

CONSIDERACIÓN DE LA FLEXIBILIDAD CONFORMACIONAL MOLECULAR EN LOS ESTUDIOS QSAR

Javier García¹, Pablo R. Duchowicz^{1*}

¹ Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas, (INIFTA, UNLP, CCT La Plata-CONICET), Diag. 113 y 64, Sucursal 4, C.C. 16, 1900 La Plata, Argentina.

* Correo: pabloducho@gmail.com

Introducción

La Teoría de las Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad (QSAR) busca correlacionar la estructura molecular de un compuesto con su actividad biológica. A tal fin, la misma se vale de descriptores, los cuales son variables que se calculan a partir de la estructura molecular.

En la actualidad, se dispone de varios paquetes informáticos que permiten calcular un gran número de descriptores moleculares de todo tipo; los mismos se pueden clasificar según su dimensionalidad: los descriptores 0D se basan en la constitución de la molécula, los 1D se calculan a partir de fragmentos moleculares, los 2D utilizan grafos y los 3D tienen en cuenta la estructura conformacional de la molécula.

La posibilidad de calcular descriptores que tienen en cuenta la estructura conformacional lleva a la incógnita de qué conformero elegir para representar mejor a una molécula; las aplicaciones más comunes de la teoría QSAR emplean el conformero más estable. Este trabajo tiene como objetivo encontrar distintas maneras de considerar la flexibilidad conformacional de las moléculas, es decir, varios conformeros por molécula, a fin de mejorar los modelos obtenidos a partir de los conformeros de mínima energía.

Metodología

- **Conjuntos moleculares ensayados**

Usando el programa HyperChem v6.0[3], se diagramaron cuatro conjuntos de moléculas, a los cuales se nombró HLE, PR3, CatG y Angio. En los primeros tres conjuntos, se estudió la capacidad inhibitoria de las enzimas Leucocito Elastasa Humana, Proteinasa 3 y Catepsina G; dicha capacidad está expresada en términos del logaritmo decimal de la constante de pseudo-segundo orden k_{inact}^* . En el conjunto Angio, se estudió la inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina, expresada en términos del pIC_{50} . Los datos experimentales de los cuatro conjuntos estudiados fueron extraídos de diversos estudios bioquímicos, por ejemplo [1] y [2].

Mediante el programa HyperChem, se realizó una búsqueda conformacional, usando el método Dinámica Molecular, con campo de fuerza MM+. Se obtuvieron 50

confórmeros por molécula, cuya estructura fue optimizada mediante el método PM3 (Hartree-Fock semiempírico).

La distribución de las moléculas entre los conjuntos de calibración y validación se hizo de tres maneras distintas para cada uno de los conjuntos moleculares estudiados; en dos de ellas se consideraron los 50 confórmeros, mientras que en la tercera solo se consideraron los primeros 20 confórmeros obtenidos mediante la simulación. Esto da un total de 12 conjuntos estudiados.

- **Descriptores empleados**

En cada conjunto se usaron alrededor de 700 descriptores 3D; los mismos fueron calculados mediante el programa E-DRAGON gratuito, disponible a través de la web[4].

- **Algoritmos ensayados**

- Inclusión de a pasos

El método de Inclusión de a pasos (SI) es uno de los más usados en el campo de las regresiones multivariable por su sencillez y rapidez[5], pero no siempre realiza las mejores regresiones. En este trabajo se lo empleó para buscar modelos usando el conjunto de confórmeros de mínima energía.

- Método de Reemplazo

El Método de Reemplazo (RM) constituye una herramienta eficiente de búsqueda de modelos que minimicen la desviación estándar[5]. Dicho método ha mostrado dar mejores resultados que SI en varios casos. En este trabajo, fue aplicado al conjunto de confórmeros de menor energía.

- Inclusión de a Pasos Conformacional

El método de Inclusión de a Pasos Conformacional (CS) es una alternativa novedosa a la inclusión de a pasos tradicional, que trata de tener en cuenta la flexibilidad conformacional. CS consiste en un método iterativo; en cada iteración se emplea SI para generar un modelo; dicho modelo se usa para predecir la actividad biológica de todos los confórmeros y para el paso siguiente se elige otro conjunto de confórmeros usando algún criterio relacionado con el valor predicho de la actividad en el paso anterior.

○ Método de Reemplazo Conformacional

El Método de Reemplazo Conformacional (CRM) consiste en la aplicación de RM a un conjunto de descriptores que están definidos a partir de la estructura de todos los conformeros considerados. En este trabajo, se definieron los descriptores como el mínimo, el máximo, el promedio y el rango de los descriptores tradicionales calculados para todos los conformeros. Luego se aplicó RM a subconjuntos de estos nuevos descriptores.

Resultados

A modo de ejemplo, en la siguiente tabla se muestra la desviación estándar de los mejores modelos obtenidos mediante los distintos algoritmos desarrollados, tanto para el conjunto de calibración como el de validación. Todos los resultados corresponden a los distintos conjuntos moleculares basados en HLE.

Conjunto	Algoritmo	d=2		d=4		d=6	
		S _{cal}	S _{val}	S _{cal}	S _{val}	S _{cal}	S _{val}
HLE	SI	1,19	1,07	0,99	1,12	0,89	1,09
	CS	1,19	1,07	1,09	0,93	0,95	0,89
	RM	1,19	1,07	1,03	0,92	0,95	0,87
	CRM	1,26	1,02	1,04	0,82	0,87	0,82
HLE(20)	SI	1,23	1,15	1,06	1,00	0,96	1,03
	CS	1,23	1,15	1,09	0,88	0,94	0,93
	RM	1,23	1,15	1,09	0,91	1,02	0,89
	CRM	1,23	1,06	1,06	0,85	0,98	0,86
HLE2	SI	1,06	1,61	0,89	1,71	0,77	1,51
	CS	1,4	1,45	0,89	1,31	0,75	1,21
	RM	1,00	1,35	0,91	1,25	0,76	1,15
	CRM	1,00	1,35	0,92	1,21	0,75	1,12

Conclusiones

En el presente trabajo, se logró obtener mejores relaciones Estructura-Actividad mediante la consideración de varios conformeros por molécula. Los resultados muestran que las variantes conformacionales de los métodos tradicionales dan siempre desviaciones estándar más bajas.

Agradecimientos

Se agradece a CONICET (PIP 0151)

Bibliografía

- [1] I.B. Bersuker, S. Bahçeci, J. E. Boggs. J. Chem. Inf. Comp. Sci. 40:1363-1376.
 [2] W.C. Groutas, R. Kuang, R. Venkataraman, J.B. Epp, S. Ruan, O. Prakash, Biochemistry, 36:4739-4750.

[3]

<http://www.hyper.com/News/PressRelease/Release60Feb2000/tabid/411/Default.aspx>

[4] <http://www.vclab.org/lab/edragon/>

[5] P.R. Duchowicz. Aplicaciones fisicoquímicas y biológicas de la teoría QSPR-QSAR. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, 2005.