

## ANÁLISIS QSAR DE INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA DEL HIV

Pablo R. Duchowicz<sup>a\*</sup>, Daniel E. Bacelo<sup>b</sup>, Silvina E. Fioressi<sup>b</sup>, Valeria Palermo<sup>c</sup>, Gustavo P. Romanelli<sup>c</sup> and Eduardo Castro<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), CONICET, UNLP, Diag. 113 y 64, C.C. 16, Sucursal 4, 1900 La Plata, Argentina.

<sup>b</sup> Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Belgrano, Villanueva 1324 CP 1426, Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup> Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. J.J. Ronco” (CINDECA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP-CCT-CONICET, Calle 47 No. 257, B1900AJK La Plata, Argentina.

Correspondencia: pabloducho@gmail.com

### Introducción:

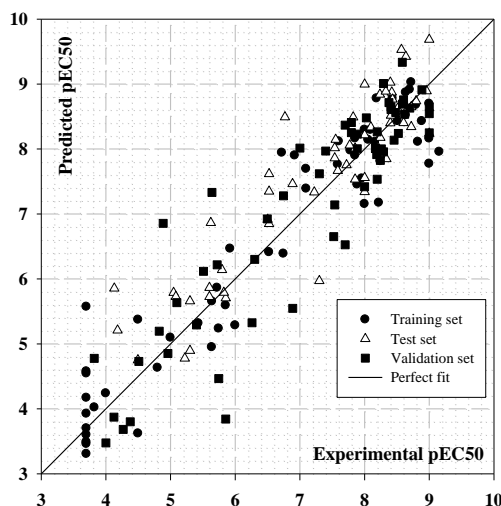
La actividad inhibidora de 172 indoil-aril sulfonas y sulfuros [1] contra la transcriptasa inversa del HIV se estudió por medio de metodologías QSAR para identificar las propiedades moleculares de dichos compuestos que tienen influencia en la interacción con la enzima. Se utilizaron los valores de  $EC_{50}$  experimentales contra el HIV-1 de tipo natural (IIIB) en las células (CEM) de los linfocitos T humanos reportados en la literatura. Se proponen tres tipos de modelos QSAR basados en descriptores moleculares y descriptores flexibles de 1 o 2 dimensiones, evitando así el costo y dificultad de cálculo de tener que optimizar las estructuras.[2-4]

### Metodología:

Las estructuras de los compuestos se generaron tanto en formatos SMILES como en dos dimensiones (MDL-MOL), sin realizar ningún tipo de optimizaciones geométricas. Los descriptores se calcularon utilizando dos metodologías diferentes: a) descriptores moleculares independientes y “fingerprints” utilizando el software de libre distribución PADEL-descriptor (versión 2.20).[5] Los descriptores que tienen correlación lineal entre ellos fueron excluidos. En total, se trabajó con 16092 descriptores. b) Los descriptores moleculares flexibles se calcularon con el software gratuito Coral.[6]

### Resultados:

Los tres modelos propuestos se caracterizan por su simplicidad y facilidad de aplicación ya que no involucran cálculos de optimización. Todos demuestran una buena correlación con los valores de actividad experimentales y precisión en la predicción de valores de la actividad inhibidora de la transcriptasa inversa del HIV. Los tres modelos fueron sometidos a los procesos de validación interna y externa apropiados.[7] El modelo con un descriptor flexible del Coral, presenta el mejor desempeño y resulta además ser el más simple. Los cálculos que combinan tanto, Padel y los descriptores de Coral y los fingerprints, no muestran una mejora significativa de los resultados. La combinación de diversos descriptores flexibles o descriptores flexibles con descriptores moleculares no crean modelos con mejores cualidades predictivas y por otra parte, aumentan de manera significativa la complejidad de los modelos.



**Figura 1.** Valores experimentales y predichos por el modelo de un descriptor flexible para los conjuntos de trabajo, validación y prueba

### Conclusiones:

La novedad del presente trabajo se basa en el desarrollo de una relación estructura - actividad inhibidora de HIV, a través de una técnica de cálculo que no requiere el conocimiento de la conformación molecular durante la representación estructural. Los resultados pueden contribuir a diseñar compuestos más eficaces para el tratamiento del HIV.

### Referencias:

- 1) Silvestri R, De Martino G, La Regina G, Artico M, Massa S, Vargiu L, Mura M, Loi AG, Marceddu T, La Colla P. 2003. Novel indolyl aryl sulfones active against HIV-1 carrying NNRTI resistance mutations: synthesis and SAR studies. *J Med Chem* 46:2482-2493.
- 2) Duchowicz PR, Comelli, Ortiz EV, Castro EA. 2012. QSAR study for carcinogenicity in a large set of organic compounds. *Curr Drug Saf* 7:282-288
- 3) Talevi A, Bellera CL, Ianni MD, Duchowicz PR, Bruno-Blanch LE, Castro EA. 2012. An integrated drug development approach applying topological descriptors. *Curr Comput Aided Drug Des* 8:172-181
- 4) Toropov AA, Toropova AP, Benfenati E, Nicolotti O, Carotti A, Nesmerak K, Veselinović AM, Veselinović JB, Duchowicz PR, Bacelo DE, Castro EA, Rasulev BF, Leszczynska D, Leszczynski J. 2015. Quantitative structure-activity relationships in drug design, predictive toxicology, and risk assessment In: K Roy (ed) *QSPR/QSAR Analyses by Means of the CORAL Software: Results, Challenges, Perspectives*, IGI Global, Hershey, p 560-585
- 5) PaDEL, <http://www.yapcwsoft.com> Accessed 2 May 2016
- 6) Coral, <http://www.insilicoeu.com/coral> Accessed 2 May 2016
- 7) Gramatica P. 2007. Principles of QSAR models validation: internal and external. *QSAR Comb Sci* 26:694-701