en soluciones acuosas (Blokzijl y Engberts, 1993). El dominio de los efectos hidrofóbicos abarca fenómenos de solubilidad, formación de membranas, plegamiento de proteínas (Hummer *et al.*, 2000) y cambios en el volumen del sistema (Espinosa-Silva, 2015).

**Fuerza de Van der Waals:** Las interacciones de Van der Waals juegan un papel importante en la determinación de la estructura, estabilidad y funcionalidad de sistemas biológicos, materiales y muchos otros sistemas (Tkatchenko, 2015). Las fuerzas de Van der Waals son interacciones débiles que pueden ser de atracción o repulsión y une a las moléculas por efecto electrostático. Las fuerzas de Van der Waals pueden presentarse en tres formas (Chang, 2013):

- Fuerzas de keemson (dipolo-dipolo): Estas fuerzas están caracterizadas por presentarse entre moléculas polares.
- Fuerza de debye (dipolo-dipolo inducido): Es la atracción de una molécula polar y una molécula no polar.
- Fuerza de dispersión de London (dipolo inducido-dipolo inducido), son fuerzas de atracción temporales que aumentan con la masa molecular.

### *Método de búsqueda*

El método de búsqueda se refiere a los parámetros necesarios para llevar a cabo el muestreo de conformaciones (flexibilidad) del ligante y en cierta medida el de la proteína (Kitchen *et al.*, 2004) y se dividen en: búsqueda sistemática y búsqueda estocástica. La búsqueda sistemática suele usarse en acoplamiento de proteínas rígidas y su búsqueda es determinista. Mientras que, la búsqueda estocástica se basa en la aleatoriedad y es usada en acoplamiento flexible de ligante-proteína (Morris y Lim-Wilby, 2008).

- Búsqueda Monte Carlo: Se generan poses del ligante por medio de la rotación del enlace, si la pose es aceptada, las conformaciones del ligante se siguen iterando hasta tener una cantidad predefinida (Meng *et al.*, 2011).
- Algoritmo genético (GA) de búsqueda: Su idea surge de la evolución natural de los genes y las mutaciones al azar, donde algunos genes se adaptan y se reproducen o simplemente mueren. Es decir, el cruce de “genes” forma un cromosoma (ligante) y la mutación de esta (cambio de conformación del ligante) se ve afectada por los GA, donde los que superan el umbral de puntuación se utilizan para la próxima generación (Meng *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 1998).
- Algoritmo genético Lamarckian: La minimización de energía se realiza después de que se hayan producido cambios genotípicos a la población (muestreo global) en un espacio fenotípico. Los cambios fenotípicos de la minimización de energía son muestreados de nuevo en los genes cambiando las coordenadas del ligante en el cromosoma (Dias y de Azevedo Jr., 2008).

### *Función evaluadora*

La función evaluadora o de puntuación son aproximaciones matemáticas (Dias y de Azevedo Jr., 2008) que tienen la finalidad de calcular la energía de unión entre el ligante-proteína. Estas funciones pueden ser empíricas, basadas en el campo de fuerza y basadas en el conocimiento (Kitchen *et al.*, 2004; Meng *et al.*, 2011).

- Función de puntuación empírica: La energía de unión se descompone y cada componente es multiplicado por un coeficiente y sumado para obtener un puntaje final, cabe destacar que el número de términos puede variar dependiendo del software utilizado (Meng *et al.*, 2011).
- Función de puntuación basada en el campo de fuerza: La energía de unión se obtiene por medio de la sumatoria de las interacciones no enlazantes (Meng *et al.*, 2011).
- Función basada en el conocimiento: La función utiliza el análisis estadístico del complejo cristalino del ligante-proteína para obtener las frecuencias de interacción, además modela interacciones poco comunes como azufre-aromático o catión- $\pi$  (Meng *et al.*, 2011).

### Validación

Para considerar exitoso un acoplamiento debe tenerse en cuenta el realizar una validación (ecuación 4) por medio de la raíz media de la desviación cuadrática (RMSD) (Prieto-Martínez *et al.*, 2018) partiendo de la estructura cristalográfica y las coordenadas atómicas provenientes de la simulación (Dias y de Azevedo Jr., 2008), cuyo valor no debe exceder el límite energético de 2Å (Morris y Lim-Wilby, 2008; Prieto-Martínez *et al.*, 2018).

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_{ci} - x_{di})^2 + (y_{ci} - y_{di})^2 + (z_{ci} - z_{di})^2} \quad (4)$$

Dónde: x, y, z son coordenadas

Este tipo de análisis es usado mayormente en las trayectorias de dinámica molecular y parte de la comparación de una estructura de referencia y una estructura con diferentes ligantes (Sargsyan *et al.*, 2017).

## 2.4 Estudios complementarios a métodos *In silico*

### *Dinámica Molecular*

La dinámica molecular (DM) es una técnica basada en simular los movimientos atómicos en un tiempo específico partiendo de la segunda ley de Newton (Durrant y McCammon, 2011; Lozano-Aponte y Scior, 2014; Vidal-Limón *et al.*, 2021). Las simulaciones a través de este método suelen usarse para contrastar los resultados provenientes del acoplamiento molecular (Ballón-Paucara y Grados-Torrez, 2019) para reevaluar la interacción del complejo ligante-proteína y observar si las interacciones se mantienen, mejoran o desaparecen (Bello, 2021). Dicho esto, las ecuaciones regidas en la DM permiten analizar la trayectoria de cada partícula del sistema con una resolución muy fina (Heinecke *et al.*, 2015; Hollingsworth y Dror, 2018). En la Figura 9 se puede observar los pasos generales para llevar a cabo una simulación por dinámica molecular.

La dinámica molecular está caracterizada por llevarse a cabo en dos etapas; la dinámica convencional (cMD) y la dinámica molecular acelerada (aMD). cMD está definida por simular tiempos en nanosegundos a microsegundos (Gedeon *et al.*, 2015), mientras que, aMD es utilizada para acelerar las transiciones energéticas en sólidos teniendo distribuciones de kcal/mol muy grandes (Wang *et al.*, 2021). La aMD suele realizarse después de la cMD haciendo tres simulaciones independientes de 300 ns (Miao *et al.*, 2015).

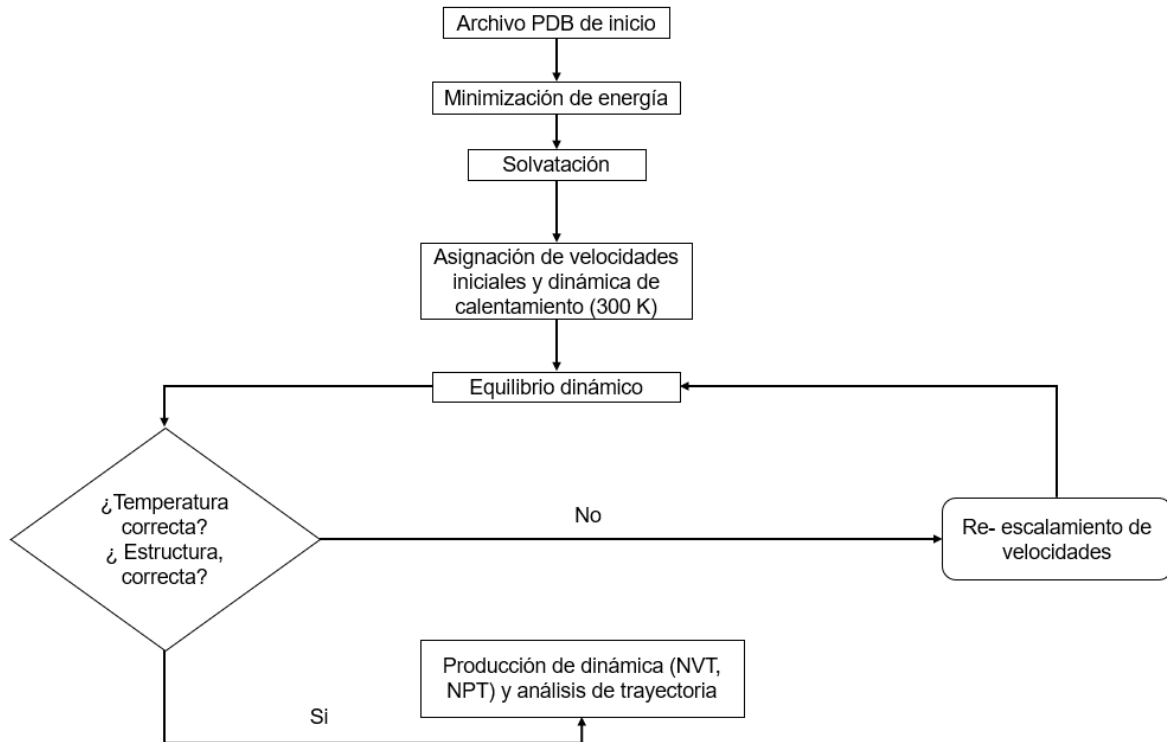


Figura 9. Diagrama de flujo de los pasos involucrados en DM en la simulación de una proteína (Patodia, 2014).

Las fuerzas que interactúan en el sistema (Figura 10 y Cuadro 3) son llamadas “campo de fuerza” y describen la contribución de distintos efectos a nivel atómico (Durrant y McCammon, 2011).

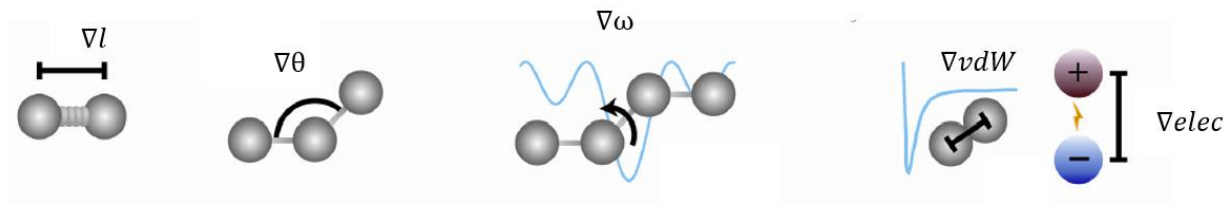


Figura 10. Representación visual del potencial de contribuciones atómicas, adaptada de Durrant y McCammon, (2011).



Cuadro 3. Fuerzas enlazantes y no enlazantes en Dinámica Molecular (DM)

Término de energía	Ecuación*
Interacciones enlazantes	
Unión y estiramiento	$\nabla l = \frac{1}{2} k_1 (l - l_0)^2$
Ángulo de enlace	$\nabla \theta = \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_0)^2$
Ángulo de torsión o diehedral	$\nabla \omega = \sum \frac{1}{2V_i} [1 + \cos(n\omega - \gamma)]$
Interacciones no enlazantes	
Interacciones de Van der Waals (función de Lennard Jones)	$\nabla_{vdW}(i, j) = 4\varepsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$
Interacciones electrostáticas (Ley de Coulomb)	$\nabla_{el}(i, j) = \frac{1}{4\pi\varepsilon} \frac{q_i q_j}{r_{i, j}}$

\*Donde  $l$  = unión y estiramiento;  $\theta$  = ángulo;  $V_i$  = constante que calcula la altura de torsión;  $n$  = multiplicidad;  $\omega$  = ángulo de torsión;  $\gamma$  = ángulo de fase;  $\sigma, r$  = constantes del par de átomos  $ij$ ;  $q_i, q_j$  = cargas puntuales de los átomos;  $\varepsilon$  = constante dieléctrica (Bueren-Calabuig, 2014; Vidal-Limón *et al.*, 2022)

De igual forma, se reporta que los softwares más utilizados para llevar a cabo el cálculo de los campos de fuerza son: AMBER, CHARMM y NAMD. La etapa de minimización consiste en encontrar la energía mínima global de una superficie energética donde la estructura es estable en el sistema. La superficie energética representada en la Figura 11, es un sistema que simboliza la energía de las moléculas en función de sus coordenadas. El *punto de silla* es el punto más elevado entre dos mínimos, mientras que el mínimo local son todos los puntos variables de la superficie que no es el punto más bajo (Bueren-Calabuig, 2014).

Una vez realizada la minimización continúa la etapa de calentamiento, donde dada una posición inicial a 0 K se lleva el sistema a una velocidad y temperatura constante (300 K), equilibrando así la energía cinética y potencial (Patodia, 2014). De ahí, la fase de producción consiste en simular

la trayectoria de la proteína en condiciones de equilibrio (NVT, NPT y NVE) en tiempo de 200-500 ps o ns (Bueren-Calabuig, 2014).

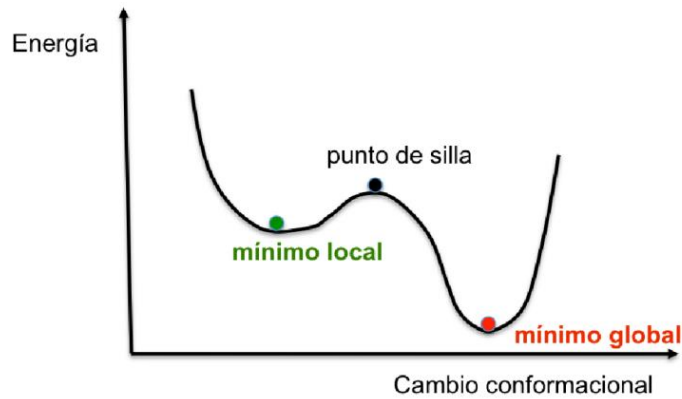


Figura 11. Esquema de superficie energética (Bueren-Calabuig, 2014).

Después de la fase de equilibrado, empieza la fase de producción donde se simula en tiempos largos, 10 ns a 1  $\mu$ s y se obtiene la trayectoria del sistema (Bueren-Calabuig, 2014).

### MMGBSA

Cálculo de punto final, es el cálculo de la estabilidad relativa de las múltiples conformaciones de un sistema y el cálculo de energía libre de unión de un complejo ligante-receptor que se encuentra unido de forma covalente (Miller *et al.*, 2012).

El término MMGBSA hace referencia al modelo de Mecánica Molecular de Área de Superficie de Born Generalizado para calcular la energía libre de solvatación (Miller *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2019). El cálculo de energía libre de unión del complejo (RL): ligante (L) -receptor (R) se calcula mediante:

$$\Delta G_{bind} = G_{RL} - G_R - G_L$$

Cabe destacar que, cada contribución energética puede descomponerse de:

$$\Delta G_{bind} = \Delta E_{MM} + \Delta G_{solvation} - T\Delta S$$

A

$$\Delta E_{MM} = \Delta E_{init} + \Delta E_{ele} + \Delta E_{vdW}$$

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{GB} + \Delta G_{SA}$$

$$\Delta G_{SA} = \gamma * SASA + b$$

Donde:  $\Delta E_{MM}$  es el cambio de energía mecánica molecular de la fase gas,  $\Delta G_{sol}$  es energía libre de solvatación,  $\Delta E_{init}$  son los cambios de energía interna,  $\Delta E_{ele}$  es la energía electrostática,  $\Delta G_{GB}$  son las contribuciones polares,  $\Delta G_{SA}$  son las contribuciones no polares y  $SASA$  es el área de superficie por solvente (Wang *et al.*, 2019).

## 2.5 INSECTICIDAS

Los insecticidas, son compuestos que sirven para controlar a los insectos (Environmental Protection Agency, 2021), y se pueden clasificar de acuerdo con su estructura química, su nivel de toxicidad, etc. Por ejemplo, una clasificación general se da a continuación:

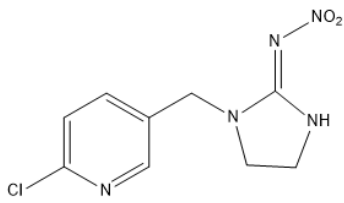
- Insecticidas orgánicos: Carbamatos, organofosforados, Organoclorados, Fenilpirazoles, Piretroides, Piretrinas, Spinocin, Neonicotinoides, entre otros (Devine *et al.*, 2008).
- Insecticidas inorgánicos: Sílice y ácido bórico (Instituto Nacional de Salud Pública, 2020).

### 2.5.1 Insecticidas neonicotinoides

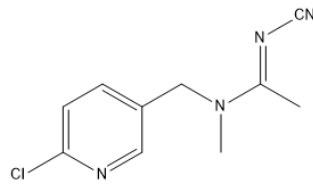
Los neonicotinoides son insecticidas químicos orgánicos que actúan como agonista del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) en el sistema nervioso central de los insectos (Luna-Hernández *et al.*, 2021; Bass *et al.*, 2015). Los neonicotinoides se utilizan en el control de moscas blancas, pulgones, saltahojas (Bridi *et al.*, 2018) y algunas especies de lepidópteros, coleópteros y dípteros (Bass *et al.*, 2015).

Los neonicotinoides se dividen en cuatro generaciones (Figura 12). La primera generación de neonicotinoides está conformada por cloropiridilos, la segunda por clorotiazoles, la tercera por furanilos y la cuarta por sulfoximidias. Sin embargo, la primera generación de acuerdo con el farmacóforo se puede clasificar en N-nitroimina, N-cianoimina y Nitrometileno (Verebová y Staničová, 2021).

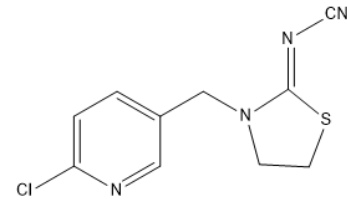
### Primera generación



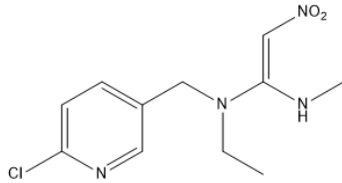
Imidacloprid



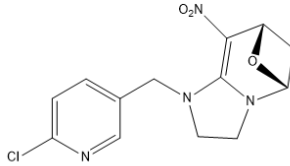
Acetamiprid



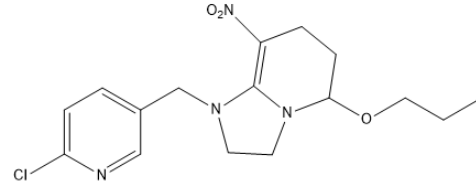
Thiachloprid



Nitempyram

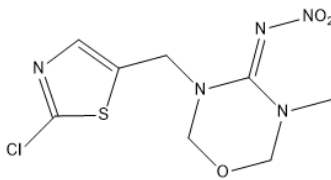


Cicloxaprid

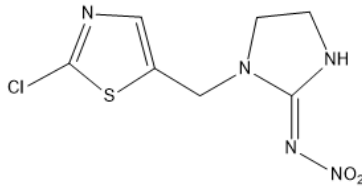


Paichongding

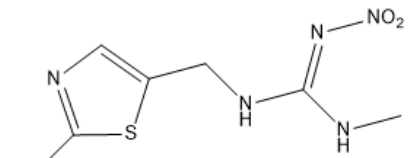
### Segunda generación



Thiametoxam

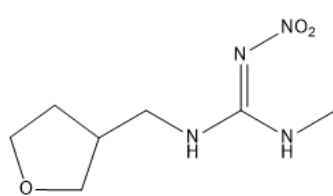


Imidaclothiz

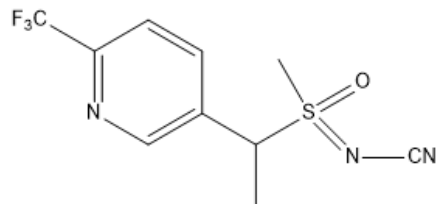


Clotianidina

### Tercera y cuarta generación



Dinotefuran



Sulfoxaflor

Figura 12. Neonicotinoides clásicos.

#### *Dinotefuran*

El dinotefuran pertenece a la tercera generación de los neonicotinoides que tiene un amplio espectro contra insectos (Cuadro 4), tiene una alta solubilidad en agua (54.3 g/L) y se puede

encontrar en formulaciones como polvo y gránulos (Figura 13) (Wakita, 2011). De los enantiómeros conocidos, *R* y *S*-Dinotefuran, *R*-Dinotefuran es más seguro para proteger a los polinizadores y controlar plagas (Zhang *et al.*, 2022).



Figura 13. Algunas presentaciones comerciales de dinotefuran.

Cuadro 4. Espectro insecticida del Dinotefuran

Plaga	Grado de actividad <sup>a</sup>	Plaga	Grado de actividad <sup>a</sup>
Hemípteros		Isópteros	
Cigarras	++++	Termitas	++++
Saltamontes	++++	Coleópteros	
Mosca blanca	++++	Escarabajo pulga	+++
Pulgones	++++	Gorgojo	+++
Cochinilla	++++	Escarabajos de hoja	++
Insecto de arroz	++++	Dípteros	
Insectos de plantas	++++	Moscas minadoras	+++
Tisanópteros		Moscas domésticas	++
Thrips	+++	Dictópteros	
Lepidópteros		Cucaracha	+++

Minadora de hojas	+++	Saitatoria	
Barrenadores de arroz	++	Saltamontes	++
Polilla espalda de diamante	++	Sifonápteros	
Polilla del durazno	+++	Pulga	++++

---

<sup>a</sup> Definición de actividad: ++++ excelente, +++ muy bien, ++ medio bueno (Wakita, 2011).

### 2.5.2 Efecto de los neonicotinoides

#### Seres Humanos

Es poco lo que se ha señalado sobre la toxicocinética y toxicodinamia de los neonicotinoides en el ser humano. Aun así, los efectos nocivos que pueden llegar a causar en el ser humano varían dependiendo el tipo de contacto e ingesta. Por ejemplo, ingestas voluntarias de neonicotinoides pueden causar una toxicidad leve o grave. Entre los efectos leves se pueden presentar: indigestión, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómito, dolor en los ojos, ocasionar reacciones alérgicas en el ser humano y somnolencia (Estrada-Atehortúa *et al.*, 2016; Instituto Nacional de Salud Pública, 2020). Casos severos pueden ocasionar: convulsiones, arritmias ventriculares, coma e incluso, la muerte (Estrada-Atehortúa *et al.*, 2016).

En lo referente a la ingesta dietética, se han realizado biomonitoreos en poblaciones rurales y urbanas (Nimako *et al.*, 2021; Laubscher *et al.*, 2022) destacando una mayor presencia de metabolitos neonicotinoides en el sistema en comparación con los compuestos originales. Además, los neonicotinoides presentes en alimentos pueden persistir en leche materna, muestras dentales y orina (Zhang y Lu, 2022).

#### Animales

En animales, los neonicotinoides tienen efectos nocivos hacia organismos acuáticos y en especial hacia los polinizadores afectando su ciclo de polinización (Bridi *et al.*, 2018; García *et al.*, 2018; Salazar-García *et al.*, 2018; Cáceres-Del Carpio y Iannacone, 2021). Algunos resultados de estudios han demostrado que en mamíferos la exposición a altas concentraciones puede llegar a causar efectos citotóxicos reproductivos, bioacumulación, adiposidad inducida y toxicidad en el

desarrollo neurológico (Nimako *et al.*, 2022), mientras que en animales como el pez cebra, muestran efectos adversos en la reproducción y morfología (García *et al.*, 2018).

## Medio Ambiente

En el medio ambiente, la forma en que los neonicotinoides entran pueden ser de distintas formas, empezando por su uso indiscriminado, puede esparcirse en la atmósfera y entrar al suelo, el cuál es la fuente primaria de absorción (Bridi *et al.*, 2018; Castillo *et al.*, 2020). Éstos pueden acumularse en las plantas y por acción del agua arrastrarse hasta llegar finalmente a los mantos freáticos (Bridi *et al.*, 2018; García *et al.*, 2018; Castillo *et al.*, 2020; Zhang y Lu, 2022). Su permanencia tiene una vida media-larga, puesto que a pH < 9 presenta resistencia a hidrolizarse en condiciones anaerobias y son altamente solubles en agua (Salazar-García *et al.*, 2018). En los últimos años se ha comprobado su persistencia en el ambiente y daño a especies no objetivo. Algunas de sus características (Cuadro 5) nos indican su nivel de riesgo.

Cuadro 5. Persistencia de los Neonicotinoides en el Medio Ambiente

Insecticida	Persistencia en el ambiente	Toxicidad aguda para los organismos
Imidacloprid	48-190 días en suelo	Nivel II
	31 días en agua a diferentes pH	
Thiametoxam	Sin datos disponibles	Nivel II
Thiacloprid	0.6 a 3.8 días en suelo	Nivel II
	10-63 días en agua	
Clotianidina	Degradación por fotólisis de 34 días	Nivel II
	148 a 1,155 días en suelo	
Acetamiprid	1 a 8.2 días por degradación biológica en condiciones aerobias	Nivel II
Nitempyram	Sin especificaciones concretas	Nivel II

Dinotefuran 81.5 días en sistemas terrestres

1.8 días fotodegradada en agua

Nivel III

---

II: Moderadamente peligroso, III: Poco peligroso. Fuente: Elaboración propia con datos recopilados de Fichas técnicas y datos de la (WHO, 2019).

De forma generalizada, la dinámica de los plaguicidas (Figura 14), nos indica el riesgo que se corre en cada ámbito al estar expuestos a estos químicos. 1, Uso de plaguicidas por parte del agricultor/agrónomo. 2, Absorción de plaguicida en raíces, tallos y hojas de los árboles/plantas. 3, Acumulación de plaguicida en suelo. 4, Por escorrentías y lavado de suelo los plaguicidas llegan a fuentes de agua. 5, Bioacumulación de plaguicida en organismos acuáticos. 6, Volatilización del plaguicida en el aire acumulados en suelo y agua. 7, Presencia de metabolitos de plaguicidas en alimentos.



Figura 14. Mecanismo de movilidad de los plaguicidas en el medio ambiente.

### 2.5.3 Neonicotinoides y receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR)

El nAChR fue identificado por primera vez en 1921 por Otto Loewi, pero fue clasificado hasta 1934 como “nicotínico” y “muscarínico” por Sir Henry Dale (Jérez-Escobar y Martínez Visbal, 2020). Existen diversos subtipos de nAChR con distintas combinaciones de subunidades que le brindan diferente selectividad al fármaco nicotínico (Tomizawa *et al.*, 2008); los insectos cuentan con diez a doce subunidades de acuerdo con los datos de genomas disponibles (Lu *et al.*, 2022).



El nAChR son canales iónicos de forma homo pentámero o heteromérico (Lu *et al.*, 2022) ubicados en el sistema nervioso central (SNC) de los insectos (Matsuda *et al.*, 2001) y su función principal es transformar la liberación de neurotransmisores como el ácido g-aminobutírico, dopamina, glutamato, noradrelina y serotonina (García-Calunga y López-Valdés, 2003) en estructuras presinápticas (Castellanos *et al.*, 2001). Además, el nAChR puede cambiar de conformación al unirse a un agonista, permitiendo la entrada de iones a la célula (Jones y Sattelle, 2010). De acuerdo con la representación esquemática del nAChR (Figura 15), de las cinco subunidades que lo componen; cada subunidad representada tiene un dominio extracelular N-terminal que contiene seis regiones distintas (bucles A-F) las cuales rodean el sitio de unión del ligante (Jones y Sattelle, 2010) , cuatro dominios transmembrana C-terminal y un bucle intracelular entre el segmento transmembrana tres y cuatro (Jones et al., 2007; Lu et al., 2022). Los dos círculos blancos conectados por una línea blanca representan el bucle-Cys (Jones y Sattelle, 2010) el cual media las acciones excitatorias rápidas de ACh en el sistema nervioso (Lu *et al.*, 2022). Los sitios de unión para los ligantes están ubicados en el lado extracelular, entre las subunidades alfa y las subunidades vecinas (Castellanos *et al.*, 2001). La subunidad  $\alpha$  se diferencia del no  $\alpha$ , debido a las dos cisteínas adyacentes al bucle C (los dos círculos blancos juntos) (Jones *et al.*, 2007).

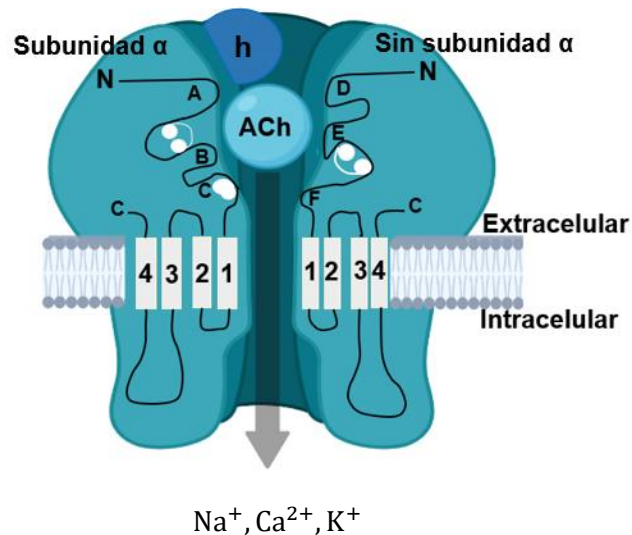


Figura 15. Estructura del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR).

Por otro lado, al ser la ACh el neurotransmisor más abundante en muchos insectos, los químicos utilizan el nAChR como control para el diseño de nuevos insecticidas en la protección de cultivos

(Jones y Sattelle, 2010). La función de los neonicotinoides en los insectos es bloquear el receptor de acetilcolina actuando como agonista (Tomizawa *et al.*, 2003; Verebová y Staničová, 2021; Salazar-García *et al.*, 2018). Es decir, en vez que la acetilcolina ayude a liberar neurotransmisores, al estar presente un neonicotinoide, este cumplirá una función similar al activar receptores que brinde la respuesta deseada. Además, es de interés señalar que, la excelente selectividad por los insectos en vez de los nAChRs de mamíferos se debe a la interacción electronegativa catiónica del sitio activo del neonicotinoide con el receptor (Tomizawa *et al.*, 2003).

#### 2.5.4 Normatividad sobre insecticidas

##### Normatividad en México

- NOM-232-SSA1-2009. Plaguicidas: que establece los requisitos del envase, embalaje y etiquetado de productos de grado técnico y para uso agrícola, forestal, pecuario, jardinería, urbano, industrial y doméstico.
- NOM-256-SSA1-2012. Condiciones sanitarias que deben cumplir los establecimientos y personal dedicados a los servicios urbanos de control de plagas mediante plaguicidas.
- NOM-003-STPS-1999, Actividades agrícolas. Uso de insumos fitosanitarios o plaguicidas e insumos de nutrición vegetal o fertilizantes. Condiciones de seguridad e higiene.
- NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.
- NOM-017-STPS-2008, Equipo de Protección Personal. Selección, uso y manejo, en los centros de trabajo.

##### Normas Internacionales

- Artículo 1 del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, 2001, se retoma el criterio de precaución el cuál fue expresado en el principio 15 de la Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, con el objetivo de proteger a la salud humana y el medio ambiente frente a los contaminantes orgánicos persistentes.

### 2.5.5 Cultivos de importancia económica en México y uso de neonicotinoides

Los cultivos de importancia económica son aquellos cultivos que fortalecen su posicionamiento (Cruz-López *et al.*, 2020) en el mercado nacional e internacional que permiten tener mayores ingresos monetarios al país. En 2022, los cultivos agrícolas que dejaron mayor ingreso al país fueron el agave, la berenjena, la fresa y la frambuesa debido a su rentabilidad de producción por área cosechada; aunque los cultivos de mayor valor fueron el maíz y el aguacate, debido al rendimiento por espacio que requiere para cultivarse (SIAP, 2022). En lo que va del año 2023, la producción de aguacate ha aumentado en comparación del año pasado en la misma temporada lo cual nos indica que el incremento de superficie cultivada da rendimientos más altos (SIAP, 2023).

Mientras que, la demanda de importación y exportación ha incrementado un 25.5% en 2023 en comparación al periodo anterior (Figura 16)

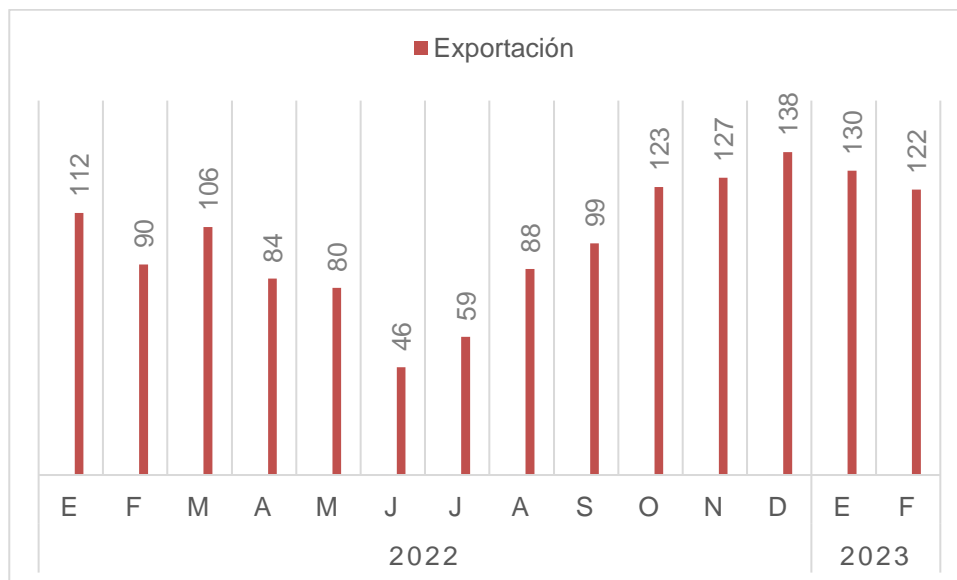


Figura 16. Evolución mensual de exportación de aguacate en 2022 y 2023. (SIAP', 2023).

Referente a los ingresos por venta, en 2022, México les vendió a estados unidos lo equivalente a US\$3201M, a Canadá US\$281M, a España US\$149M, Japón US\$118M y el Salvador US\$32.6M. Y en el segundo trimestre del 2023, las ventas internacionales ascendieron a US\$198M (Secretaría de Economía, 2023).

Ahora bien, con respecto a la protección de cultivos, se han utilizado plaguicidas para evitar pérdidas económicas. En Veracruz, se ha encontrado el uso de tiametoxam para cultivo de sandía y papaya (Megchún-García, 2019). En 2022, el SENASICA reportó el uso de Imidacloprid para el manejo de plagas fitosanitarias en cultivos de cítricos (Comité Estatal de Sanidad Vegetal de Veracruz, 2022).

## 2.6 Complejos ambrosiales

El término “ambrosia” hace referencia a especies de escarabajos que utilizan madera como sustrato nutricional primario (Baker y Norris, 1968) y hacen simbiosis con diferentes especies de hongos (Castrejón-Antonio *et al.*, 2017). Los complejos ambrosiales pueden deteriorar herbáceas, semillas, frutos, xilema y reproducirse en diferentes estados de la planta (Falcón-Brindis *et al.*, 2018). Los escarabajos hembra son el vector de los hongos, las cuáles utilizan el hongo para alimentar a los adultos y las larvas; sin embargo, algunos hongos pueden ser fitopatógenos y dañar los árboles invadidos (Barrientos-Martínez *et al.*, 2022). Así mismo, los escarabajos ambrosiales de la tribu Xyleborini (Coleoptera: Curculionidae), se estima contiene 30 géneros y cerca de 1200 especies con una mayor diversidad en los trópicos (Comisión Nacional Forestal, 2018). En México, precisamente, los escarabajos exóticos: *Xyleborus glabratus* y *Euwallacea* spp. son vectores importantes de *Raffaelea lauricola* y *Fusarium euwallacea* (Comisión Nacional Forestal, 2019) que se tienen en vigilancia desde 2015 (Comisión Nacional Forestal, 2018) por su amenaza hacia los cultivos de aguacate que tienen alto valor comercial (SENASICA, 2019). Es de vital importancia el cuidar los cultivos de alto valor ya que estos al ser susceptibles a plagas pueden causar pérdidas en producción, pérdidas económicas y reducción de empleo (SENASICA, 2019).

### 2.6.1 *Xyleborus glabratus*

La subfamilia *Scolytinae* son barrenadores ambrosiales e incluye al género *Xyleborus* (Figura 17) (Castrejón-Antonio *et al.*, 2017; Falcón-Brindis *et al.*, 2018; Méndez-Montiel *et al.*, 2019). El *Xyleborus glabratus* vector del hongo *Rafaella lauricola* se encuentra incluido en la alerta de la EPPO (European and Mediterranean Plant Protection Organization, 2014) y representan un alto riesgo para la familia de las Lauraceae (Comisión Nacional Forestal, 2018).

Otros hospedantes de *Xyleborus glabratus* incluyen especies de importancia forestal como *Cinnamomum camphora* (alcanfor), *Laurus nobilis*, *Lindera benzoin*, *L. melissifolia*, *Litsea aestivalis*, *Persea borbonia* (laurel rojo), *Persea palustris* (laurel de los pantanos) y *Sassafras albidum* (sasafrás) (SENASICA, 2019).



Figura 17. Especies de *Xyleborus*. A) *Xyleborus glabratus*, B) *Xyleborus affinis*, C) *X. ferrugineus*, D) *X. intrusus*, E) *X. volvulus*, F) *X. spinulosus* y G) *X. horridus* (Sosa-Castillo *et al.*, 2017).

Aunque *Xyleborus glabratus* sea de mayor interés en su control y vigilancia hay que destacar que algunos complejos se pueden llegar a distribuir en varias partes del mundo; *Xyleborus affinis* y *Xyleborus volvulus* aunque no son vectores, son capaces de portar *Raffaelea lauricola* (Castrejón-Antonio *et al.*, 2017). En la Cuadro 6, se enlistan las especies de escarabajos que se han confirmado que afectan al aguacate y otros cultivos relevantes.

Cuadro 6. Especies de ambrosiales presentes en cultivos Agroforestales

Especie	Árbol/Cultivo al que afecta
<i>Xyleborus affinis</i>	Laurel de aguacate
<i>Xyleborus volvulus</i>	Laurel de aguacate, árboles de cedro mexicano y cacao

<i>X. spinulosus</i>	Laurel de aguacate
<i>Xyleborus glabratus</i>	Laurel de aguacate
<i>Xyleborus palatus</i>	Cacao
<i>Xyleborus ferrugineus</i>	Cacao
<i>Xyleborus horridus</i>	Cacao
<i>Xyleborus intrusus</i>	Cacao
<i>Scolytus schevyrewi</i>	Olmos

---

Fuente: Compilación de Moreno-Calles et al., (2020) y López-Ferrer et al., (2017).

---

Por otra parte, históricamente el *Xyleborus glabratus* es nativo de Asia: Bangladesh, India, Japón, Myanmar y Taiwán (Comisión Nacional Forestal, 2019). Su primera detección fuera del país de origen se dio en el 2002 en Georgia, E.U.A (Comisión Nacional Forestal, 2019), expandiéndose paulatinamente hacia otros estados del país (Figura 18).



Figura 18. Detecciones de *Xyleborus glabratus* (Comisión Nacional Forestal, 2019).

En el periodo de 2010-2019, las plagas aumentaron en México, ocasionando que se tomarán medidas de vigilancia para las plagas de mayor riesgo fitosanitario (SENASICA, 2019) tal como se muestra en la Cuadro 7.

Cuadro 7. Plagas bajo vigilancia fitosanitaria en México en el periodo 2019

No.	Plaga en vigilancia activa	Acciones por Plaga
1	CEA-Complejo escarabajo barrenador polífago ( <i>Euwallacea</i> sp.- <i>Fusarium euwallaceae</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruta de vigilancia</li> <li>• Planta centinela</li> <li>• Ruta de trapeo</li> <li>• Áreas de exploración</li> </ul>
2	CEA-Complejo escarabajo marchitez del laurel rojo ( <i>Xyleborus glabratus</i> - <i>Raffaelea lauricola</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruta de vigilancia</li> <li>• Planta centinela</li> <li>• Ruta de trapeo</li> </ul>

Fuente: Compilación con información de interés (SENASICA, 2019).

Los estados de la República Mexicana (Figura 19) dónde se tomaron acciones de vigilancia para *Xyleborus glabratus* en 2019, fueron: Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz, Campeche, Yucatán, Quintana Roo, Chiapas, Puebla, Ciudad de México, Estado de México, Michoacán, Colima, Jalisco, San Luis Potosí, Nayarit, Sinaloa (SENASICA, 2019).



Figura 19. Estados de México bajo vigilancia fitosanitaria para el *Xyleborus glabratus*. Extraído de (SENASICA, 2019) elaborado con los datos SADER-SENASICA-PVEF, 2019.

La razón por la cuál se toman medidas para el control del *Xyleborus glabratus* en México, deriva de las condiciones climatológicas del país (Figura 20); ya que, *X. glabratus* puede habitar en

temperaturas que van de los 24-32°C (clima tropical) en especies hospederas y soportar temperaturas de -26 a 15°C. Mientras que, los huevecillos necesitan una temperatura de 28 a 32°C (clima cálido húmedo-sub húmedo) para desarrollarse (SENASICA, 2020).

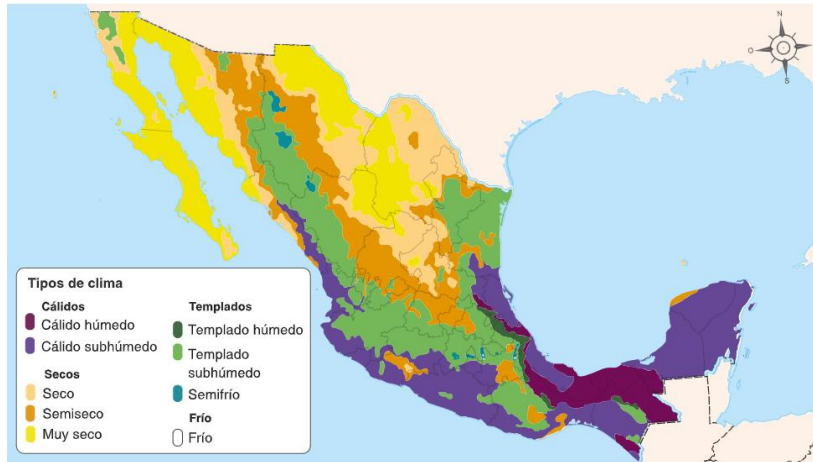


Figura 20. Mapa ráster de climas en México. Fuente: INEGI. Marco Geoestadístico Nacional 2020. <https://cuentame.inegi.org.mx/territorio/climas.aspx?tema=T>



## ANTECEDENTES

Se ha fundamentado el uso de métodos *In silico* para ayudar a predecir la toxicidad de un compuesto y tomar las decisiones pertinentes sobre su regulación (Asadollahi-Baboli, 2012). Desde hace algunos años se han realizado cambios en las estructuras de los neonicotinoides conocidos con la finalidad de disminuir la dosis aplicada en campo y tener alternativas a la resistencia de los insectos. Por ejemplo, Tian *et al.*, (2007) desarrollaron nuevos neonicotinoides añadiendo un anillo de tetrahidropirimida en el grupo nitro de los neonicotinoides para obtener el grupo nitro en la posición *cis*. El grupo de trabajo observó que la actividad insecticida disminuía al introducir flúor y cloro en el grupo éter. Se concluyó que el volumen del compuesto influye en la actividad biológica, mostrándose mayor actividad con sustituyentes pequeños como el hidrógeno, el metil, etil y propil.

Por su parte, Ye *et al.*, (2011) diseñaron y sintetizaron fenilazoneonicotinoides para promover las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre las moléculas y los aminoácidos de la proteína (3C79). Los resultados apuntaron que los compuestos con grupos donadores de electrones en posición 2 y 6 en el anillo fenilo brinda una buena bioactividad. Concluyendo que, la síntesis, el bioensayo y el acoplamiento molecular son pruebas pueden ser preliminares al estudio de modo de acción de un compuesto de interés.

Al mismo tiempo, Sun *et al.*, (2011) probaron la interacción ligante-proteína de la estructura cristalina *Lymnaea stagnalis* AchBP (Ls-AChBP) con análogos de nitenpyram a los cuáles se le añadió al grupo nitro en la posición *cis* ingredientes activos de L- $\alpha$ -metil éster aminoácido. Los análogos con diferente longitud del grupo éster muestra alta actividad y mortalidad siendo esto un factor importante en la potencia de análogos.

Sun *et al.*, (2012) realizaron la adición de *w*-esteres de hidroxialquilo al nitro del nitenpyram y observaron por técnicas de acoplamiento que las interacciones con el nAChR más importantes estaban dadas por los enlaces de hidrógeno, además que la flexibilidad de la estructura y el efecto de bioactividad estaba dada por el tamaño del grupo R.

Así mismo, Ye *et al.*, (2013) sintetizaron neonicotinoides fusionados con pirrol y dihidropirrol a partir de compuestos cíclicos y no cíclicos de nitroenaminas, los resultados preliminares de la síntesis demostraron que los derivados cíclicos muestran una actividad insecticida satisfactoria.

Por otra parte, Wang *et al.*, (2014) modificaron la estructura del Imidacloprid, colocando sustituyentes sulfonilamidino y sulfoniltriazolo en el N3 de la piridina; las pruebas de estudio molecular se realizaron en SYBYL 6.9 usando como proteína la estructura cristalina de *Lymnaea stagnalis*. Los resultados exhibieron que el tamaño de grupo y la presencia de enlaces de hidrógeno potencian la actividad insecticida.

Posteriormente, Ye *et al.*, (2015) realizaron un estudio sobre la enantioselectividad de los insecticidas quirales haciendo pruebas de toxicidad, destacando que en una mezcla racémica el tener en proporciones más altas un enantiómero que otro puede reducir la carga ambiental del enantiómero inactivo, el cuál puede ser activo para especies no objetivo.

De los autores anteriores, podemos distinguir que, en las últimas dos décadas se han realizado avances importantes con relación a los neonicotinoides y nuevos derivados comprobando sus posibles efectos adversos a través de estudios de interacción ligante-proteína, pruebas biológicas e inclusive implementando métodos predictivos de toxicidad. Estos y otros trabajos permitieron seguir investigando y desarrollando nuevos compuestos con mejor afinidad hacia el receptor de estudio y establecer las bases de un camino a seguir sobre insecticidas enantioselectivos y las interacciones de interés que se desean promover.

Dicho lo anterior, en 2021, Bonilla-Landa *et al.*, por medio de síntesis asimétrica, elaboraron un derivado de neonicotinoide haciendo uso del aminoácido L-prolina cuyo estudio de interacción fue con la proteína aChBP obteniendo resultados que muestran que el enantiómero *R* tiene mayor mortalidad que el enantiómero *S*.

Finalmente, Rodríguez-Hernández *et al.*, (2023) sintetizaron, probaron biológicamente y analizaron por dinámica molecular, nuevos derivados enántiopuros de *R*-Prolina, los resultados sugirieron que la estructura en conformación *R* era más bioactiva al contar con interacciones  $\pi$ - $\pi$  que disminuyen la energía libre de unión del isómero. En adición, con toda la literatura citada, se observó la tendencia de llevar a cabo estudios de síntesis, resonancia, pruebas biológicas y acoplamiento molecular.

En particular, y en relación con los estudios de acoplamiento molecular, se han utilizado las estructuras de *Lymnaea stagnalis* (Sun et al., 2011; Wang et al., 2014) y *Aplysia californica* (Bonilla-Landa et al., 2021; Luna-Hernández et al., 2021; Rodríguez-Hernández et al., 2023; Ye et al., 2011). Además, como método de evaluación experimental del efecto de los compuestos sintetizados se han llevado a cabo pruebas de actividad biológica utilizando diversas especies como modelos de estudio, tales como *Acyrtosiphon pisum* (Tian et al., 2007), *Nilaparvata lugens* (Sun et al., 2011; Sun et al., 2012), *Aphis craccivora* (Wang et al., 2014) y *Xyleborus affinis* (Bonilla-Landa et al., 2021; Rodríguez-Hernández et al., 2023).

Tomando en cuenta que los estudios de acoplamiento y obtención de nuevas nitroguanidinas son muy variados y en gran medida siguen el objetivo de aumentar la bioactividad promoviendo las interacciones pi-pi o enlaces de hidrógeno (Sun et al., 2012), en el presente trabajo se propone investigar la adición de aminoácidos enantiopuros en la nitroguanidina de los neonicotinoides explorando el uso de aminoácidos aromáticos, ya que la adición de prolina (Rodríguez-Hernández et al., 2023) dio una actividad insecticida superior a dinotefuran. Por ello, conviene probar la adición de triptófano a la nitroguanidina de los neonicotinoides y observar las tendencias de interacción con la proteína 3C79.

# PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 4.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Desde el punto de partida en el diseño del proyecto en el plano ambiental (Figura 21), los aspectos a considerar que pueden llegar a afectar el trabajo de investigación es la demanda de cultivos que conlleva a mayor uso de agroquímicos, los cuáles repercuten a los ecosistemas y pueden llegar a ocasionar un desequilibrio ecológico al afectar especies benéficas.

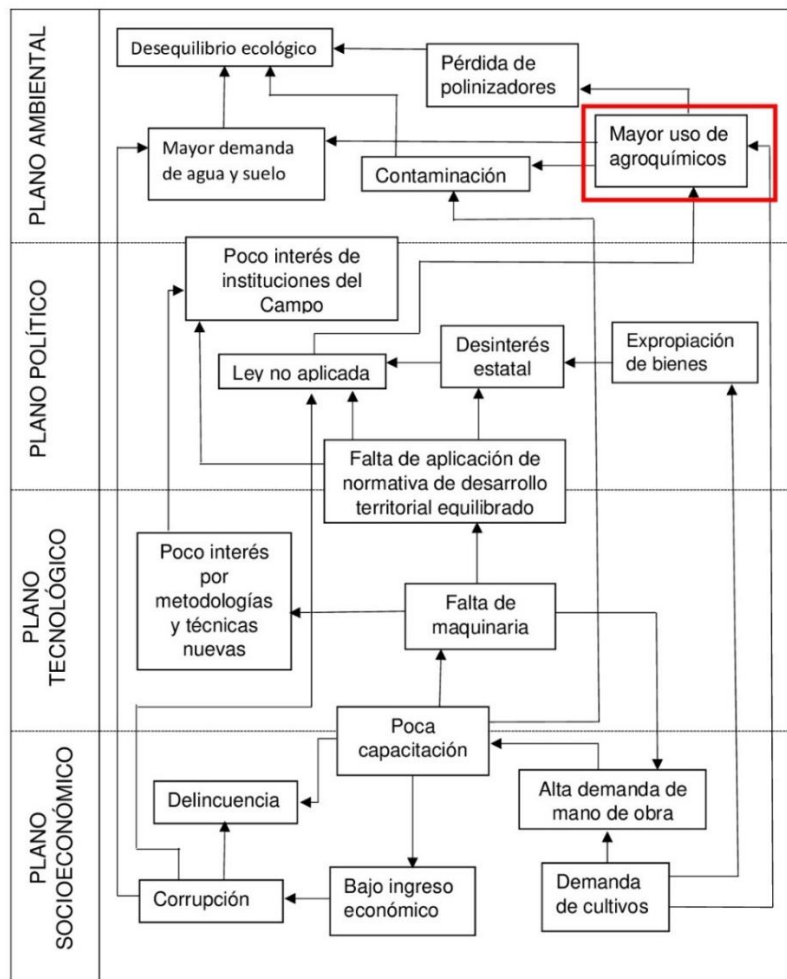


Figura 21. Esquema de situación problemática global que considera cuatro planos.

## 4.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso excesivo de agroquímicos ha ocasionado que se busquen nuevas alternativas para proteger a los cultivos de alto valor económico, debido a su bioacumulación en el medio ambiente y efecto a especie no objetivo. El uso de métodos *In silico* como el acoplamiento y dinámica molecular se han posicionado en el área ambiental como una herramienta para encontrar compuestos menos nocivos en los ecosistemas. Sin embargo, la falta de comprensión y utilización de softwares de diseño y simulación molecular puede llegar a resultados erróneos, lo que conlleva a datos incorrectos de los futuros candidatos a sintetizar y, por ende, a un mayor gasto de recursos. Además, las interacciones con el receptor seleccionado pueden variar dependiendo el modo de unión del ligante con el sitio activo. Debido a lo anterior, es necesario realizar un refinamiento de los datos con métodos más robustos para explicar a detalle las interacciones que se llevan a cabo. Por lo antes mencionado, el problema de investigación de este trabajo se centra en encontrar el compuesto más afín al receptor 3C79 que sea efectivo contra complejos ambrosiales.

## JUSTIFICACIÓN

El diseño *"In silico"* de derivados nitroguanidinas que incorporan *R* y *S*-Triptófano mediante el análisis de su interacción con el receptor nicotínico de acetilcolina, nos permitirá contar con alternativas para encontrar compuestos efectivos para combatir plagas específicas, de manera que se reduzca la cantidad de agroquímicos utilizada en campo, con la introducción de compuestos con menor dosis letal y menor impacto negativo al medio ambiente.

### 5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál nitroguanidina quiral estudiada *"In silico"* tendrá mayor afinidad hacia el receptor nicotínico de acetilcolina y, por ende, mayor potencial insecticida contra complejos ambrosiales?

## HIPÓTESIS

### 6.1 HIPÓTESIS

El derivado de la nitroguanidina con configuración *R* presentará la orientación espacial similar al dinotefuran, pero mayor afinidad que resultará en un incremento de la actividad sobre los mismos aminoácidos en la proteína ACh obteniendo una alta afinidad.

## OBJETIVOS

### 7.1 OBJETIVOS

#### 7.1.1 *Objetivo General*

Determinar con métodos *In silico* la afinidad de los nuevos derivados de nitroguanidinas que incorporan R y S-Triptófano con el receptor nicotínico de acetilcolina con potencial para controlar complejos ambrosiales.

#### 7.1.2 *Objetivos Específicos*

- Diseñar nuevos derivados de nitroguanidinas mediante química computacional.
- Simular el acoplamiento molecular de nitroguanidinas R y S contra el nAChR mediante dos funciones evaluadoras: Vinardo y ADT4.2.
- Analizar y comparar la afinidad mediante la energía libre, la interacción ligante-proteína del acoplamiento y los métodos de punto final con las interacciones del neonicotinoide de referencia: dinotefuran.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### 8.1 MATERIALES

Los materiales utilizados corresponden al fin de los objetivos planteados. La simulación de acoplamiento y dinámica molecular se llevaron a cabo en GPUs de los clústers de las supercomputadoras Miztli de la UNAM y Huitzilin del INECOL, el primero localizado en la Ciudad de México y el segundo en la ciudad de Xalapa, Veracruz. Además, el apoyo en el diseño y optimización molecular se realizó a través de una laptop de uso personal marca ASUS con 64bits y procesador Intel Core i3 11Gen.

### 8.2 MÉTODOS

La metodología para el acoplamiento molecular siguió los pasos mostrados en la Figura 22, y para la parte de dinámica molecular, se siguió de acuerdo con el diagrama mostrado en la Figura 9.

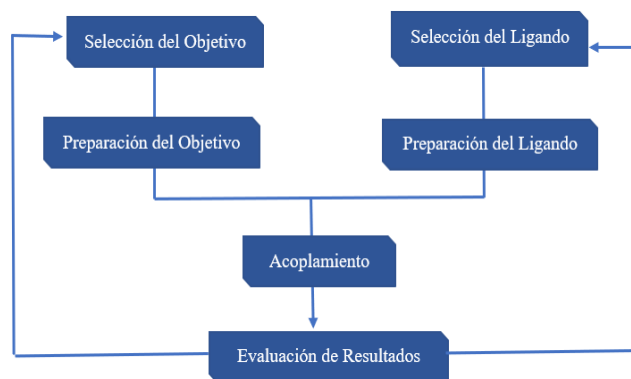


Figura 22. Pasos generales para llevar a cabo un acoplamiento molecular. Fuente: (Morris y Lim-Wilby, 2008).



### 8.2.1 Diseño de los Ligantes

El diseño de los ligantes propuestos implica la unión de las nitroguanidinas que incorpora Triptófano en ambas configuraciones *R* y *S* con el sitio activo de los neonicotinoides. Este diseño se realizó a través la licencia académica del software Maestro versión 2022-3 desarrollado por Schrödinger, Inc, NY, USA, disponible en la página web (<https://www.schrodinger.com/products/maestro>). Aquellas estructuras resultantes del diseño antes descrito, se propuso proteger el grupo amino primario del Triptófano (Figura 23) por bencil, boc, cbz y metil (Figura 24). Antes de exportar en conjunto las estructuras diseñadas en formato mol2, se le asignaron correctamente las cargas a cada una de las estructuras en el N y el O.

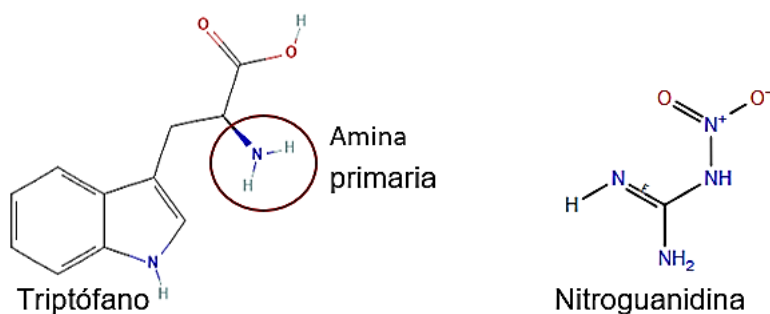


Figura 23. Representación del Triptófano en configuración *S* y sitio activo de los neonicotinoides.

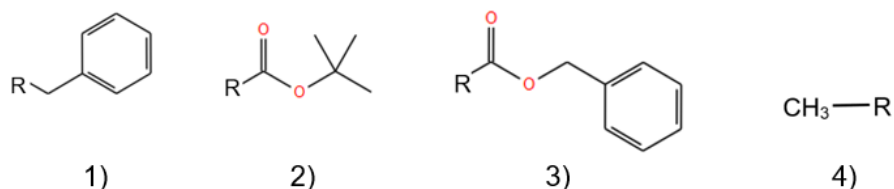


Figura 24. Grupos protectores 1) Bencil, 2) Boc, 3) Cbz, 4) Metil Te sugiero que dibujes el triptófano y sobre este indiques en que posición se encuentra en grupo protector.

### 8.2.2 Obtención de la Proteína

La obtención de la proteína (acetilcolina) fue extraída de la base de datos PDB (Protein Data Bank), siendo su ID 3C79, la cual corresponde a la estructura cristalina de *Aplysia californica*

AChBP (Bonilla-Landa *et al.*, 2021; Luna-Hernández *et al.*, 2021; Rodríguez-Hernández *et al.*, 2023; Ye *et al.*, 2011) (Figura 25) en complejo con el neonicotinoide Imidacloprid. La estructura se escogió debido a la afinidad que tiene AChBP tanto para compuestos nicotínicos como neonicotinoides (Tomizawa *et al.*, 2007) así como por su sensibilidad al contar con cinco subunidades idénticas (Talley *et al.*, 2008), lo que lo hace un buen bioindicador.

La proteína se visualizó en Maestro versión 2022-3 y se quitó el ligante Imidacloprid. La proteína se volvió a guardar como archivo .pdb.

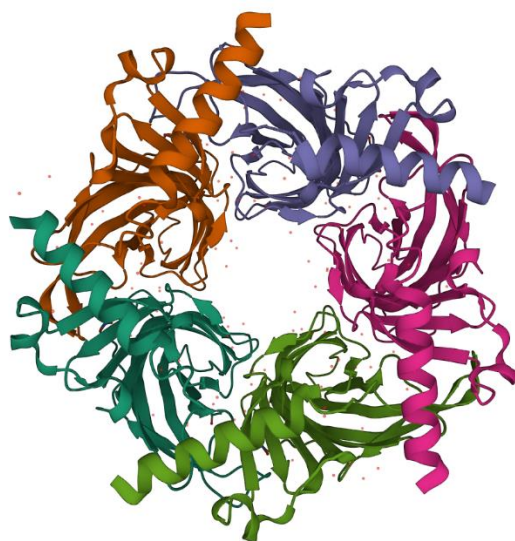


Figura 25. Proteína 3C79

### 8.2.3 Preparación de Moléculas

La preparación de las moléculas partió en usar los ligantes provenientes del software maestro versión 2022-3 para exportar las moléculas en forma concatenada y formato mol2 al software gratuito UCSF Chimera versión 1.16 disponible en la página web (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>). La finalidad de importar los archivos de un software a otro es para preparar los ligantes y especificar el espacio químico donde el ligante va a interactuar con la proteína; para ello, se importó en Chimera la proteína 3C79 y se estableció el tamaño de espacio químico (Cuadro 8) para cada sitio activo (Figura 26).

Cuadro 8. Dimensiones de espacio químico de los ligantes en la proteína 3C79

Número de sitio activo	Coordenadas	
	Centro	Tamaño
Sitio activo 1	62, 47, 51	12, 10, 17
Sitio activo 2	63, 46, 56	12, 10, 17
Sitio activo 3	35, 88, 51	12, 10, 17
Sitio activo 4	34, 58, 47	12, 10, 17
Sitio activo 5	80, 70, 61	12, 10, 17

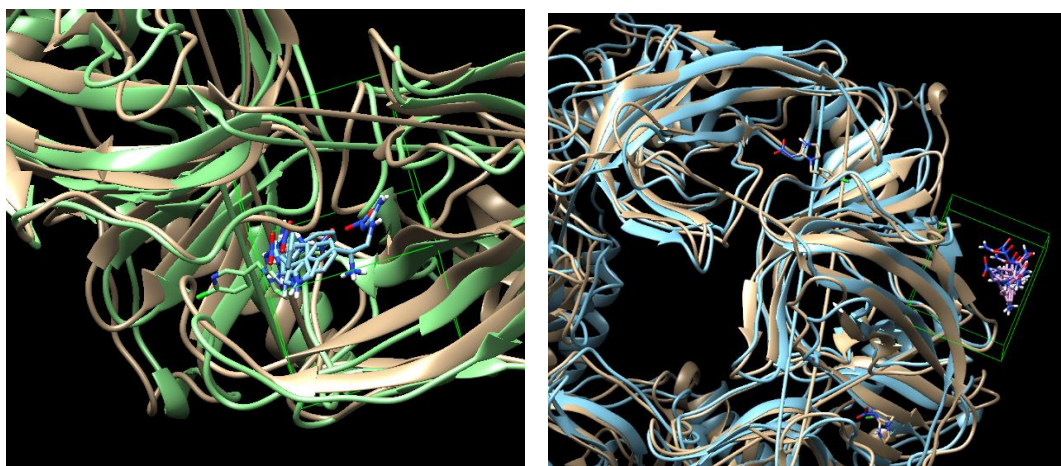


Figura 26. Dimensionamiento de espacio químico entre el ligante y la proteína 3C79

Posteriormente, en AutodockTools (Morris *et al.*, 2008) versión 1.5.7; se abrieron los archivos de la proteína junto a la de cada ligante. La proteína 3C79 se preparó quitando hidrógenos y dejando solo los hidrógenos polares; también, se agregaron cargas de Kollman. Para la preparación de los ligantes (mol2) se especificó que la salida del archivo fuera en formato. pdbqt, se agregaron hidrógenos y añadieron cargas de Gasteiger.

Finalmente, se ejecutó el archivo autogrid4 (Goodsell *et al.*, 1996) para crear el archivo. gpf el cual contiene los parámetros establecidos en la Cuadro 8, además de la resolución y los tipos de átomos del ligante y el receptor.

#### 8.2.4 Acoplamiento Molecular

El acoplamiento molecular se llevó a cabo a través de dos softwares; el primer acoplamiento, se ejecutó en un script de Python llamado *smina* por medio de línea de comandos en Linux en las supercomputadoras Huitzilín y Mitzli de INECOL y la UNAM, respectivamente.

El método de búsqueda utilizado en *smina* fue Monte Carlo, se definió una exhaustividad de 64, el valor de puntuación en *vinardo* y se proyectó un total de 10 modos de unión, el tamaño del espacio químico fue anteriormente descrito en el Cuadro 8. Para el segundo acoplamiento, se siguió la metodología descrita en (El-Hachem *et al.*, 2017). La ejecución se realizó en AutoDockTools 1.5.7 y se tomaron en cuenta los mejores cuatro resultados derivados del primer acoplamiento. Las condiciones en ADT1.5.7 para el acoplamiento fue utilizar 30 corridas, un tamaño de muestreo de 500 y máximo número de evaluaciones, larga. De igual forma, se utilizó un algoritmo genético de búsqueda, parámetros de AutoDock 4.2 y archivos de salida Lamarckian en formato. *dlg*.

#### 8.2.5 Selección de las mejores poses

Para elegir la o las mejores poses en el acoplamiento llevadas a cabo en *vina* se realizó a través de dos criterios:

- Visualización de pose: La inspección visual se llevó a cabo en el programa Maestro, tomando en cuenta que las estructuras tuviesen una orientación espacial a la estructura control (Dinotefuran)
- Energía de unión: Partiendo de los resultados de *vinardo*, se graficaron en *prism9* las tendencias de energía de cada estructura.

Mientras que, para los resultados de AutoDockTools 1.5.7, solo se tomó en cuenta el criterio de Energía de unión.

## 8.2.6 Dinámica Molecular

La finalidad de llevar a cabo la dinámica molecular después del acoplamiento es para refinar el método de cálculo. Las condiciones del sistema ahora simulados toman en cuenta un ambiente virtual como si fuera un ensayo de laboratorio; las fases y condiciones para llevarlo a cabo se muestran en la Figura 27; donde sa) corresponde al paso de calentamiento del sistema, eq) la fase de equilibrado, pre-pro) la fase de preprocesamiento, cMD) la fase de dinámica molecular convencional y finalmente aMD), dinámica molecular acelerada donde se producen las trayectorias a analizar.

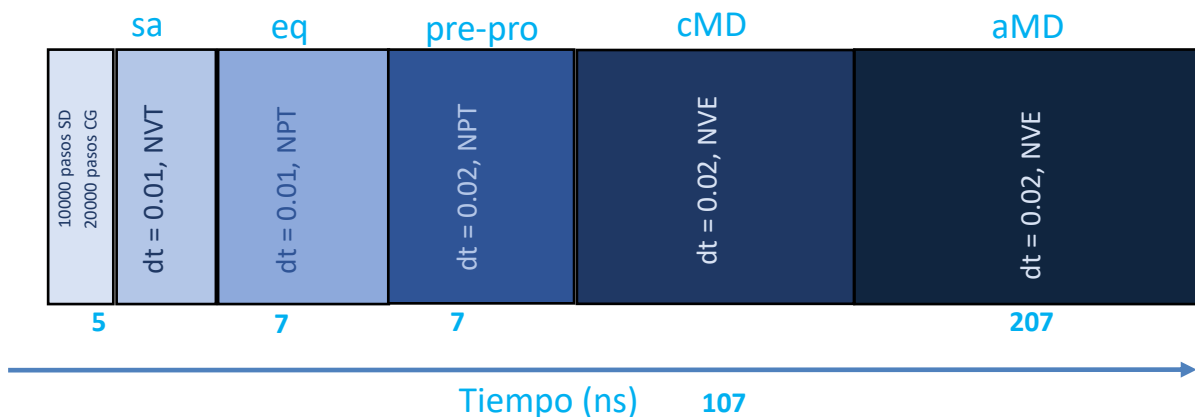


Figura 27. Fases de Dinámica molecular.

Para iniciar el cálculo, es necesario que a los átomos de la estructura inicial se le asignen velocidades a través de la distribución de Maxwell-Boltzmann mientras se mantienen las condiciones constantes de moles, volumen, temperatura (NVT), presión (NPT) y energía (NVE) a lo largo de la simulación (Bueren-Calabuig, 2014). Todos los cálculos se llevaron a cabo por triplicado en GPUs usando CUDA versión de pmemd de Amber20 (Salomon-Ferrer *et al.*, 2012) con parámetros de topología parm7. La energía de minimización de cada sistema se hizo en 10,000 pasos. La etapa o fase de equilibrado del complejo ligante-proteína se hizo en 2,500,000 pasos. La dinámica convencional (cMD) se realizó con un total de 50,000,000 pasos. Finalmente, se llevó a cabo la dinámica molecular acelerada gaussiana (GaMD), minimizando el sistema en un total de 52,000,000 pasos. El sistema se calentó por 5ns en NPT en tiempo de 1fs (Huerta-Miranda *et al.*, 2023).

### 8.2.7 Trayectorias en Dinámica Molecular

La trayectoria se realizó en cpptraj y mediante la implementación de la paquetería ProLIF en el entorno de programación anaconda, se realizó la visualización de la trayectoria, haciendo uso de bibliotecas virtuales de MDAnalysis, seaborn y pandas. De las trayectorias provenientes de la dinámica molecular, se tomó cada replica de 333ns y se visualizó en VMD junto con el archivo dry, cargando las trayectorias con terminación dcd. El RMSD fue calculado superponiendo las estructuras con el C $\alpha$  de la proteína base para cada uno de los ligantes y todos los cinco ligantes unidos al complejo.

### 8.2.8 MMGBSA

La energía libre de los complejos se evaluó después del acoplamiento por medio del método MMGBSA para simular un estado termodinámico real (Cournia *et al.*, 2020b). El cálculo de Born Generalizado utilizó LCPO área de superficie. Se eliminaron agua, sodio y cloro y se tomaron las trayectorias provenientes de la dinámica molecular de 333ns para evaluar las contribuciones energéticas.

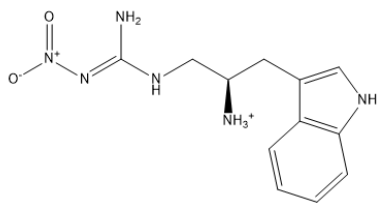
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con lo planteado en el objetivo general y objetivos específicos, se analizaron los resultados obtenidos del diseño molecular y las simulaciones.

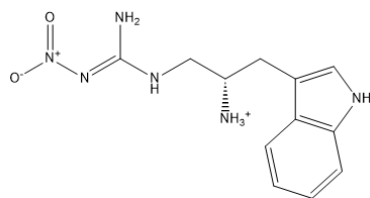
### 9.1 Moléculas nitroguanidinas diseñadas *in silico*

Las nuevas nitroguanidinas en configuraciones R y S (Figura 28) diseñadas en Maestro versión 2022-3 están caracterizadas por ser estructuras robustas debido a la presencia del grupo indol. Después del diseño y la minimización de energía, el plegamiento de cada estructura se vio afectada (Figura 29).

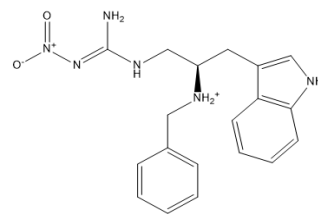
Para el diseño de nuevos derivados de nitroguanidinas y análogos neonicotinoides, se ha encontrado la utilización de softwares como AccelrysDS 2.5 (Bonilla-Landa *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2011), SYBYL6.9 (Wang *et al.*, 2014), GOLD versión 3.2 (Ye *et al.*, 2011b) y recientemente la utilización de Schrödinger Maestro versión 2021-3 (Rodríguez-Hernández *et al.*, 2023). La gran diferencia de los softwares antes descritos y la versión de Schrödinger maestro versión 2022-3 usada en este trabajo es la accesibilidad ya que se encuentra disponible en versión académica y comercial. Además, cuenta con una interfaz intuitiva, fácil de usar en comparación de GOLD, Accelrys y SYBYL.



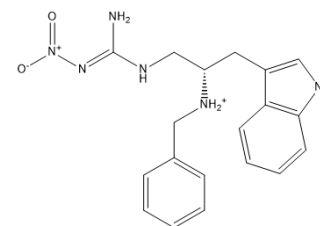
**R1b**



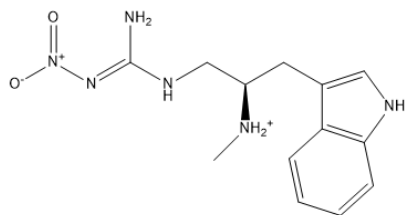
**S1d**



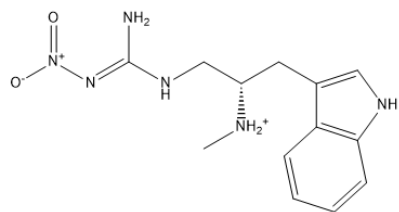
**R2b**



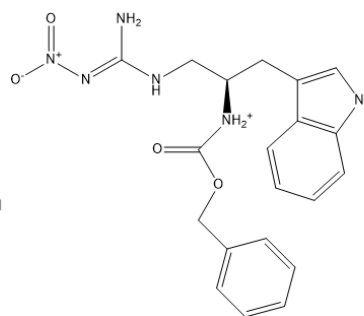
**S2d**



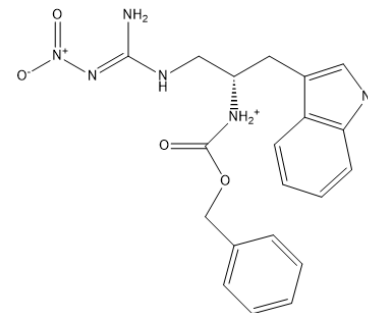
**R5b**



**S5d**

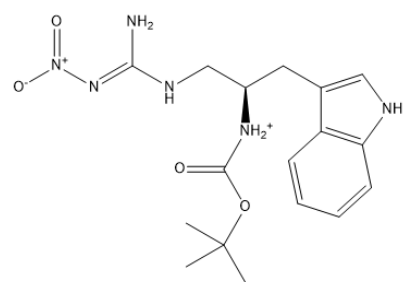


**R4b**

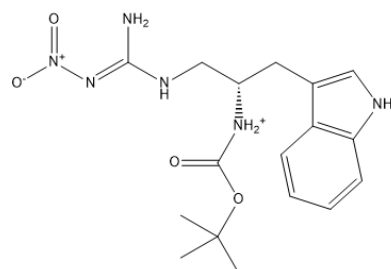


**S4d**

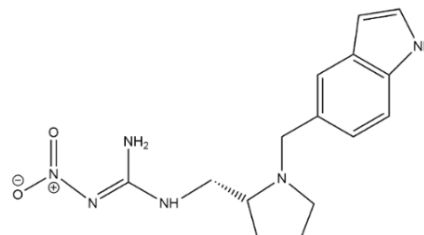




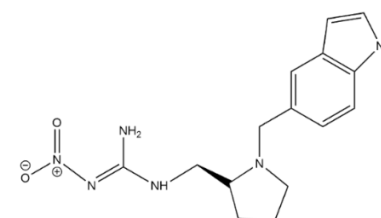
**R3b**



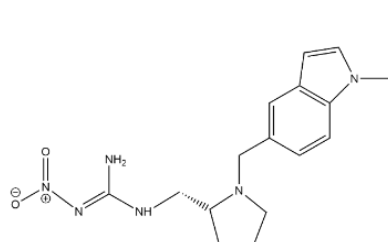
**S3d**



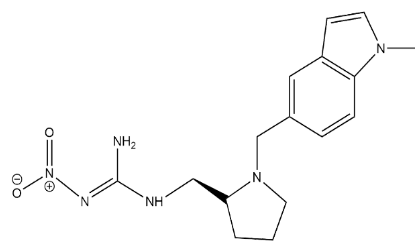
**S1c**



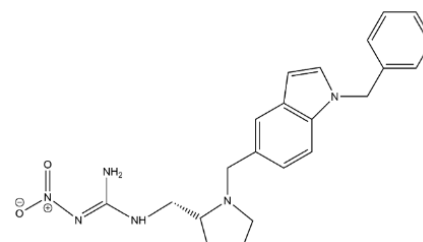
**R1a**



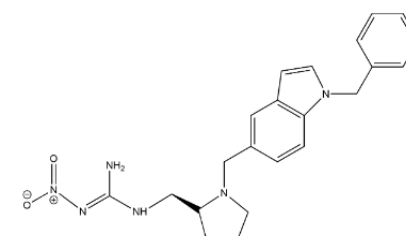
**S3c**



**R3a**



**S2c**



**R2a**

Figura 28. Nitroguanidinas diseñadas

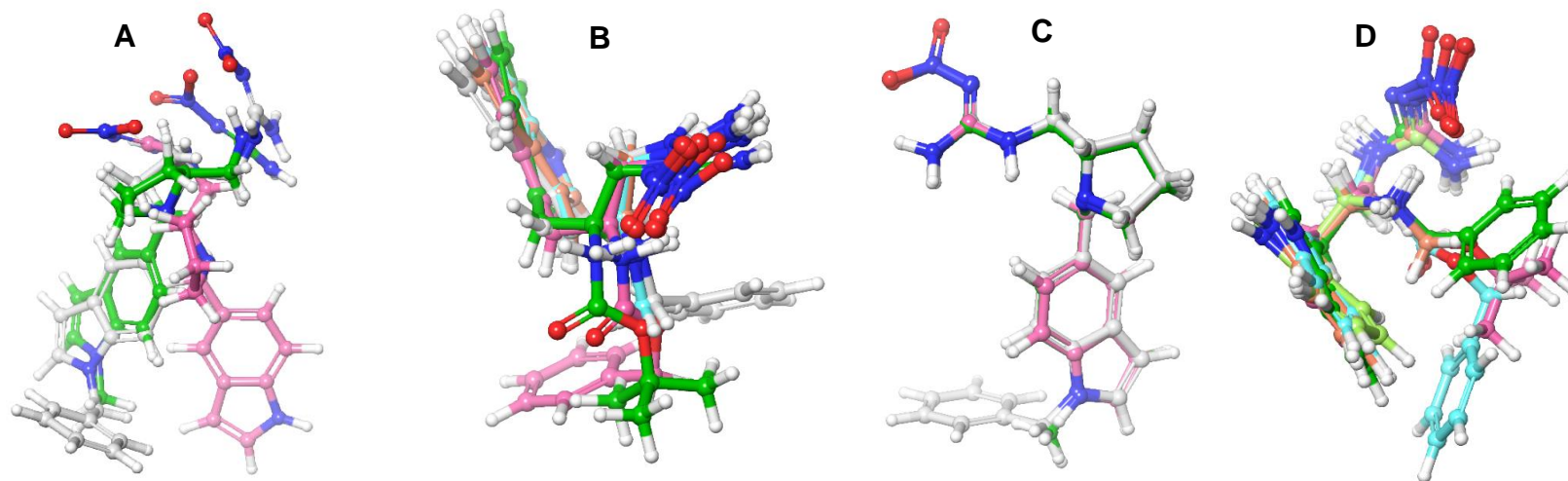


Figura 29. Nitroguanidinas minimizadas en Maestro versión 2022-3. Las letras “A” y “C” corresponde a las estructuras *R* y *S* pirrol e indol protegido. Las letras “B” y “D” corresponden a los diseños de *R* y *S* Triptófano nitroguanidinas amino protegidos.

## 9.2 Análisis de afinidad mediante acoplamiento molecular

Mediante la script de python smina con función evaluadora vinardo se determinó la afinidad, expresada como el término de energía libre. La ponderación de los resultados se muestra en el Apéndice, la cual contiene la evaluación de la energía libre en cada sitio activo por cada frame escogido al azar, 27, 618 y 3111. La Figura 30 contiene el análisis de medias la cual contiene todos los datos obtenidos en el primer acoplamiento molecular; la media se encuentra representada por el punto medio de cada caja. Dicho esto, generalmente los datos medios muestran una variación un poco amplia que va desde valores de -1 a -9 aproximadamente. Las mejores cuatro puntuaciones con menor energía libre y menor dispersión entre sus datos son los compuestos R1b, R5b, S1d y S5d (Figura 31).

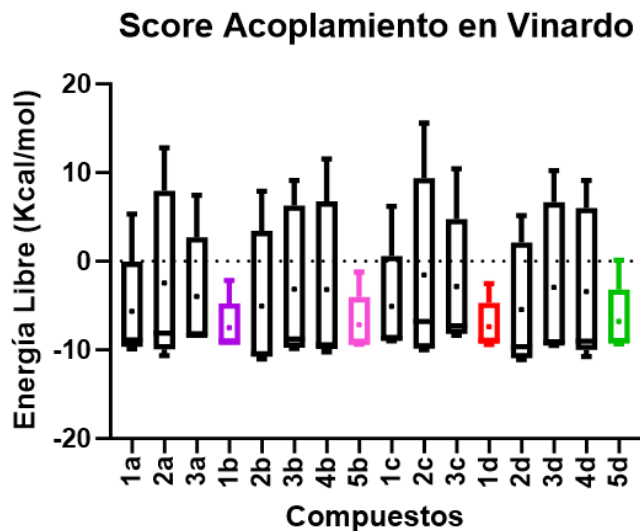


Figura 30. Análisis de medias de todas las configuraciones de los compuestos realizados con la función de puntuación vinardo.

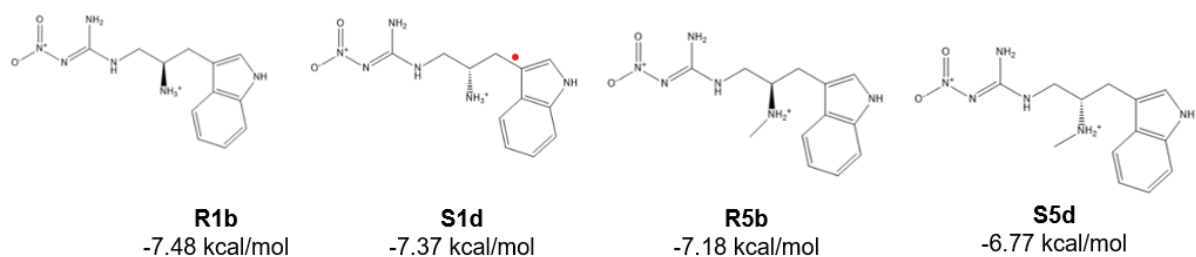
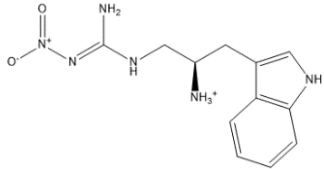
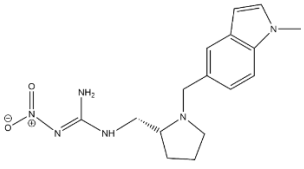
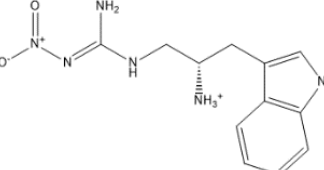
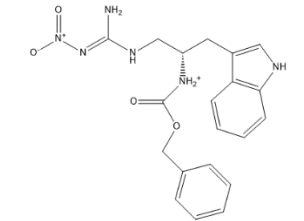
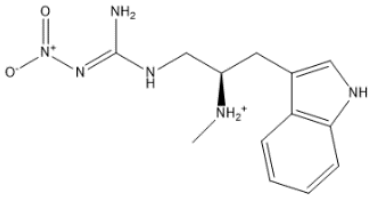
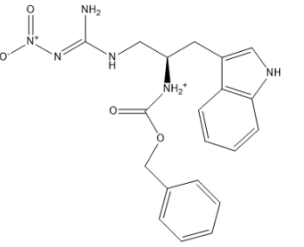


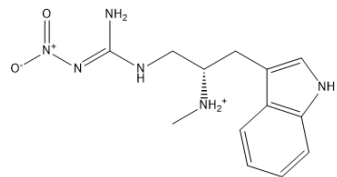
Figura 31. Mejores cuatro estructuras por vinardo.

Para confirmar los resultados de la función evaluadora vinardo, se tomaron los mejores cuatro compuestos del script de smina desde la etapa de diseño molecular y con la función predeterminada ADT4.2 de AutodockTools se calculó la afinidad (energía libre) además de una constante de inhibición. El condensado de los resultados realizados por las dos funciones evaluadoras se pueden apreciar en la Cuadro 9.

De la literatura consultada, la metodología para llevar a cabo el diseño y el acoplamiento molecular no puede discutirse directamente debido a la diferencia de los métodos utilizados. La idea del uso la técnica de re-acoplamiento surgió de Triches *et al.*, (2022) con la finalidad de hacer más robusto el trabajo y asegurar la correcta tendencia de los compuestos. Dicho lo anterior y en contradicción, (Spitzer y Jain, 2012) aseguró que existen muchos avances en la tecnología y otros métodos más finos a utilizar para complementar un estudio que solo quedarse en el re-acoplamiento para remarcar una tendencia. Sin embargo, es importante remarcar la diferencia entre los softwares y los resultados que arrojan las funciones evaluadoras, ya que en uno se suelen subestimar los resultados y en el otro a sobreestimarlos (Trott y Olson, 2009).

Cuadro 9. Afinidad y constante de inhibición por acoplamiento molecular

Nitroguanidina	VINA $\Delta G$ (kcal/mol)	ADT4.2 $\Delta G$ (kcal/mol)	Ki Calculada ( $\mu\text{M}$ )	Nitroguanidina	VINA $\Delta G$ (kcal/mol)
 <p><b>1b)</b></p>	-7.48	-9.61	0.090	 <p><b>3c)</b></p>	-3.98
 <p><b>1d)</b></p>	-7.37	-8.37	0.395	 <p><b>4d)</b></p>	-3.40
 <p><b>5b)</b></p>	-7.18	-8.03	1.30	 <p><b>4b)</b></p>	-3.16

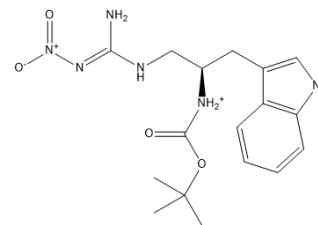


-6.77

-8.28

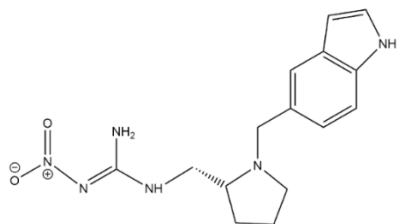
0.847

**5d)**



-3.15

**3b)**

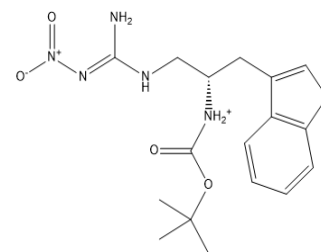


-5.66

-

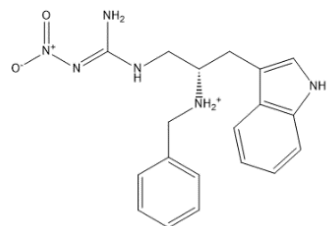
-

**1c)**



-2.94

**3d)**

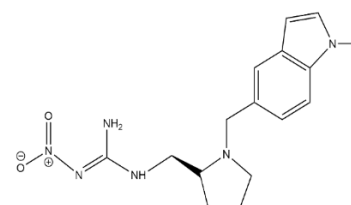


-5.46

-

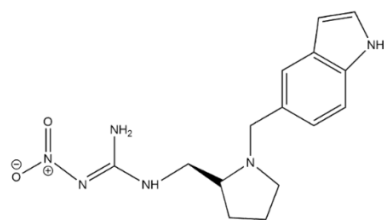
-

**2d)**



-2.84

**3a)**

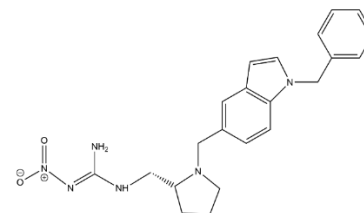


-5.08

-

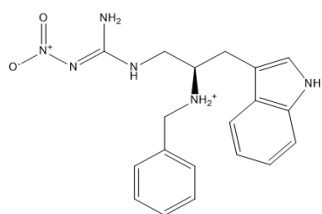
-

**1a)**



-2.44

**2c)**

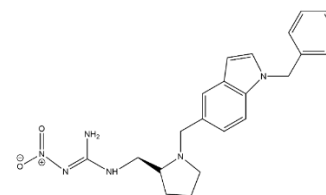


-5.04

-

-

**2b)**



-1.55

**2a)**

### 9.3 Interacción del ligante- proteína

Todos los átomos del ligante estuvieron en un rango de 25 Å dentro de la proteína 3C79. En la molécula control dinotefuran (Figura 32), las interacciones que le confieren afinidad con el receptor son las originadas por la interacción del doble enlace del anillo de la TYR471 con el  $N^+$  del centro de la guanidina, además de la interacción de enlace de hidrógeno de la SER770 con el oxígeno del pirrol nitroguanidina.

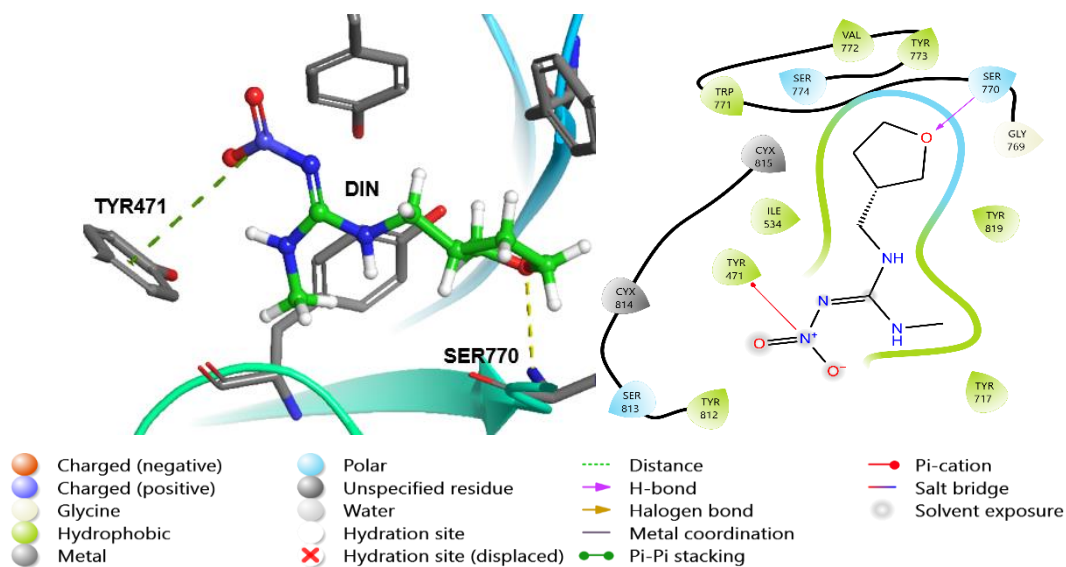


Figura 32. Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-DIN.

En el caso del 1b) (Figura 33), existen más interacciones a diferencia del dinotefuran, sin embargo, ninguna de las interacciones se ejerce sobre los mismos aminoácidos. La mayoría de las interacciones son del tipo  $\pi$ - $\pi$ , el anillo indólico de la nitroguanidina interactúa con la TYR93 y el TRP147, además, el oxígeno del nitro con doble enlace interactúa mediante enlace de hidrógeno con la GLN889.



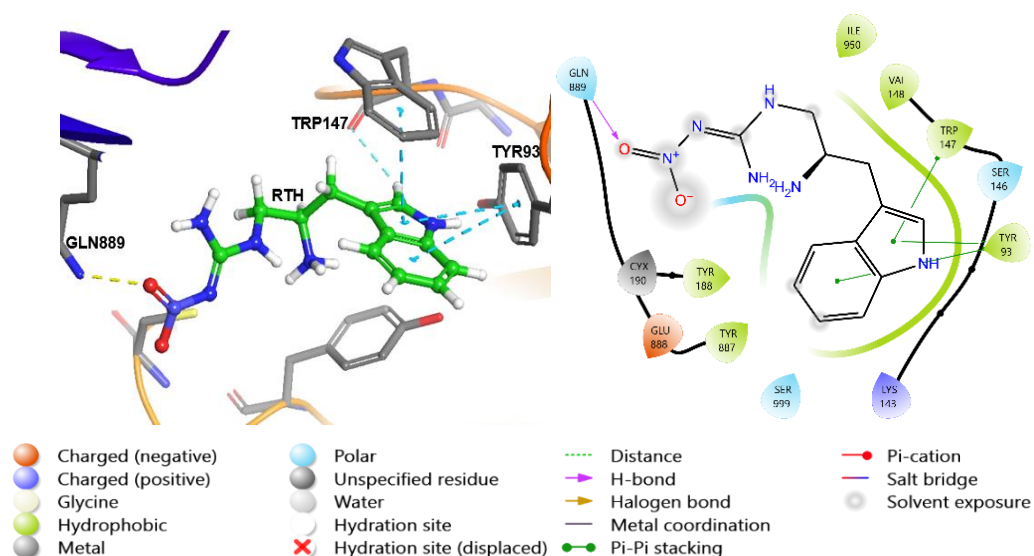


Figura 33. Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-1b.

Las interacciones que presenta el 1d) (Figura 34) son interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre la TYR1027 y entre la parte del ciclo hexano del grupo indol, también se pueden observar enlaces de hidrógeno de las moléculas NH y  $NH_2$  de la cadena principal del grupo nitro con el O de la GLN662. De igual forma, el  $O^-$  del nitro interactúa mediante puentes salinos con el N de la LYS975.

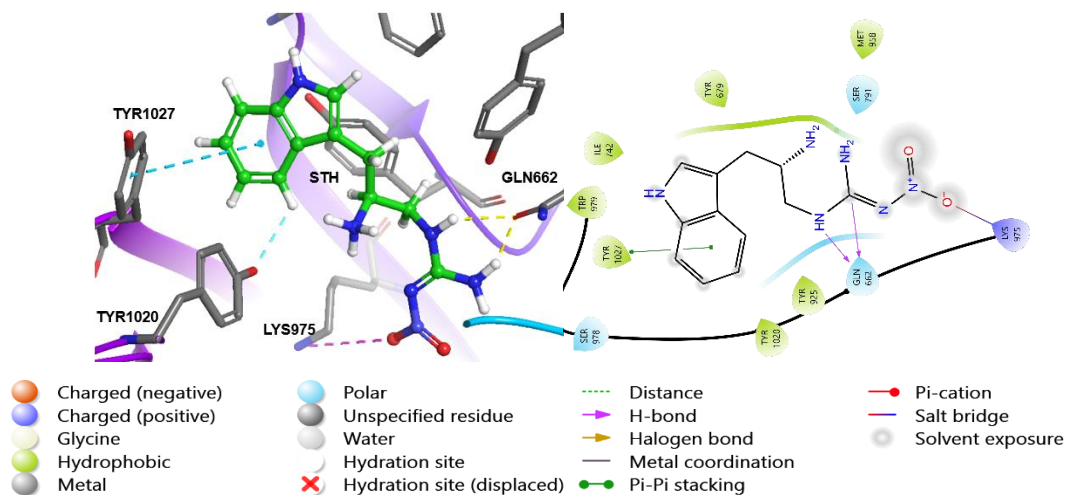


Figura 34. Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-1d.

En la Figura 35 correspondiente al 5b, se pueden identificar la formación de puentes salinos con el N de la LYS559 y el  $O^-$  del grupo nitro; igualmente, existe formación de puentes salinos entre el  $N^+$  del nitro con uno de los O de la ASP613. La presencia de enlaces de hidrógeno se dio entre

los H del  $NH_2$  con el O con doble enlace de la ASP613 y el O con doble enlace de la SER562. Por último, el NH del indol formó enlaces de hidrógeno con el oxígeno con doble enlace de la VAL564.

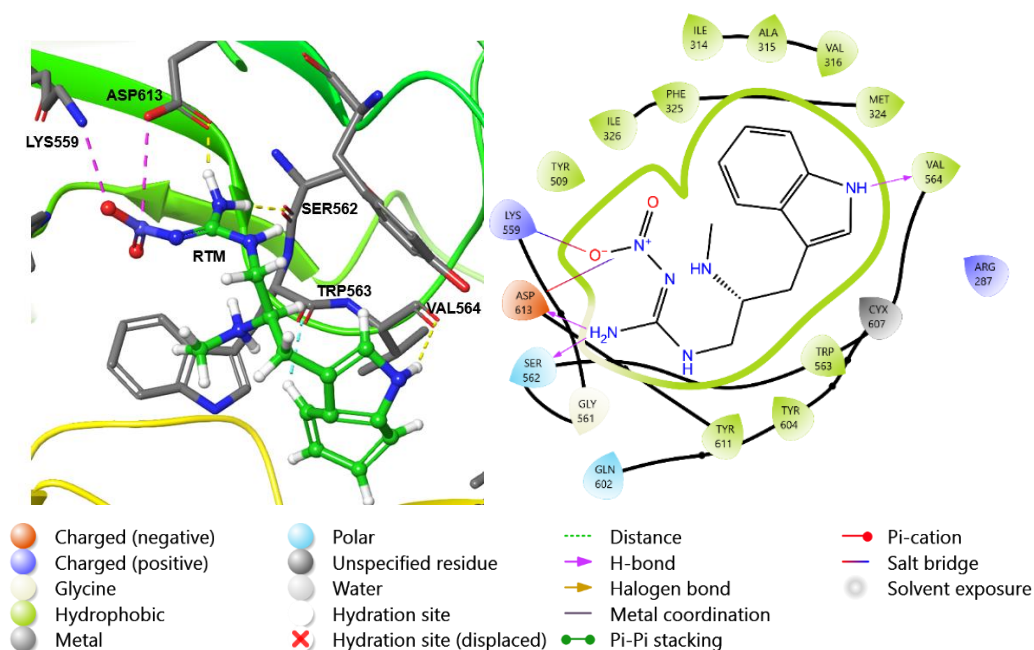


Figura 35. Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-5b.

Las interacciones del 5d (Figura 36) con el receptor fueron las menos abundantes, entre sus interacciones se pueden encontrar enlaces de hidrógeno con el NH cercano al grupo protegido con Me con el oxígeno doble enlace del TRP355. También se encontraron interacciones  $\pi$ -catión del anillo de la TYR301 y la TYR396 con el  $N^+$  del grupo nitro del 5d.

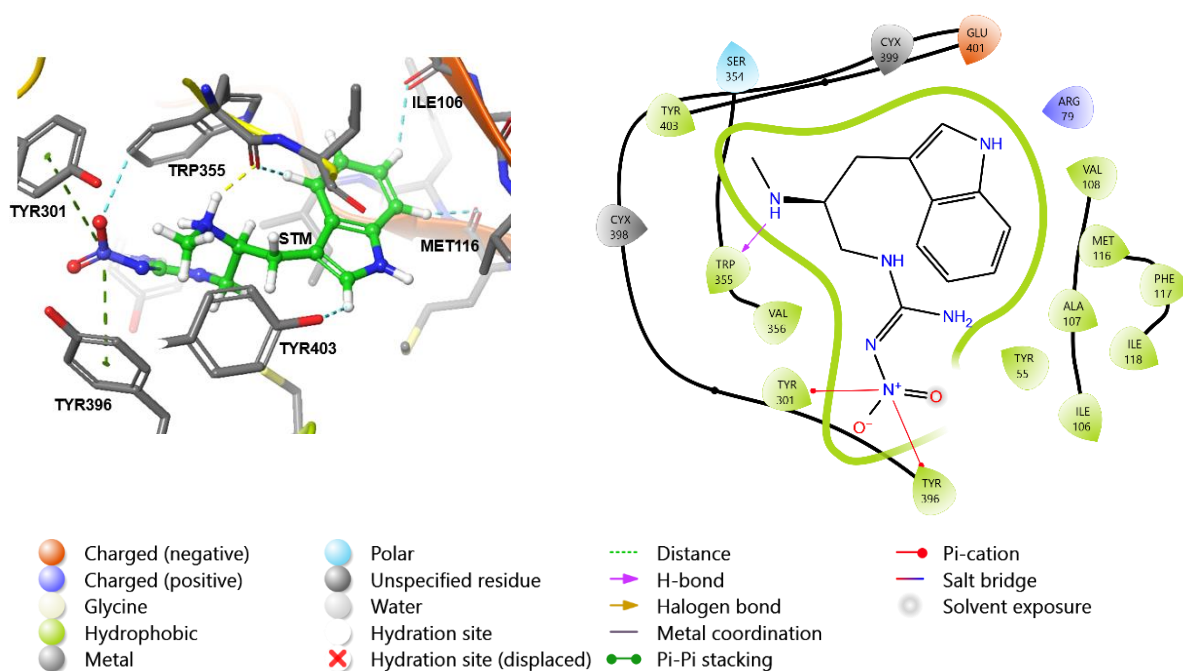


Figura 36. Diagrama de interacción 3D y 2D del complejo 3C79-5d.

A diferencia de las interacciones señaladas aquí, en el trabajo realizado por Rodríguez-Hernández *et al.*, (2023) quienes diseñaron y sintetizaron derivados de nitroguanidinas añadiendo prolina, las interacciones más importantes del control dinotefuran se repitieron en sus dos mejores compuestos y demostraron ser altamente afines al receptor 3C79. Además, se sugirió que GLN394 le daba más estabilidad al compuesto R y, por ende, una menor energía y afinidad al ligante.

Cabe mencionar que mucho se ha investigado y discutido acerca de la complejidad del receptor de acetilcolina debido a sus distintos modos de unión en cada una de sus subunidades y sus interacciones con los candidatos potencialmente bioactivos. Sin embargo, varios autores han utilizado receptores provenientes de *Drosophila melanogaster* (Tomizawa *et al.*, 2003) *Aphis craccivora* (Wang *et al.*, 2014), *Nilaparvata lugens* (Sun *et al.*, 2011), entre otros, cuando desde hace casi dos décadas se fundamentó a la A-AChBP homopentamérica de *Aplysia californica* como la más afín a los agonistas y antagonistas de acetilcolina (Hansen *et al.*, 2005).

## 9.4 Análisis de trayectorias de los ligantes

El análisis de las trayectorias (Figura 37, 38 y 39) muestra que el ligante 1b) (color azul) sigue un comportamiento similar al dinotefuran (morado), lo cual nos sugiere que el compuesto 1b) tiene una buena afinidad con el receptor 3C79.

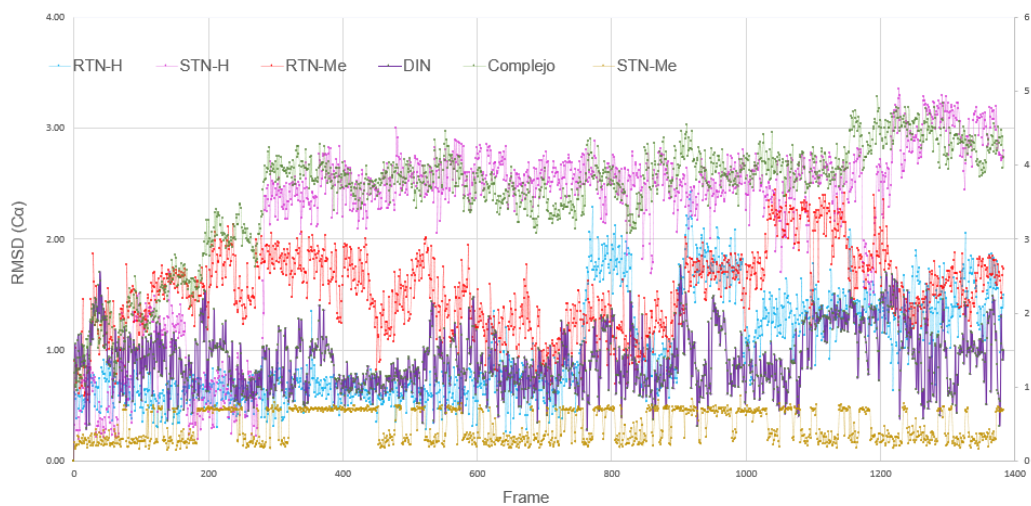


Figura 37. Réplica 1 de 333ns

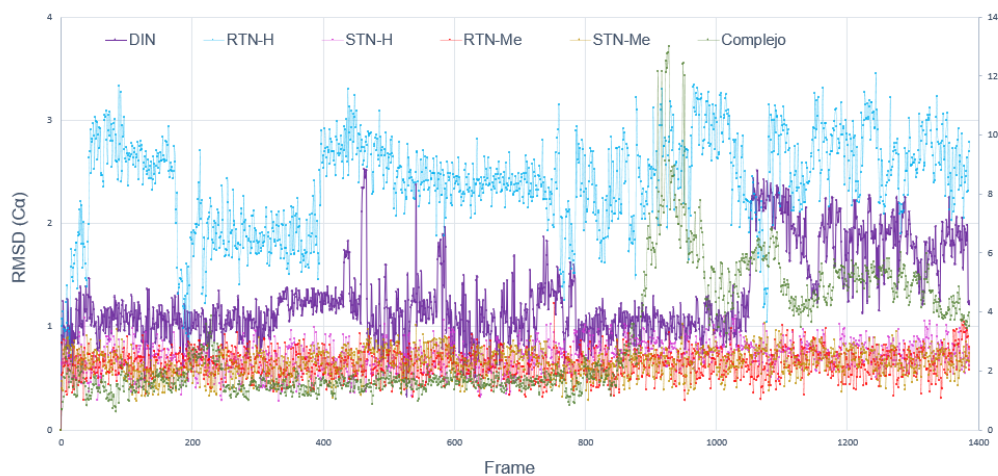


Figura 38. Réplica 2 de 333ns

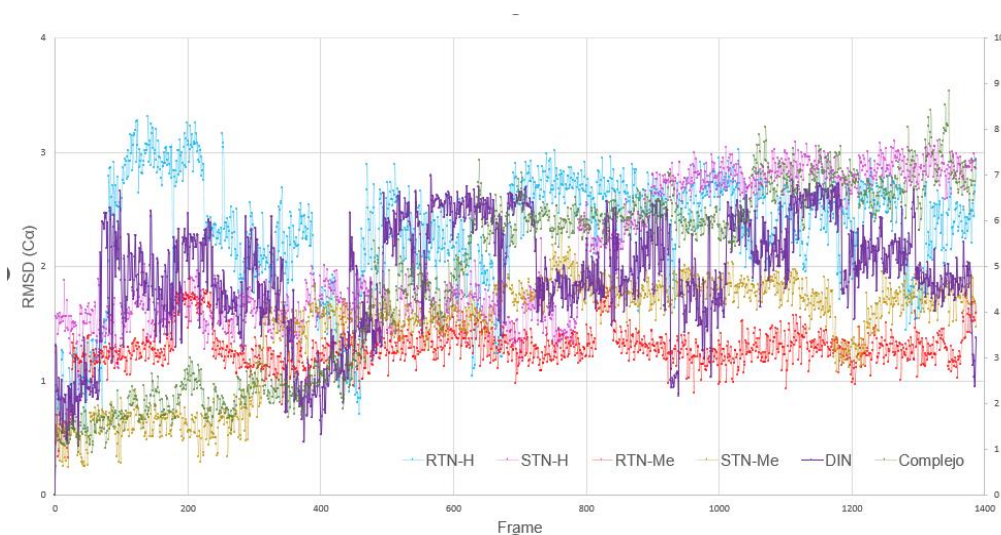


Figura 39. Réplica 3 de 333ns

Cuadro 10. Análisis individual de RMSD C, N, O (Å)

Dinotefuran	0.40
1b	0.49
1d	0.51
5b	0.23
5d	0.27

El compuesto 1d) (color rosado) tiene una trayectoria similar al complejo (color verde) en la réplica 1 y 3 pero en la réplica 2 se observa una desviación bastante pronunciada de la trayectoria, lo cual sugiere que la molécula 1d tiene una interacción estable con algún aminoácido lo cual no permite la fluctuación de intercambio iónico, sin embargo, no es el tipo de tendencia que se está buscando obtener. De igual forma, se puede destacar al compuesto 5d) (amarillo) como el compuesto menos afín al receptor y cuya trayectoria no sigue la tendencia deseada, aunque llama la atención por su trayectoria relativamente estable. Los valores obtenidos de RMSD (Cuadro 10) no rebasan los 2Å, de acuerdo con la literatura, en el RMSD valores mayores a 2Å no son adecuados (Prieto-Martínez *et al.*, 2018), debido a que existe mucha desviación entre los valores e indica que el ligante tiene mucha movilidad.

## 9.5 Análisis de energía libre en dinámica molecular de los mejores ligantes contra nAChR

El cálculo de punto final engloba las múltiples conformaciones que puede tener un sistema (Miller *et al.*, 2012) expresado en  $\Delta\Delta G$  (Cuadro 11) nos muestra que el único compuesto que puede existir, llevarse a cabo e interactuar de forma constante es el compuesto R1b.

Cuadro 11. Términos de descomposición del complejo con proteína 3C79

Términos de energía (kcal/mol)								
Complejo	VdW	Elec	GB	Surf	$\Delta G_{gas}$	$\Delta G_{sol}$	$\Delta G_{Total}$	$\Delta\Delta G$
3C79-DIN	-30.36 ± 1.15	-9.02 ± 1.58	20.10 ± 0.87	-3.85 ± 0.05	-39.39 ± 0.82	16.25 ± 0.89	-23.14 ± 0.55	-
3C79-S5d	-42.03 ± 3.16	-496.20 ± 3.63	496.22 ± 2.58	-5.25 ± 0.24	-538.23 ± 6.21	490.96 ± 2.63	-47.26 ± 5.63	24.12
3C79-R5b	-37.01 ± 0.59	-471.96 ± 4.85	482.82 ± 2.23	-4.78 ± 0.02	-508.98 ± 5.42	478.04 ± 2.21	-30.94 ± 3.20	7.8
3C79-S1d	-35.90 ± 3.96	-484.31 ± 2.19	491.61 ± 1.44	-4.42 ± 0.26	-520.22 ± 4.85	487.18 ± 1.69	-33.03 ± 6.48	9.89
3C79-R1b	-17.37 ± 6.69	-447.22 ± 22.19	449.55 ± 26.32	-2.64 ± 0.73	-464.59 ± 28.66	446.91 ± 25.59	-17.68 ± 3.06	-5.46

Profundizando en el análisis, las interacciones que controlan la afinidad del dinotefuran con el receptor está dado por interacciones de Van der waals (VdW) y las calculadas por el campo de fuerza de la fase gas. Los demás compuestos (5d, 5b, 1d y 1b) muestran una tendencia similar, las fuerzas electrostáticas se anulan por la solvatación del modelo Born Generalizado (GB). De igual forma, la  $\Delta G$  de la fase gas anula casi por completo la  $\Delta G$  de solvatación, por lo que las únicas interacciones que contribuyen a la afinidad para estos ligantes son las fuerzas de Vdw y las de superficie. En comparación con el valor de referencia del dinotefuran proveniente de Rodríguez-Hernández *et al.*, (2023) cuyo valor es de -5.55 kcal/mol, 1b resulta menos afín al receptor 3C79.

En perspectiva, en las últimas décadas, el potencial de los métodos computacionales se ha orientado en el uso de productos naturales, uso de bibliotecas virtuales (Lamberth *et al.*, 2013), además de investigación de moléculas con un centro asimétrico para encontrar nuevos plaguicidas con bajo riesgo y alta eficiencia (Guo *et al.*, 2021). Asimismo, cabe resaltar que, gracias al avance tecnológico, disciplinas emergentes como la quimioinformática o técnicas *In silico* son utilizadas junto a herramientas bioinformáticas para la búsqueda de nuevos ligantes, siendo útiles en áreas de la química, la salud y el medioambiente (Raslan *et al.*, 2023). Específicamente, estas herramientas se utilizan para buscar agentes terapéuticos para tratar enfermedades. Actualmente, se ha investigado y estudiado la aplicación de inteligencia artificial (IA) en las áreas antes mencionadas, ya que puede ayudar automatizando la búsqueda de moléculas pequeñas (Joshi y Kumar, 2021). No obstante, la limitante del uso de IA y otras disciplinas está concedida por la gran cantidad de información por procesar y la factibilidad de síntesis de los nuevos compuestos que necesitan ser validados por los investigadores (Miljković *et al.*, 2021) mediante el ciclo diseño-síntesis-prueba y análisis (Lamberth *et al.*, 2013).

## CONCLUSIONES

Se diseñaron dieciséis nuevas nitroguanidinas mediante química computacional de forma exitosa teniendo mucho cuidado en la protonación de ciertos elementos como el N y el O, debido a que una mala protonación llega a conformaciones erróneas. En lo referente a la simulación mediante dos funciones evaluadoras, ambos resultados apuntaron a la misma tendencia de los compuestos más afines y no se mostró ninguna dificultad para llevarse a cabo. Por otra parte, las afinidades provenientes del acoplamiento y dinámica molecular se analizaron y compararon dando tendencias algo contradictorias, ya que, de los cuatro mejores compuestos del acoplamiento molecular solo uno fue afín en dinámica molecular. Esto quiere decir que, en la dinámica molecular hay interacciones que se pierden debido al medio solvatado. Las interacciones de dinotefuran solo fueron calculadas para la parte de dinámica molecular debido a que el dato de su energía libre en el acoplamiento molecular fue reportado por el grupo de trabajo en Bonilla-Landa *et al.*, (2021) a través del mismo procedimiento llevado a cabo en AutodockTools 4.2, cuyo valor fue de -5.64 kcal/mol. En conclusión, el compuesto R1b se mostró como el compuesto más afín hacia el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) teniendo un valor de energía libre de -9.61 kcal/mol mediante el uso de métodos *In silico* y cuyo potencial teórico resulta ser alentador para controlar complejos ambrosiales, al tener una constante de inhibición (que refleja la afinidad del inhibidor con la enzima) de 0.090 $\mu$ M.



## RECOMENDACIONES

El diseño de nuevos compuestos mediante el uso de herramientas *In silico* para fines de investigación de compuestos con posible actividad biológica han resultado como una valiosa estrategia y etapa preliminar a pruebas experimentales, por ello, se sugiere seguir investigando por acoplamiento molecular y métodos robustos, la adición de otros aminoácidos enantiopuros al amino terminal de las nitroguanidinas, así como su interacción con el receptor 3C79. De igual forma, se sugiere realizar pruebas biológicas para dar más sustento a las investigaciones futuras, así como realizar pruebas ambientales para corroborar su efecto en el medio ambiente.

## REFERENCIAS

- Agarwal, S., y Mehrota, R. (2016). An overview of Molecular Docking. *JSM Chem*, 4(2).
- Alkadi, H., y Jbeily, R. (2018). Role of Chirality in Drugs: An Overview. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 18(2), 88–95. <https://doi.org/10.2174/1871526517666170329123845>
- Allinger, N. L., Zhou, X., y Bergsma, J. (1994). Molecular mechanics parameters. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 312(1), 69–83. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(09\)80008-0](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(09)80008-0)
- Al-Othman, Z., Al-Wathan, A., Alam, S., y Ali, I. (2014). Enantio-Separation of Drugs with Multiple Chiral Centers by Chromatography and Capillar Electrophoresis. *Biomedical Chromatography*, 28(11), 1514–1524.
- Asadollahi-Baboli, M. (2012). In silico prediction of the aniline derivatives toxicities to *Tetrahymena pyriformis* using chemometrics tools. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 94(10), 2019–2034. <https://doi.org/10.1080/02772248.2012.740046>
- Baker, J. M., y Norris, D. M. (1968). A Complex of Fungi Mutualistically Involved in the Nutrition of the Ambrosia Beetle *Xyleborus ferrugineus*. *Journal of Invertebrate Pathology*, 11(2), 246–250. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-2011\(68\)90157-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-2011(68)90157-2)
- Ballón-Paucara, W. G., y Grados-Torrez, R. E. (2019). Acoplamiento molecular: Criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. *conconciencia*, 7(2), 55–72.
- Barrientos-Martínez, A., Leyva Mir, S. G., Vargas Hernández, M., Camacho Tapia, M., Ochoa Ascencio, S., Acuayte-Valdés, E., Bermúdez-Barrientos, J. R., y Barrientos-Priego, A. F. (2022). Pruebas de Patogenicidad de Hongos en Plantas de Aguacate ‘Hass’ Relacionados a Complejos Ambrosiales. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 25(1). <https://doi.org/10.56369/tsaes.3727>
- Bass, C., Denholm, I., Williamson, M. S., y Nauen, R. (2015). The global status of insect resistance to neonicotinoid insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.04.004>
- Bello, M. (2021). Desarrollo de nuevos fármacos por computadora. *Revista Digital Universitaria*, 22(6). <https://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2021.22.6.5>

- Blokzijl, W., y Engberts, J. B. F. N. (1993). Hydrophobic Effects. Opinions and Facts. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 32(11), 1545–1579. <https://doi.org/10.1002/anie.199315451>
- Bonilla-Landa, I., Cuapio-Muñoz, U., Luna-Hernández, A., Reyes-Luna, A., Rodríguez-Hernández, A., Ibarra-Juarez, A., Suarez-Mendez, G., Barrera-Méndez, F., Caram-Salas, N., Enríquez-Medrano, J. F., Díaz De León, R. E., y Olivares-Romero, J. L. (2021). L -Proline as a Valuable Scaffold for the Synthesis of Novel Enantiopure Neonicotinoids Analogs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(5), 1455–1465. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05997>
- Bosshard, H. R., Marti, D. N., y Jelesarov, I. (2004). Protein stabilization by salt bridges: concepts, experimental approaches and clarification of some misunderstandings. *Journal of Molecular Recognition*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1002/jmr.657>
- Bridi, R., Larena, A., Pizarro, P. N., Giordano, A., y Montenegro, G. (2018). LC-MS/MS analysis of neonicotinoid insecticides: Residue findings in chilean honeys. *Ciência e Agrotecnologia*, 42(1), 51–57. <https://doi.org/10.1590/1413-70542018421021117>
- Bueren-Calabuig, J. (2014). Dinámica Molecular. En *Bioinformática con Ñ v1.0": a collaborative project of young Spanish scientists to write a complete book about Bioinformatics* (pp. 425–442). [https://doi.org/DOI 10.5281/zenodo.1066359](https://doi.org/DOI%2010.5281/zenodo.1066359).
- Cáceres-Del Carpio, F. A., y Iannacone, J. (2021). Evaluación del Riesgo Ambiental de los insecticidas Fipronil e Imidacloprid en el Camarón de río (*Cryphiops caementarius*). *La Granja*, 33(1), 103–113. <https://doi.org/10.17163/lgr.n33.2021.09>
- Castellanos, J. E., Benito, M. A., y Ramírez, R. (2001). Receptores Nicotínicos Neuronales. *Revista de la Facultad de Medicina*, 49(3), 155–161.
- Castillo, B., Ruíz, J., Manrique, M. A. L., y Pozo, C. (2020). Contaminación por plaguicidas agrícolas en los campos de cultivos en Cañete (Perú). *Revista Espacios*, 41(10), 11.
- Castrejón-Antonio, J. E., Montesinos-Matías, R., Acevedo-Reyes, N., Tamez-Guerra, P., Ayala-Zermeño, M. A., Berlanga-Padilla, A. M., y Arredondo-Bernal, H. C. (2017). Especies de *Xyleborus* (Coleoptera: Curculinidae: Scolytinae) asociados a huertos de aguacate en Colima, México. *Acta Zoológica Mexicana*, 33(1), 146–150. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57551098021>
- Chakraborty, T., Ghosh, S., y Jayaprakash, S. (2002). Sugar Amino Acids and Their Uses in Designing Bioactive Molecules. *Current Medicinal Chemistry*, 9(4), 421–435. <https://doi.org/10.2174/0929867023370941>

- Chang R. (2013). *Química* (10a ed.). McGraw-Hill.
- Chang, Y., Hawkins, B. A., Du, J. J., Groundwater, P. W., Hibbs, D. E., y Lai, F. (2022). A Guide to In Silico Drug Design. *Pharmaceutics*, 15(1), 49. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>
- Comisión Nacional Forestal. (2018). *Programa de Vigilancia del Complejo de Escarabajos Ambrosiales Exóticos*.
- Comisión Nacional Forestal. (2019). *Programa de Monitoreo del Complejo de Escarabajos Ambrosiales Exóticos. Euwallacea sp.-Fusarium euwallaceae y Xyleborus glabratus-Raffaelea lauricola*. [http://sivicoff.cnf.gob.mx/ContenidoPublico/03%20Plagas%20bajo%20vigilancia%20o%20monitoreo%20activo/Reporte%20del%20monitoreo%20de%20trampas/2019/Junio/Mapas%20tiempo%20real%20del%2017\\_23\\_Jun\\_2019.pdf](http://sivicoff.cnf.gob.mx/ContenidoPublico/03%20Plagas%20bajo%20vigilancia%20o%20monitoreo%20activo/Reporte%20del%20monitoreo%20de%20trampas/2019/Junio/Mapas%20tiempo%20real%20del%2017_23_Jun_2019.pdf)
- Comité Estatal de Sanidad Vegetal de Veracruz. (2022). *Programa de Trabajo Integral de Subcomponente Servicio Fitosanitario de Apoyo a la Producción para el Bienestar y Prevención, Control o Erradicación de Plagas Fitosanitarias en el Estado de Veracruz, del Programa de Sanidad e Inocuidad Agroalimentaria, Ejercicio Fiscal 2022, con Recursos de Origen Federal*.
- Costas-Ferreira, C., y Faro, L. R. F. (2021). Neurotoxic Effects of Neonicotinoids on Mammals: What Is There beyond the Activation of Nicotinic Acetylcholine Receptors?—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8413. <https://doi.org/10.3390/ijms22168413>
- Cournia, Z., Allen, B. K., Beuming, T., Pearlman, D. A., Radak, B. K., y Sherman, W. (2020a). Rigorous Free Energy Simulations in Virtual Screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(9), 4153–4169. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00116>
- Cournia, Z., Allen, B. K., Beuming, T., Pearlman, D. A., Radak, B. K., y Sherman, W. (2020b). Rigorous free energy simulations in virtual screening. En *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 60, Número 9, pp. 4153–4169). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00116>
- Cruz-López, D. F., Caamal-Cauich, I., Pat-Fernández, V. G., Gómez-Gómez, A. A., y Espinoza-Torres, L. E. (2020). Posicionamiento internacional del agucate (*Persea americana*) producido en México. *Revista Mexicana de Agronegocios*, 47, 561–571.
- de Albuquerque, N. C. P., Carrão, D. B., Habenschus, M. D., Fonseca, F. S., Moreira da Silva, R., Lopes, N. P., Rocha, B. A., Barbosa Júnior, F., y de Oliveira, A. R. M. (2020).

- Risk assessment of the chiral pesticide fenamiphos in a human model: Cytochrome P450 phenotyping and inhibition studies. *Food and Chemical Toxicology*, 146, 111826. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111826>
- Devine, G. J., Eza, D., Ogosuku, E., y Furlong, M. J. (2008). Uso de Insecticidas: Contexto y Consecuencias Ecológicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 25(1), 74–100.
- Di, L., y Kerns, E. H. (2016). In Vivo Environments Affect Drug Exposure. En *Drug-Like Properties* (pp. 15–28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801076-1.00003-4>
- Dias, R., y de Azevedo Jr., W. (2008). Molecular Docking Algorithms. *Current Drug Targets*, 9(12), 1040–1047. <https://doi.org/10.2174/138945008786949432>
- Drago-Serrano, M. E., López-López, M., y Saínz-Espuñes, T. del R. (2006). Compuestos bioactivos de alimentos funcionales de origen vegetal. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 37(4), 58–68.
- Duchowicz, P. R., Bennardi, D. O., Ortiz, E. V., y Comelli, N. C. (2020). QSAR models for the fumigant activity prediction of essential oils. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 101, 107751. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2020.107751>
- Durrant, J. D., y McCammon, J. A. (2011). Molecular dynamics simulations and drug discovery. *BMC Biology*, 9(1), 71. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-9-71>
- El-Hachem, N., Haibe-Kains, B., Khalil, A., Kobeissy, F. H., y Nemer, G. (2017). *AutoDock and AutoDockTools for Protein-Ligand Docking: Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1(BACE1) as a Case Study* (pp. 391–403). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6952-4\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6952-4_20)
- Eliel, E., Wilen, S., y Mander, L. (1994). *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, Inc.
- Environmental Protection Agency. (2021). *Información Básica sobre Pesticidas*. <https://espanol.epa.gov/espanol/informacion-basica-sobre-pesticidas>
- Espinosa-Silva, R. (2015). Propiedades Termodinámicas del Efecto Hidrofóbico en la Estabilidad Proteica. *Journal de Ciencia e Ingeniería*, 7(1), 1–19.
- Estrada Atehortúa, A. F., Berrouet Mejía, M. C., y Andrés Giraldo, J. (2016). Toxicidad por neonicotinoides: revisión de tema y reporte de dos casos. *Medicina UPB*, 35(1), 41–46. <https://doi.org/10.18566/medupb.v35n1.a06>
- European and Mediterranean Plant Protection Organization. (2014, mayo). *EPPO Alert List*. *Raffaelea lauricola* (laurel wilt) and its insect vector (*Xyleborus glabratus*).

- Falcón-Brindis, A., Pérez-de la Cruz, M., Mata-Zayas, E. E., de la Cruz-Pérez, A., Sánchez-Soto, S., y Burelo-Ramos, C. M. (2018). Scolytinae y Platypodinae (Coleoptera: Curculionidae) de Tabasco, México. *ACTA ZOOLOGICA MEXICANA (N.S.)*, 34, 1–10. <https://doi.org/10.21829/azm.2018.3412107>
- Fan, J., Fu, A., y Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>
- Fernández, E. I. (2002). Enantiómeros: S (+)-ketamina. *Rev. Arg. Anest.*, 60(3), 166–173.
- Fiore, A., y Murray, P. J. (2021). Tryptophan and indole metabolism in immune regulation. *Current Opinion in Immunology*, 70, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.12.001>
- Font Maté, C. (2017). *Modelado Molecular como Herramienta para el Descubrimiento de Nuevos Fármacos que Interaccionan con Proteínas*.
- Fontana Gallego, L., Saéz Lara, M. J., Santisteban Bailón, R., y Gil Hernández, A. (2006). Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica. *Nutrición Hospitalaria*, 21(2), 15–29.
- Fraedrich, S. W., Harrington, T. C., Rabaglia, R. J., Ulyshen, M. D., Mayfield, A. E., Hanula, J. L., Eickwort, J. M., y Miller, D. R. (2008). A Fungal Symbiont of the Redbay Ambrosia Beetle Causes a Lethal Wilt in Redbay and Other Lauraceae in the Southeastern United States. *Plant Disease*, 92(2), 215–224. <https://doi.org/10.1094/PDIS-92-2-0215>
- Fraedrich, S. W., Wood Johnson, C., Menard, R. D., Harrington, T. C., Olatinwo, R., y Best, G. S. (2015). First Report of “Xyleborus glabratus”(Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae) and Laurel Wilt in Louisiana, USA: The Disease Continues Westward on Sassafras. *Florida Entomologist*, 98(4), 1266–1268. <https://doi.org/10.1653/024.098.0445>
- Frank, S.D, y Tooker, J.F. (2020). Neonicotinoids pose undocumented threats to food webs. *National Academy of Sciences*, 117(37). <https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.2017221117>
- Fuentes-Condori, R., y Vargas-Aguilar, A. A. (2021). Estudios In Silico, simulando en un entorno virtual. *Gaceta Médica Boliviana*, 44(2), 278–279.
- Gallego-García, M. (2015). El poder de la Catálisis Asimétrica. *MOLEQLA: Revista de Ciencias de la Universidad Pablo Olavide*, 19, 19–21.
- Gallo, M. (2022). Bioactive Compounds from Various Sources: Beneficial Effects and Technological Applications. *Applied Sciences*, 12(18), 8955. <https://doi.org/10.3390/app12188955>

- Gómez-Montaña, M. del R., y Salazar-Mateo, K. D. (2021). Síntesis multicomponentes de heterociclos nitrogenados con actividad biológica. *Jóvenes en la ciencia*, 10. <https://www.jovenesenlaciencia.ugto.mx/index.php/jovenesenlaciencia/article/view/3358>
- García, K. Y., Salazar, M., y García, J. E. (2018). Effect of neonicotinoid- thiametoxam in the zebrafish (*Danio rerio*) embryonic development. *Revista de Toxicología*, 35(1), 22–27.
- García-Calunga, J., & López-Valdés, H. (2003). La participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos en trastornos del Sistema Nervioso Central. *Salud mental*, 26(3), 66–72.
- Gedeon, P. C., Thomas, J. R., y Madura, J. D. (2015). *Accelerated Molecular Dynamics and Protein Conformational Change: A Theoretical and Practical Guide Using a Membrane Embedded Model Neurotransmitter Transporter* (pp. 253–287). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1465-4\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1465-4_12)
- Goodsell, D. S., Morris, G. M., y Olson, A. J. (1996). Automated docking of flexible ligands: Applications of autodock. *Journal of Molecular Recognition*, 9(1), 1–5. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1352\(199601\)9:1<1::AID-JMR241>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1352(199601)9:1<1::AID-JMR241>3.0.CO;2-6)
- Gugliuzzo, A., Giuliano, G., Rizzo, R., Tropea Garzia, G., y Biondi, A. (2023). Lethal and sublethal effects of synthetic and bioinsecticides toward the invasive ambrosia beetle *Xylosandrus compactus*. *Pest Management Science*, 79(5), 1840–1850. <https://doi.org/10.1002/ps.7365>
- Guo, P., An, X., Pan, X., Xu, J., Wu, X., Zheng, Y., y Dong, F. (2023). Rational understanding of chiral fungicide penthiopyrad stereoselectivity: Bioactivity, aquatic toxicity and cytotoxicity. *Science of The Total Environment*, 905, 166969. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166969>
- Guo, S., He, F., Song, B., y Wu, J. (2021). Future direction of agrochemical development for plant disease in China. *Food and Energy Security*, 10(4). <https://doi.org/10.1002/fes3.293>
- Hansen, S. B., Sulzenbacher, G., Huxford, T., Marchot, P., Taylor, P., y Bourne, Y. (2005). Structures of Aplysia AChBP complexes with nicotinic agonists and antagonists reveal distinctive binding interfaces and conformations. *The EMBO Journal*, 24(20), 3635–3646. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600828>
- Harrington, T. C., y Fraedrich, S. W. (2010). Quantification of Propagules of the Laurel Wilt Fungus and Other Mycangial Fungi from the Redbay Ambrosia Beetle, *Xyleborus*

- glabratus*. *Phytopathology*®, 100(10), 1118–1123. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-01-10-0032>
- Harrington, T. C., Fraedrich, S. W., y Aghayeva, D. N. (2008). *Raffaelea lauricola*, a new ambrosia beetle symbiont and pathogen on the Lauraceae. *Mycotacon*, 104, 399–404.
- Harrington, T. C., Yun, H. Y., Lu, S.-S., Goto, H., Aghayeva, D. N., y Fraedrich, S. W. (2011). Isolations from the redbay ambrosia beetle, “*Xyleborus glabratus*”, confirm that the laurel wilt pathogen, “*Raffaelea lauricola*”, originated in Asia. *Mycologia*, 103(5), 1028–1036. <https://doi.org/10.3852/10-417>
- Heinecke, A., Eckhardt, W., Horsch, M., y Bungartz, H. J. (2015). Molecular dynamics. En *SpringerBriefs in Computer Science* (Vol. 523, pp. 11–29). Springer.
- Herschlag, D., y Pinney, M. M. (2018). Hydrogen Bonds: Simple after All? *Biochemistry*, 57(24), 3338–3352. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00217>
- Hladik, M. L., Main, A. R., y Goulson, D. (2018). Environmental Risks and Challenges Associated with Neonicotinoid Insecticides. *Environmental Science & Technology*, 52(6), 3329–3335. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b06388>
- Hollingsworth, S. A., y Dror, R. O. (2018). Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron*, 99(6), 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>
- Huerta-Miranda, G. A., García-García, W. I., Vidal-Limon, A., y Miranda-Hernández, M. (2023). Use of simplified models for theoretical prediction of the interactions between available antibodies and the receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(3), 1018–1027. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2019123>
- Hughes, M. A., Martini, X., Kuhns, E., Colee, J., Mafra-Neto, A., Stelinski, L. L., y Smith, J. A. (2017). Evaluation of repellents for the redbay ambrosia beetle, *Xyleborus glabratus*, vector of the laurel wilt pathogen. *Journal of Applied Entomology*, 141(8), 653–664. <https://doi.org/10.1111/jen.12387>
- Hummer, G., Garde, S., García, A. E., y Pratt, L. R. (2000). New perspectives on hydrophobic effects. *Chemical Physics*, 258(2–3), 349–370. [https://doi.org/10.1016/S0301-0104\(00\)00115-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0104(00)00115-4)
- Instituto Nacional de Salud Pública. (2020). *Los Insecticidas*. <https://www.insp.mx/avisos/4736-insecticidas.html>
- Jaffé, H. H., y Orchin, M. (1967). *Simetría en química*.



- Jérez Escobar, J., y Martínez Visbal, A. (2020). Rol de los receptores nicotínicos de acetilcolina en mecanismos de dolor. *Revista Ciencias Biomédicas*, 6(1), 118–129. <https://doi.org/10.32997/rcb-2015-2990>
- Jones, A. K., Brown, L. A., y Sattelle, D. B. (2007). Insect nicotinic acetylcholine receptor gene families: from genetic model organism to vector, pest and beneficial species. *Invertebrate Neuroscience*, 7(1), 67–73. <https://doi.org/10.1007/s10158-006-0039-6>
- Jones, A. K., y Sattelle, D. B. (2010). *Diversity of Insect Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunits* (pp. 25–43). [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6445-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6445-8_3)
- Joshi, R. P., y Kumar, N. (2021). Artificial Intelligence for Autonomous Molecular Design: A Perspective. *Molecules*, 26(22), 6761. <https://doi.org/10.3390/molecules26226761>
- Juaristi, E. (2005). Izquierda y derecha en química: la quiralidad. *ciencia*, 56(2), 43–54.
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., y Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Koes, D. R., Baumgartner, M. P., y Camacho, C. J. (2013). Lessons Learned in Empirical Scoring with smina from the CSAR 2011 Benchmarking Exercise. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(8), 1893–1904. <https://doi.org/10.1021/ci300604z>
- Kumar Sahani, S., Kumar, V., y Pal, S. (2022). Insect Resistance to Neonicotinoids - Current Status, Mechanism and Management Strategies. En *Insecticides - Impact and Benefits of Its Use for Humanity*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101129>
- Lamberth, C., Jeanmart, S., Luksch, T., y Plant, A. (2013). Current Challenges and Trends in the Discovery of Agrochemicals. *Science*, 341(6147), 742–746. <https://doi.org/10.1126/science.1237227>
- Laubscher, B., Diezi, M., Renella, R., Mitchell, E. A. D., Aebi, A., Mulot, M., y Glauser, G. (2022). Multiple neonicotinoids in children's cerebro-spinal fluid, plasma, and urine. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00821-z>
- Li, L., Xu, J., Lv, B., Kaziem, A. E., Liu, F., Shi, H., y Wang, M. (2020). Chiral Organophosphorous Pesticide Fosthiazate: Absolute Configuration, Stereoselective Bioactivity, Toxicity, and Degradation in Vegetables. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(29), 7609–7616. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03008>

- Liu, K.-S., Tian, D.-L., y Jiang, L. (2017). Frontier of Inorganic Synthesis and Preparative Chemistry (I) Biomimetic Synthesis. En *Modern Inorganic Synthetic Chemistry* (pp. 687–721). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63591-4.00024-0>
- López-Ferrer, U. del C., Brito-Vega, H., López-Morales, D., Salaya-Domínguez, J. M., y Gómez-Méndez, E. (2017). Papel de trichoderma en los sistemas agroforestales-cacaotal como un agente antagónico. En *Tropical and Subtropical Agroecosystems* (Vol. 20, Número 1).
- Loving, K., Alberts, I., y Sherman, W. (2010). Computational Approaches for Fragment-Based and De Novo Design. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(1), 14–32. <https://doi.org/10.2174/156802610790232305>
- Lozano-Aponte, J., y Scior, T. (2014). ¿Qué sabe Ud. acerca de... Dinámica Molecular? *Rev. mex. cienc. farm*, 45(1), 86–88.
- Lu, W., Liu, Z., Fan, X., Zhang, X., Qiao, X., y Huang, J. (2022). Nicotinic acetylcholine receptor modulator insecticides act on diverse receptor subtypes with distinct subunit compositions. *PLOS Genetics*, 18(1), e1009920. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009920>
- Luna-Hernández, S. A., Bonilla-Landa, I., Reyes-Luna, A., Rodríguez-Hernández, A., Cuapio-Muñoz, U., Ibarra-Juárez, L. A., Suarez-Mendez, G., Barrera-Méndez, F., Pérez-Landa, I. D., Enríquez-Medrano, F. J., Díaz de León-Gómez, R. E., y Olivares-Romero, J. L. (2021). Synthesis and insecticidal evaluation of chiral neonicotinoids analogs: The laurel wilt case. *Molecules*, 26(14). <https://doi.org/10.3390/molecules26144225>
- Manavi, M. A., Nasab, M. H. F., Daghighi, S. M., y Baeri, M. (2023). Neonicotinoids. En *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00899-X>
- Markus, M. (2016). *Clinical pharmacology: Current topics and case studies*. Springer Switzerland.
- Martínez-Navarrete, N., Camacho-Vidal, M. del M., y Martínez-Lahuerta, J. M. (2008). Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. *Actividad Dietética*, 2, 64–68.
- Matsuda, K., Buckingham, S. D., Kleier, D., Rauh, J. J., Grauso, M., y Sattelle, D. B. (2001). Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in*

- Pharmacological Sciences*, 22(11), 573–580. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01820-4](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01820-4)
- McCullough, D. G., Mercader, R. J., y Siegert, N. W. (2015). Developing and integrating tactics to slow ash (Oleaceae) mortality caused by emerald ash borer (Coleoptera: Buprestidae). *The Canadian Entomologist*, 147(3), 349–358. <https://doi.org/10.4039/tce.2015.3>
- McMurry, J. (2012). *Química orgánica* (8va ed.). Cengage Learning Editores.
- MedlinePlus. (2017, octubre 15). *Verapamilo*. Biblioteca Nacional de Medicina.
- Megchún García, J. V. (2019). *Presencia del Insecticida Thiamethoxam en el Agroecosistema con Papaya Carica papaya L. en el Municipio de Cotaxtla, Veracruz*. Universidad Veracruzana.
- Méndez-Montiel, J. T., Campos-Bolaños, R., Atkinson, T. H., y García-Díaz, S. E. (2019). Scolytus schevyrewi y Euwallacea ca. fornicatus (Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae) en Tijuana, Baja California, México. *ACTA ZOOLOGICA MEXICANA (N.S.)*, 35, 1–6. <https://doi.org/10.21829/azm.2019.3502090>
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., y Cui, M. (2011). Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Miao, Y., Feixas, F., Eun, C., y McCammon, J. A. (2015). Accelerated molecular dynamics simulations of protein folding. *Journal of Computational Chemistry*, 36(20), 1536–1549. <https://doi.org/10.1002/jcc.23964>
- Miljković, F., Rodríguez-Pérez, R., y Bajorath, J. (2021). Impact of Artificial Intelligence on Compound Discovery, Design, and Synthesis. *ACS Omega*, 6(49), 33293–33299. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05512>
- Miller, B. R., McGee, T. D., Swails, J. M., Homeyer, N., Gohlke, H., y Roitberg, A. E. (2012). MMPBSA.py : An Efficient Program for End-State Free Energy Calculations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(9), 3314–3321. <https://doi.org/10.1021/ct300418h>
- Moon, J. B., y Howe, W. J. (1991). Computer Design of Bioactive Molecules: A Method for Receptor-Based de Novo Ligand Design. *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics*, 11, 314–328.
- Moreno-Calles, A. I., Soto-Pinto, M. L., Cariño-Olvera, M. M., Palma-García, J. M., Moctezuma-Pérez, S., Rosales-Adame, J. J., Montañez-Escalante, P. I., Sosa-

- Fernández, V. J., Ruenes-Morales, M. R., y López-Martínez, W. (2020). *Los Sistemas Agroforestales de México: Avances, experiencias, acciones y temas emergentes*.
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., y Olson, A. J. (1998). Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *Journal of Computational Chemistry*, *19*(14), 1639–1662.
- Morris, G. M., Huey, R., y Olson, A. J. (2008). Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, *24*(1). <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24>
- Morris, G. M., y Lim-Wilby, M. (2008). Molecular Docking. *Métodos Mol Biol*, *443*, 365–382. [https://doi.org/DOI: 10.1007/978-1-59745-177-2\\_19](https://doi.org/DOI: 10.1007/978-1-59745-177-2_19)
- Muratov, E. N., Bajorath, J., Sheridan, R. P., Tetko, I. V., Filimonov, D., Poroikov, V., Oprea, T. I., Baskin, I. I., Varnek, A., Roitberg, A., Isayev, O., Curtalolo, S., Fourches, D., Cohen, Y., Aspuru-Guzik, A., Winkler, D. A., Agrafiotis, D., Cherkasov, A., y Tropsha, A. (2020). QSAR without borders. *Chemical Society Reviews*, *49*(11), 3525–3564. <https://doi.org/10.1039/D0CS00098A>
- Nauen, R., Ebbinghaus-Kintscher, U., Elbert, A., Jeschke, P., y Tietjen, K. (2001). Acetylcholine Receptors as Sites for Developing Neonicotinoid Insecticides. En *Biochemical Sites of Insecticide Action and Resistance* (pp. 77–105). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-59549-3\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-59549-3_4)
- Navarro, J. R., García-Muñoz, E., y Osuna-Sánchez, A. (2012). Efectos de los isómeros en la práctica clínica. *Actas Peru Anesthesiol*, *20*, 27–30.
- Nimako, C., Ichise, T., Hasegawa, H., Akoto, O., Boadi, N. O., Taira, K., Fujioka, K., Isoda, N., Nakayama, S. M. M., Ishizuka, M., y Ikenaka, Y. (2022). Assessment of ameliorative effects of organic dietary interventions on neonicotinoid exposure rates in a Japanese population. *Environment International*, *162*. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107169>
- Nimako, C., Ikenaka, Y., Akoto, O., Bortey-Sam, N., Ichise, T., Nakayama, S. M. M., Asante, K. A., Fujioka, K., Taira, K., y Ishizuka, M. (2021). Human Exposures to Neonicotinoids in Kumasi, Ghana. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *40*(8), 2306–2318. <https://doi.org/10.1002/etc.5065>
- Pajeva, I., Tsakovska, I., Pencheva, T., Alov, P., al Sharif, M., Lessigiarska, I., Jereva, D., y Diukendjieva, A. (2021). In silico Studies of Biologically Active Molecules. En J.

- Kacprzyk (Ed.), *Studies in Computational Intelligence* (Vol. 934, pp. 421–451). [https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-72284-5\\_19](https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-72284-5_19)
- Palego, L., Betti, L., Rossi, A., y Giannaccini, G. (2016). Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *Journal of Amino Acids*, 2016, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2016/8952520>
- Palsson, B. (2000). The challenges of in silico biology. *Nature Biotechnology*, 18(11), 1147–1150. <https://doi.org/10.1038/81125>
- Panwar, L., Rathee, M., y Gatoria, G. S. (2018). Environmental impact of neonicotinoids use in agriculture. En *Recent Trends in Integrated Pest and Disease Management* (1a ed., pp. 137–149). Weser Books.
- Patodia, S. (2014). Molecular Dynamics Simulation of Proteins: A Brief Overview. *Journal of Physical Chemistry & Biophysics*, 4(6). <https://doi.org/10.4172/2161-0398.1000166>
- Peña, J. E., Crane, J. H., Capinera, J. L., Duncan, R. E., Kendra, P. E., Ploetz, R. C., McLean, S., Brar, G., Thomas, M. C., y Cave, R. D. (2011). Chemical Control of the Redbay Ambrosia Beetle, “*Xyleborus glabratus*”, and Other Scolytinae (Coleoptera: Curculionidae). *Florida Entomologist*, 94(4), 882–896. <https://doi.org/10.1653/024.094.0424>
- Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., y Medina-Franco, J. L. (2018). Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>
- Raslan, M. A., Raslan, S. A., Shehata, E. M., Mahmoud, A. S., y Sabri, N. A. (2023). Advances in the Applications of Bioinformatics and Chemoinformatics. *Pharmaceuticals*, 16(7), 1050. <https://doi.org/10.3390/ph16071050>
- Rodríguez-Hernández, A., Bonilla-Landa, I., Vidal-Limon, A., Ibarra-Juárez, A., Barrera-Méndez, F., Medrano, F. J. E., Díaz de León, R. E., y Olivares-Romero, J. L. (2023a). Synthesis, insecticidal activity, and ensembled docking of nitroguanidines bearing S- and R-proline. *Pest Management Science*, 79(5), 1912–1921. <https://doi.org/10.1002/ps.7368>
- Roos, G., y Roos, C. (2015). Isomers and Stereochemistry. En *Organic Chemistry Concepts* (pp. 43–54). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801699-2.00003-1>
- Salazar García, E., Palomino Asencio, L., y García Hernández, E. (2018). Adsorción de neonicotinoides usando estructuras tipo fullereno: Un estudio DFT. *Nova Scientia*, 10(21), 326–343. <https://doi.org/10.21640/ns.v10i21.1572>

- Saldívar-González, F., Prieto-Martínez, F. D., y Medina-Franco, J. L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química*, 28(1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>
- Salomon-Ferrer, R., Case, D. A., y Walker, R. C. (2012). An overview of the Amber biomolecular simulation package. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 3(2), 198–210. <https://doi.org/10.1002/wcms.1121>
- Sánchez Montero, J. M. (2016). Molecular modeling methodologies in the design, synthesis and rational explanation of results. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 82(2), 168–184.
- Sargsyan, K., Grauffel, C., y Lim, C. (2017). How Molecular Size Impacts RMSD Applications in Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 13(4), 1518–1524. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00028>
- Secretaría de Economía. (2023). *Aguacates frescos o secos*. Recuperado el 8 de octubre de 2023, de <https://www.economia.gob.mx/datamexico/es/profile/product/avocados-fresh-or-dried>
- SENASICA. (2019a). *Impacto económico potencial de Xyleborus glabratus- Raffaelea lauricola en el cultivo de aguacate, en el Estado de Michoacán*. [https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2022/septiembre/Impactoecon%C3%B3micopotencialdeXyleborusglabratus-Raffaelealauricolaenelcultivodeaguacate,enelestadodeMichoac%C3%A1n\\_4effcb0b-2b30-4ad2-abce-38360657eee5.pdf](https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2022/septiembre/Impactoecon%C3%B3micopotencialdeXyleborusglabratus-Raffaelealauricolaenelcultivodeaguacate,enelestadodeMichoac%C3%A1n_4effcb0b-2b30-4ad2-abce-38360657eee5.pdf)
- SENASICA (2019). *Manual para el buen uso y manejo de plaguicidas en campo* (1). <https://www.gob.mx/senasica/documentos/manual-para-el-buen-uso-y-manejo-de-plaguicidas-en-campo?state=published>
- SENASICA. (2019b). *Plagas bajo vigilancia epidemiológica fitosanitaria 2019*. <https://prod.senasica.gob.mx/SIRVEF/VigilanciaActivaV2.aspx>
- SENASICA. (2020). *Análisis Estratégico de Riesgos Sanitarios*. [https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2020/abril/PanoramainternacionalXyleborusglabratus\\_4ba7b01d-f318-4b6d-8912-75f9ee4ce9a0.pdf](https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2020/abril/PanoramainternacionalXyleborusglabratus_4ba7b01d-f318-4b6d-8912-75f9ee4ce9a0.pdf)
- SIAP. (2022). *Anuario Estadístico de la Producción Agrícola*. <https://nube.siap.gob.mx/cierreagricola/>
- SIAP. (2023) *Escenario mensual de productos agroalimentarios*. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/817517/Aguacate\\_Marzo.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/817517/Aguacate_Marzo.pdf)

- Skrome, I. (1992). *La química de la vida: Moléculas derechas e izquierdas*.
- Soares, T. A., Nunes-Alves, A., Mazzolari, A., Ruggiu, F., Wei, G.W., Merz, K. (2022). The (Re)-Evolution of Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) Studies Propelled by the Surge of Machine Learning Methods. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(22), 5317–5320. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01422>
- Sosa-Castillo, M. A., Lara-Reyna, J., Ortega-Arenas, L. D., y Hernández, A. J. (2017). Estandarización y Validación de la Prueba de PCR Anidada para el Diagnóstico de Especies del Género *Xyleborus* (Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae). *Acta Zoológica Mexicana*, 33(1), 18–26.
- Spitzer, R., y Jain, A. N. (2012). Surflex-Dock: Docking benchmarks and real-world application. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 26(6), 687–699. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9533-y>
- Stanley, J. K., y Brooks, B. W. (2009). Perspectives on Ecological Risk Assessment of Chiral Compounds. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 5(3), 364. [https://doi.org/10.1897/IEAM\\_2008-076.1](https://doi.org/10.1897/IEAM_2008-076.1)
- Sun, C., Xu, X., Xu, Y., Yan, D., Fang, T., y Liu, T. (2011). Synthesis, Insecticidal Activity, and Molecular Docking Studies of Nitenpyram Analogues with a Flexible Ester Arm Anchored on Tetrahydropyrimidine Ring. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(9), 4828–4835. <https://doi.org/10.1021/jf1049563>
- Sun, C.-W., Fang, T., Wang, J., Hao, Z., y Nan, S. (2012). Synthesis, Insecticidal Activity, Crystal Structure, and Molecular Docking Studies of Nitenpyram Analogues with an  $\omega$ -Hydroxyalkyl Ester Arm Anchored on the Tetrahydropyrimidine Ring. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(38), 9553–9561. <https://doi.org/10.1021/jf3024479>
- Temml, V., Garscha, U., Romp, E., Schubert, G., Gerstmeier, J., Kutil, Z., Matuszczak, B., Waltenberger, B., Stuppner, H., Werz, O., y Schuster, D. (2017). Discovery of the first dual inhibitor of the 5-lipoxygenase-activating protein and soluble epoxide hydrolase using pharmacophore-based virtual screening. *Scientific Reports*, 7(1), 42751. <https://doi.org/10.1038/srep42751>
- Tian, Z., Shao, X., Li, Z., Qian, X., y Huang, Q. (2007). Synthesis, Insecticidal Activity, and QSAR of Novel Nitromethylene Neonicotinoids with Tetrahydropyridine Fixed *cis* Configuration and Exo-Ring Ether Modification. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(6), 2288–2292. <https://doi.org/10.1021/jf063418a>

- Tkatchenko, A. (2015). Current Understanding of Van der Waals Effects in Realistic Materials. *Advanced Functional Materials*, 25(13), 2054–2061. <https://doi.org/10.1002/adfm.201403029>
- Tomizawa, M., Maltby, D., Talley, T. T., Durkin, K. A., Medzihradzsky, K. F., Burlingame, A. L., Taylor, P., y Casida, J. E. (2008). Atypical nicotinic agonist bound conformations conferring subtype selectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(5), 1728–1732. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711724105>
- Tomizawa, M., Zhang, N., Durkin, K. A., Olmstead, M. M., y Casida, J. E. (2003). The neonicotinoid electronegative pharmacophore plays the crucial role in the high affinity and selectivity for the *Drosophila* nicotinic receptor: An anomaly for the nicotinoid cation- $\pi$  interaction model. *Biochemistry*, 42(25), 7819–7827. <https://doi.org/10.1021/bi0300130>
- Triches, F., Triches, F., y Lino de Oliveira, C. (2022). Consensus combining outcomes of multiple ensemble dockings: examples using dDAT crystalized complexes. *MethodsX*, 9, 101788. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2022.101788>
- Trott, O., y Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, NA-NA. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- van der Lubbe, S. C. C., y Fonseca Guerra, C. (2019). The Nature of Hydrogen Bonds: A Delineation of the Role of Different Energy Components on Hydrogen Bond Strengths and Lengths. *Chemistry – An Asian Journal*, asia.201900717. <https://doi.org/10.1002/asia.201900717>
- Velásquez, M., Drosos, J., Gueto, C., Márquez, J., y Vivas-Reyes, R. (2013). Velásquez et al. Método acoplado por Autodock PM6. *Rev. Colomb. Quím*, 42(1).
- Verebová, V., y Staničová, J. (2021). The Effect of Neonicotinoid Insecticides on the Structure and Stability of Bio-Macromolecules. En R. E. Rebolledo-Ranz (Ed.), *Insecticides [Working Title]*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100049>
- Vidal-Limón, A., Aguilar-Toalá, J. E., y Liceaga, A. M. (2022). Integration of Molecular Docking Analysis and Molecular Dynamics Simulations for Studying Food Proteins and Bioactive Peptides. En *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (Vol. 70, Número 4, pp. 934–943). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06110>
- Vidal-Limón, A., Antonio Huerta-Miranda, G., I. García-García, W., y Miranda-Hernández, M. (2021). Design of Bioelectrochemical Interfaces Assisted by Molecular Dynamics



- Simulations. En *Homology Molecular Modeling - Perspectives and Applications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.93884>
- Vilaplana i Batalla, M. (2016). Alimentación y neuronas. *Farmacia Profesional*, 30(6), 17–20.
- Wakita, T. (2011). Molecular Design of Dinotefuran with Unique Insecticidal Properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(7), 2938–2942. <https://doi.org/10.1021/jf1030778>
- Wang, E., Sun, H., Wang, J., Wang, Z., Liu, H., Zhang, J. Z. H., y Hou, T. (2019). End-Point Binding Free Energy Calculation with MM/PBSA and MM/GBSA: Strategies and Applications in Drug Design. *Chemical Reviews*, 119(16), 9478–9508. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00055>
- Wang, J., Arantes, P. R., Bhattarai, A., Hsu, R. V, Pawnikar, S., Huang, Y. M., Palermo, G., y Miao, Y. (2021). Gaussian accelerated molecular dynamics: Principles and applications. *WIREs Computational Molecular Science*. <https://doi.org/DOI:10.1002/wcms.1521>
- Wang, M.J., Zhao, X.B., Wu, D., Liu, Y.Q., Zhang, Y., Nan, X., Liu, H., Yu, H.T., Hu, G.F., y Yan, L.T. (2014). Design, Synthesis, Crystal Structure, Insecticidal Activity, Molecular Docking, and QSAR Studies of Novel N<sub>3</sub>-Substituted Imidacloprid Derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(24), 5429–5442. <https://doi.org/10.1021/jf501108j>
- Ward, S. F., y Riggins, J. J. (2023). Drivers of invasion by laurel wilt of redbay and sassafras in the southeastern US. *Landscape Ecology*, 38(2), 567–581. <https://doi.org/10.1007/s10980-022-01560-3>
- Who. (2019). *Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan y directrices para la clasificación 2019*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- Ye, Z., Shi, L., Shao, X., Xu, X., Xu, Z., y Li, Z. (2013). Pyrrole- and Dihydropyrrole-Fused Neonicotinoids: Design, Synthesis, and Insecticidal Evaluation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(2), 312–319. <https://doi.org/10.1021/jf3044132>
- Ye, Z., Xia, S., Shao, X., Cheng, J., Xu, X., Xu, Z., Li, Z., y Qian, X. (2011a). Design, Synthesis, Crystal Structure Analysis, and Insecticidal Evaluation of Phenylazoneonicotinoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(19), 10615–10623. <https://doi.org/10.1021/jf2029708>

- Zhang, D., y Lu, S. (2022). Human exposure to neonicotinoids and the associated health risks: A review. *Environment International*, 163, 107201. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107201>
- Zhang, Q., Fu, L., Cang, T., Tang, T., Guo, M., Zhou, B., Zhu, G., y Zhao, M. (2022). Toxicological Effect and Molecular Mechanism of the Chiral Neonicotinoid Dinotefuran in Honeybees. *Environmental Science & Technology*, 56(2), 1104–1112. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c05692>

**APÉNDICE****RESULTADOS DE SCORE CALCULADOS EN FUNCIÓN EVALUADORA VINARDO**

RIN			RIN -Bn			RIN -Me					
Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111
Bs1	-10.2	-8.4	-11.1	Bs1	-9.9	-6.5	-8	Bs1	-8.3	-7.3	-9.5
Bs2	-2.2	-5.1	-8.9	Bs2	8.8	2.1	-1.7	Bs2	3.7	-1.4	-8.3
Bs3	12.4	4.6	-1.1	Bs3	24.8	5.8	7.8	Bs3	14.9	8.6	-1.2
Bs4	-10.1	-6.8	-9.8	Bs4	-10.3	-8.3	-9.2	Bs4	-9.1	-6.8	-9.6
Bs5	-9.2	-10.1	-9	Bs5	-9.9	-10.6	-11.5	Bs5	-8.3	-9	-8.2

R-Triptófano-H				RIN-Bn				RIN-Boc			
Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111
Bs1	-9.2	-7.7	-10.1	Bs1	-11.6	-7.3	-12.2	Bs1	-10.3	-7.4	-8.7
Bs2	-6.5	-6.5	-9	Bs2	4.5	1.8	-9.5	Bs2	8.2	6.1	-4
Bs3	-1.6	-1.1	-3.9	Bs3	16.2	5.3	2.1	Bs3	16.3	6.4	4.6
Bs4	-10.5	-8	-9.8	Bs4	-10.7	-9.8	-11.1	Bs4	-10.9	-8.3	-10.4
Bs5	-9	-9.7	-9.7	Bs5	-11.4	-11.5	-10.2	Bs5	-9.5	-10.5	-8.9

RTN-Cbz				RTN-Me			
Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111
Bs1	-10.8	-7.4	-10.2	Bs1	-9.2	-8.1	-10.2
Bs2	6.4	4.5	-5	Bs2	-5.3	-6.5	-8.9
Bs3	18.4	8	8.2	Bs3	1	-0.7	-4
Bs4	-9.9	-9.2	-9.8	Bs4	-10.2	-7.8	-9.8
Bs5	-8.8	-10.8	-11.1	Bs5	-9.1	-9.8	-9.2

SIN				SIN -Bn				SIN-Me			
-----	--	--	--	---------	--	--	--	--------	--	--	--

Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111
Bs1	-9.3	-7.9	-9.3	Bs1	-9.5	-2.1	-8.8	Bs1	-8.8	-4.8	-8.3
Bs2	-1.7	-4.1	-9.3	Bs2	7.6	4.3	-2.4	Bs2	4.1	-0.3	-6.6
Bs3	14.4	2.5	1.6	Bs3	25.6	9.7	11.4	Bs3	19.2	7.7	4.4
Bs4	-9.8	-7.8	-8.5	Bs4	-11.2	-8.9	-9.9	Bs4	-10.2	-7.1	-7.8
Bs5	-8.9	-9.7	-8.4	Bs5	-8.9	-9.7	-10.5	Bs5	-6.7	-9.2	-8.3

STN			STN-Bn			STN -Boc					
Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111
Bs1	-9.1	-8	-10	Bs1	-11.9	-8.4	-12.1	Bs1	-10.5	-8	-9.4
Bs2	-5.8	-6	-8.8	Bs2	0.8	2.8	-6.4	Bs2	7.3	6.7	-4.6
Bs3	0	-2.8	-4.8	Bs3	9.7	4.5	1.2	Bs3	15.7	8.1	6.8
Bs4	-10.9	-7	-9.2	Bs4	-11.9	-6.7	-10.3	Bs4	-10.8	-7.6	-10.1
Bs5	-9.4	-9.5	-9.3	Bs5	-11.2	-11.3	-10.8	Bs5	-9.8	-8.9	-9

STN -Cbz				STN -Me			
Clúster	27	618	3111	Clúster	27	618	3111
Bs1	-10.1	-6.4	-10.6	Bs1	-9	-8	-10
Bs2	8.6	3.1	-2.9	Bs2	-4.9	-5.9	-8.5
Bs3	15.2	5.6	6.5	Bs3	4.4	0.6	-4.7
Bs4	-11.5	-6.8	-9.5	Bs4	-10.6	-7.4	-9.6
Bs5	-10.1	-11.2	-11	Bs5	-9.3	-9.5	-9.2