



Avances en los estudios de relación estructura-actividad de compuestos con relevancia epigenética



Mario Omar García-Sánchez, Eli Antonio Fernández de Gortari, José Luis Medina-Franco.
Diseño de Fármacos asistido por computadora de la Facultad de Química (DIFACQUIM), Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM. mariomar9315@outlook.com

INTRODUCCIÓN

El estudio del SAR (*Structure-activity relationship*) se basa en el análisis de la relación entre la estructura química y la actividad biológica de una serie de compuestos. Para visualizarlo y estudiarlo cuantitativamente se pueden utilizar diferentes representaciones gráficas como los SAS (*Structure activity-similarity*) maps, los cuales forman parte del modelado de panoramas de actividad.¹ Los SAS maps comparan sistemáticamente la similitud estructural y de actividad que existe entre todos los posibles pares de compuestos (Figura 1).²

Figura 1. Representación general del SAS map.



METODOLOGÍA

- 1) Curado de la base de datos (iBRD2, iBRD3 e iBRD4).
- 2) Modelado de los SAS maps (*script* en Python 3.5).
- 3) Análisis del SAR global (SARI).³
- 4) Identificación y análisis de *activity cliffs* (AC).
- 5) Análisis pareado, DAD maps (*Dual-activity difference*).
- 6) Análisis simultáneo, TAD maps (*Triple-activity difference*).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

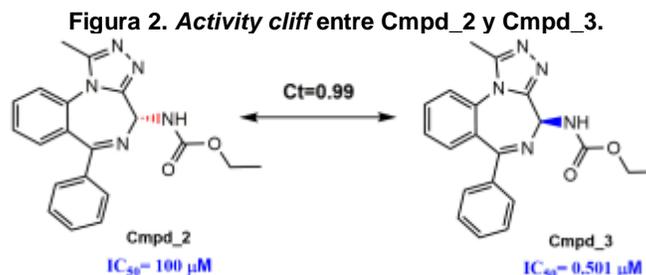
Mediante el empleo de un *script* desarrollado en Python se cuantificaron e identificaron los pares de compuestos de las diferentes regiones del SAS map.

Tabla 1. Combinaciones en las regiones del SAS map.

Diana biológica:	BRD2		BRD3		BRD4	
n utilizada:	84		79		86	
Combinaciones (%):	3486	100	3081	100	3655	100
Regiones del SAS map y porcentaje (%)						
Activity cliffs:	226	6.5	274	8.9	318	8.7
Scaffold hops:	1328	38.1	1115	36.2	1235	33.8
SAR continuo:	1467	42.1	1210	39.3	1455	39.8
No descriptiva:	386	11.1	393	12.8	560	15.3
Indeterminados:	79	2.3	89	2.9	87	2.4

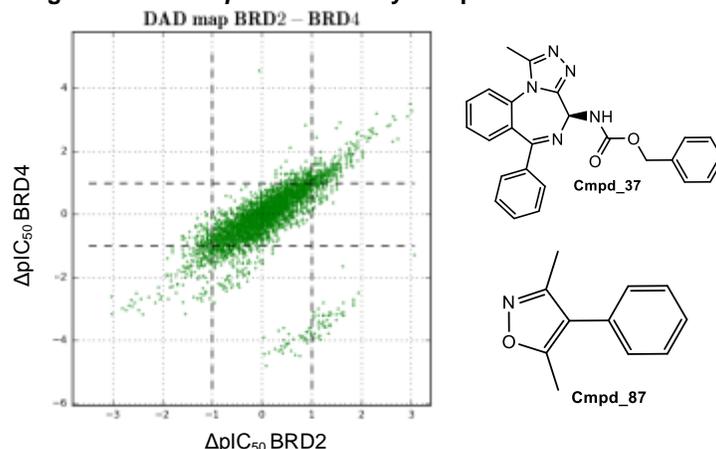
Se analizó el SAR global, utilizando el índice SARI, encontrando que los iBRD2 e iBRD3 (0.57 y 0.58, respectivamente) presentaron SAR de tipo continuo mientras que los iBRD4 (0.47) de tipo heterogéneo. Estos resultados indican un mayor impacto de los AC para los iBRD4.

La región III o de *activity cliffs* fue utilizada ya que en ella se encuentran pares de compuestos estructuralmente similares o análogos que tienen diferencias grandes entre sus actividades (Figura 2).⁴



Para identificar los cambios estructurales que favorecerían la actividad hacia un receptor se hizo uso de los mapas de tipo DAD (*Dual-activity difference maps*).²

Figura 3. DAD map BRD2-BRD4 y compuestos de relevancia.



En cuanto a las representaciones de los TAD maps no se encontró información que indicara la selectividad de alguno de los compuestos, hacia una de las tres dianas.²

CONCLUSIONES

- Modificaciones a la estructura de **37** generan cambios en la actividad hacia las 3 dianas moleculares.
- La estereoquímica de **2**, enantiómero (S), afecta la actividad hacia BRD3.
- Cambios estructurales en **87** afectan notablemente la actividad del inhibidor hacia BRD4.
- Modificaciones en **87** favorecen la actividad hacia BRD2, pero la desfavorecen hacia BRD3.

REFERENCIAS

1. Wassermann, A.M., Wawer M., & Bajorath J. J. Med. Chem., **2010**, 53, 8209
2. Medina-Franco, J.L. J. Chem. Inf. Mod., **2012**, 52, 2485-2493.
3. Peltason, L. & Bajorath J. J. Med. Chem., **2007**, 50, 5571-5578.
4. Maggiora, G.M. J. Chem. Inf. Mod., **2006**, 46, 1535-1535.
5. García-Sánchez, MO, Cruz-Monteagudo M & Medina-Franco JL. Quantitative Structure-Epigenetic Activity Relationships. K. Roy, Editor. ISSN: 2542-4491. Springer, **2017**, en prensa.