

**ESTUDIO HOLOGRAMICO DE LA RELACIÓN CUANTITATIVA
ESTRUCTURA - ACTIVIDAD (HQSAR) PARA LA PREDICCIÓN DE
ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
ADENOSINA A2A RELACIONADO CON LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON.**



NATALY YULIETH GALAN FREYLE
ALEXANDER PEDROZA ZARATE

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de
QUÍMICO

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

GRUPO DE QUÍMICA CUÁNTICA Y TEÓRICA

PROGRAMA DE QUÍMICA

CARTAGENA, D. T. y C.

MAYO DE 2009

**ESTUDIO HOLOGRAMICO DE LA RELACIÓN CUANTITATIVA
ESTRUCTURA - ACTIVIDAD (HQSAR) PARA LA PREDICCIÓN DE
ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
ADENOSINA A2A RELACIONADO CON LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON.**

NATALY YULIETH GALAN FREYLE

ALEXANDER PEDROZA ZARATE

RICARDO VIVAS REYES Dr.Sc.

DIRECTOR

CARLOS GUETO TETAY

CODIRECTOR

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

GRUPO DE QUÍMICA CUÁNTICA Y TEÓRICA

PROGRAMA DE QUÍMICA

CARTAGENA, D. T. y C.

MAYO DE 2009

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	
INTRODUCCION	
1.FUNDAMENTOS TEORICOS	1
1.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON	1
1.2 QUE ES EL MAL DE PARKINSON	1
1.3 ¿CUAL ES LA CAUSA DEL MAL DE PARKINSON?	2
1.4. LOS CUATRO RASGOS PRINCIPALES DEL MP	2
1.4.1. Algunos síntomas adicionales menos probables	3
1.5. CLASIFICACIÓN DE LOS PARKINSONISMOS	3
1.6. IMPORTANCIA DE LOS ANTAGONISTAS DE LA ADENOSINA A_{2A}	5
1.7. QUÍMICA COMPUTACIONAL	6
1.7.1 SYBYL	7
1.7.2 TECNICAS DE SIMULACION MOLECULAR	7
1.7.3. TÉCNICAS CUÁNTICAS COMPUTACIONALES	7
1.7.3.1 OPTIMIZACIÓN DE GEOMETRÍAS	9
1.7.3.2. MÉTODO SEMIEMPÍRICO AM1	11
1.8. DESCRIPTORES MOLECULARES	11
1.9. RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD Y MODELO DE PREDICCIÓN (QSAR)	11
2. RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD Y MODELO DE PREDICCIÓN (HQSAR).	12

2.0.1. CONSTRUCCIÓN DEL MODELO HQSAR.	13
2.0.2. INTERPRETACIÓN DE LOS MODELOS HQSAR.	14
2.0.3. CÓDIGO DE COLORES HQSAR.	15
2.1. ESTADISTICA INFERENCIAL	16
2.1.1. REGRESION LINEAL MULTIPLE	18
2.1.2. ANALISIS DE REGRESION MULTIPLE	18
2.1.3. COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE	19
2.2. VALIDACION CRUZADA	20
3. METODOLOGÍA	22
3.1. SELECCIÓN Y GENERACION DE LAS ESTRUCTURAS 3D DE LAS MOLECULAS DE ESTUDIO.	31
3.2 OPTIMIZACION DE GEOMETRIAS	31
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y OBTENCIÓN DEL MODELO	31
3.4. VALIDACIÓN DEL MODELO	33
4. RESULTADOS Y DISCUSIONES	34
4.1. VALIDACIÓN DEL MODELO	37
5. CONCLUSIONES	50
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	52

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla1a. Estructura química y valores pKi (nM) de las moléculas C1-4v antagonistas del receptor de adenosina A2A	23
Tabla 1b. Estructura química y valores pKi (nM) de las moléculas C8a-8q antagonistas del receptor de adenosina A2A	24
Tabla 1c. Estructura química y valores pKi (nM) de las moléculas E7-14 antagonistas del receptor de adenosina A2A	26
Tabla 1d. Estructura química y valores pKi (nM) de las moléculas E16-19 antagonistas del receptor de adenosina A2A	27
Tabla 1e. Estructura química y valores pKi (nM) de las moléculas H8-25 antagonistas del receptor de adenosina A2A	28
Tabla 1f. Estructura química y valores pKi (nM) de las moléculas H26-33antagonistas del receptor de adenosina A2A.	30
Tabla 2. Resultados de los análisis HQSAR de la influencia de diversas distinciones de fragmentos sobre los principales parámetros estadísticos utilizando los fragmentos de tamaño por defecto (4-7)	35
Tabla 3. Parámetros estadísticos obtenidos del modelo 8 (A/B/C/DA) con los diferentes tamaños de fragmentos	36
Tabla 4. Actividades observadas versus las predichas utilizando el Modelo 8 HQSAR	40

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1.	Estructura KW-6002	6
Figura 2.	Compuesto C 1-4v	22
Figura 3.	Compuesto C 8a-8q	24
Figura 4.	Compuestos E 7-14	26
Figura 5.	Compuesto E 16-19	27
Figura 6.	Compuesto H 8-25.	28
Figura 7.	Compuesto H 26-33	29
Figura 8.	Valores experimentales y predichos de pK_i	39
Figura 9.	Contribución atómica individual (compuesto C4v de las moléculas de estudio) a la actividad.	44

Figura 10.	Contribución atómica individual (compuesto C4j de las moléculas de estudio) a la actividad.	45
Figura 11.	Contribución atómica individual (compuesto C8i de las moléculas de estudio) a la actividad.	45
Figura 12.	Contribución atómica individual (compuesto E8 de las moléculas de estudio) a la actividad.	46
Figura 13.	Contribución atómica individual (compuesto E14 de las moléculas de estudio) a la actividad.	47
Figura 14.	Contribución atómica individual (compuesto H15 de las moléculas de estudio) a la actividad.	48
Figura 15.	Contribución atómica individual (compuesto H21 de las moléculas de estudio) a la actividad.	49
Figura 16.	Contribución atómica individual (compuesto H22 de las moléculas de estudio) a la actividad.	49

LISTA DE ABREVIATURAS

1. ψ : Función de onda.
2. ∇ : Laplaciano.
3. A: Los átomos.
4. B: Los enlaces.
5. C: Las conexiones.
6. CLOA: Combinación lineal de orbitales atómicos.
7. Ch: La quiralidad.
8. DA: Donantes y aceptores
9. DM: Descriptores Moleculares.
10. DTF: Teoría del funcional de la densidad.
11. GRD: Descriptores globales de reactividad.
12. GTF: Funciones tipo Gaussianas.
13. H: Los átomos de hidrogeno.
14. HF: Cálculos Hartree Fock.
15. HL: Longitud del holograma.
16. HOMO: Orbital molecular mas alto ocupado.
17. LUMO: Orbital molecular mas bajo ocupado.
18. MEP: Mapa de potencial electrostático.
19. N: Numero de componentes.
20. OA: Orbital atómico

21. OM: Orbitales moleculares.
22. q^2 : Coeficiente de correlación de validación cruzada.
23. r^2 : Coeficiente de correlación.
24. SEE: Error estándar.
25. SEP: Error estándar de validación cruzada.

RESUMEN

El HQSAR (Holograma QSAR), el cual se ha desarrollado recientemente, puede ofrecer la facilidad y rapidez de generar modelos QSAR de alta calidad estadística y valor predictivo. El análisis HQSAR requiere la selección de valores para los parámetros que especifican el tamaño del holograma que se va a utilizar, el tamaño y el tipo de fragmento de subestructuras que van a ser codificados. El código de colores es proporcionado por HQSAR para reflejar fragmentos moleculares que pueden ser importantes contribuyentes a la actividad biológica. En este trabajo se estudió la relación cuantitativa estructura-actividad de algunos antagonistas de la hormona receptora de adenosina A_{2A} el cual es considerado un blanco atractivo para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, utilizando el método HQSAR. Un conjunto de 76 moléculas seleccionadas, de las cuales 10 moléculas se excluyeron como conjunto de prueba y por lo tanto las 66 moléculas restantes conformaron el conjunto de entrenamiento, para generar un modelo HQSAR con los átomos, los enlaces, las conexiones y los donantes y aceptores (A/B/C/DA) como tipos de fragmentos, que después de la optimización de sus parámetros presenta valores estadísticos de ($r^2=0.903$ y $q^2=0.476$) con un tamaño de fragmento de 7-10 y una longitud de holograma de 199. Existen tres valores anómalos en nuestro estudio HQSAR, normalmente se identificaron por tener un gran valor residual y presentar una naturaleza estructural diferente, la eliminación de estos compuestos (H23, H24, H25) y el posterior re-análisis del conjunto de datos 73 moléculas de las cuales 10 moléculas fueron seleccionadas como conjunto de prueba y 63 como conjunto de entrenamiento. Da como resultado un HQSAR con una mejor calidad, favorecido por la mejora de los datos estadísticos, expresada como ($r^2 = 0.947$ y $q^2 = 0.534$). Con la combinación de parámetros A/B/C/DA presentando un cambio de tamaño de fragmento de (7-10), longitud del

holograma de (HL=199), estándar de error de la correlación de (Std. Error =0.193) y un estándar de error de la validación cruzada de (Std.Error – Cross Val = 0.575).

La capacidad de predicción del modelo fue evaluada por el conjunto de prueba de 10 moléculas que no fueron incluidas en el conjunto de entrenamiento. El modelo HQSAR debería ser útil para el diseño de estructuras con un mayor poder activador o de nuevos fármacos que tengan mayor biodisponibilidad.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas cuatro décadas los científicos se han empeñado en encontrar una cura contra la enfermedad de Parkinson. Esta enfermedad ataca principalmente a personas de edad avanzada dejándolos incapacitados físicamente luego de sufrir este mal, durante los últimos años el número de personas que sufren de dicha enfermedad va en aumento generando una mayor preocupación en la comunidad mundial y a la vez un mayor interés por encontrar una posible cura o un tratamiento para las personas afectadas por esta enfermedad.

La adenosina es un modulador de las funciones fisiológicas a través de la activación de numerosos receptores de superficie celular. Cuatro receptores de adenosina (A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3), perteneciente a la familia de la proteína G acoplada a los receptores se han caracterizado en función de sus secuencias primarias. A_1 y A_3 están acoplados a la proteína G inhibitoria, mientras A_{2A} y A_{2B} están acoplados a la proteína G estimulantes.

Los receptores de adenosina A_{2A} pueden clasificarse en dos categorías: la xantina y de nonxantina base, la identificación de nonxantina antagonistas de los receptores A_{2a} ha sido objeto de un intenso interés en los últimos años.

Otro de los aspectos importantes es la dopamina esta es una hormona que es producida por muchos animales, y una de sus funciones en el sistema nervioso central es de neurotransmisor.

Varios compuestos derivados de la triazol-triazina, triazol-pirimidina y triazol-pirazina muestran actividad oral a 3 mg/kg en ratas un modelo de catalepsia. En concreto, compuesto 8g muestran un excelente perfil in vitro, así como un muy prometedor perfil in vivo.

Como parte de nuestro continuo programa de estudio destinado a investigar la relación cuantitativa estructura-actividad de relaciones (QSAR) de una gran serie de estimulantes para la producción de dopamina, se ha utilizado el método

holograma QSAR (HQSAR) método predictivo para generar modelos QSAR 2D. En este método, cada molécula en el conjunto de datos se desglosa en una serie de fragmentos estructurales únicos, que están dispuestos para formar un holograma molecular. HQSAR codifica todos los posibles fragmentos moleculares (lineales, ramificados, y superposición), y utiliza algoritmos computacionales para relacionar los principales descriptores con la propiedades de interés. En el presente trabajo, hemos organizado un conjunto de datos de 73 moléculas estructuralmente diversas estas moléculas fueron extraídas de los artículos. **[1, 2 y 3]**

Para predecir el modelo 2D QSAR, empleando el método holograma QSAR (HQSAR). Los resultados de esta modelación conjunta de datos se presentan en este documento.