

ANÁLISIS QUIMIOINFORMÁTICO DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA.



Dionisio A. Olmedo^a, José L. Medina-Franco^b

^aCIFLORPAN, Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña, Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá, Campus Universitario Octavio Méndez Pereira, Avenida Octavio Méndez Pereira, Ciudad de Panamá, Apartado Postal 0824-00172, República de Panamá.

^bFacultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 3000, Ciudad de México 04510, México.



UNAM

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) indica que a nivel mundial la malaria es la causante de entre 219–451 millones de nuevos casos de malaria y entre 660,000–1,238,000 muertes [1]. La malaria es causada por cuatro especies de *Plasmodium* siendo el *P. falciparum* (PF), el causante principal de las complicaciones clínicas y los fallecimientos anuales en el mundo [2].

En este trabajo se muestra el análisis quimioinformático de 20,362 compuestos, donde se evaluaron las propiedades fisicoquímicas de interés farmacéutico, el espacio químico, la similitud basada en huellas digitales moleculares y la complejidad molecular de este conjunto de datos.

METODOLOGÍA

Se realizó el curado de ocho bases de datos con el programa MOE [3], correspondiente a: una de Productos Naturales, cinco de compuestos sintéticos y dos de referencia.

Las propiedades fisicoquímicas de los compuestos: Donadores de enlaces de hidrógenos, aceptores de enlaces de hidrógeno, número de enlaces rotables, coeficiente de partición a/a, área de superficie polar topológica y peso molecular fueron analizadas mediante Componentes Principales (PCs) con MOE y visualizado el espacio químico en 3D con el programa Datawarrior [4].

El análisis de similitud basado en Tanimoto/huellas digitales moleculares (*fingerprint*): ECFP-4, MACCS Keys (166 bit) y PUBCHEM (881 bit) y CDF se realizó con paquete de rcdk. [5].

La Complejidad estructural fue examinada mediante los descriptores: fracción de carbonos con hibridación sp^3 (F_{sp^3}), fracción de centros quirales (CCF), fracción de átomos aromáticos (Faro-atm), globularidad (Glob), índice de forma, flexibilidad molecular y complejidad molecular [6].

RESULTADOS

La **Tabla 1.** muestra los compuestos analizados en este trabajo, mientras que en las **Fig. 1** y **Fig. 2** visualizamos la distribución en el espacio químico de las 8 de bases analizadas.

Datos	Num. Cpds. i.	Num. Cpds. f.	Fuente
Natural Products (NPs)	1353	1311	Databases of NP in house
Drug Bank Version 5.0. (Drug Antimalarial)	26	5	https://www.drugbank.ca
European Bioinformatics Institute. (ChEMBL Drugs Indications) (Antimalarial activities)	27	24	[https://www.ebi.ac.uk/chembl/]
Open Source Drug Discovery (OSDD) Malaria	93	89	http://opensourcemalaria.org/
Malaria Box-Medicine of Malaria Venture (MMV)	124	124	https://www.ebi.ac.uk/chembl/malaria/source
St. Jude Children's Research Hospital's	1,478	1,472	Available: https://www.ebi.ac.uk/chemblntd . ChEMBL - Neglected Tropical Disease.
Novartis-GNF Malaria Box	4,878	4,868	Available https://www.ebi.ac.uk/chemblntd ChEMBL - Neglected Tropical Disease
GlaxoSmithKline Tres Cantos Antimalarial Set	12,470	12,469	Available https://www.ebi.ac.uk/chemblntd ChEMBL - Neglected Tropical Disease

REFERENCIAS

- World Health Organization. World Malaria Report (WHO, 2012).
- Yongyuth Y, Jacobs-Lorena M, Heggenhougen HK, Borjman A, Trape JF, Doumbo O. TDR/WHO, 20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva, Switzerland. e-mail: DiseaseWatch.Malaria@who.int
- Sander T, Freyss J, Von Korff M, Rufener C (2015). Datawarrior: An open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. J Chem Inf Model 55:460–473.
- Molecular Operating Environment (MOE), 2014.09; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014.
- González-Medina M, Owen JR, El-Elmat T, Pearce CJ, Oberlies NH, Figueroa M, Medina-Franco JL (2017) Scaffold Diversity of Fungal Metabolites. Frontiers in Pharmacology 8:180.
- González-Medina M, Prieto-Martínez FD, Owen JR, Medina-Franco JL (2016). Consensus Diversity Plots: a global diversity analysis of chemical libraries. Journal of Cheminformatics 8:63.
- Olmedo DA, González-Medina M, Gupta MP, Medina-Franco JL (2017) Cheminformatic analysis of natural products from Panama. Journal of Molecular Diversity. Paper submitted June 2, 2017.

AGRADECIMIENTOS

Al Honorable Consejo de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México por la aprobación de las estancia postdoctoral. A los miembros del grupo de Investigación de DIFACQUIM por su apoyo y colaboración. DAO agradece a la Vicerrectoría Académica y a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Panamá por el financiamiento de las estancias postdoctoral en la UNAM. DAO agradece al Sistema Nacional de Investigación (SNI) de la SENACYT por el reconocimiento como Investigador Nacional II.

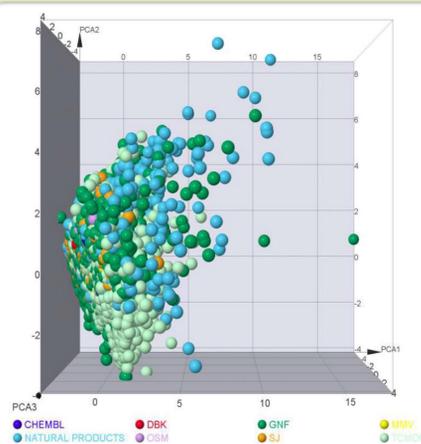


Fig. 1 Visualización del Espacio Químico en 3D de las 8 bases de datos.

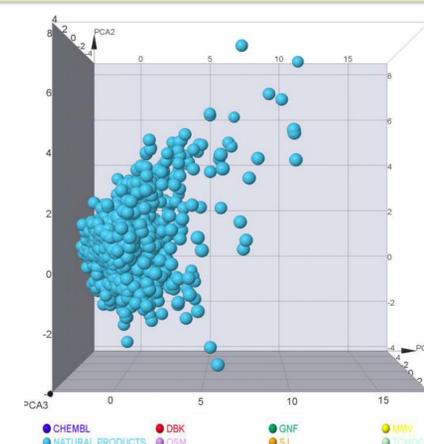


Fig. 2 Visualización del Espacio Químico en 3D de los Productos Naturales

La **Fig. 3** y **Fig. 4** observamos la representación de la diversidad basada en *fingerprints* de las 6 bases analizadas.

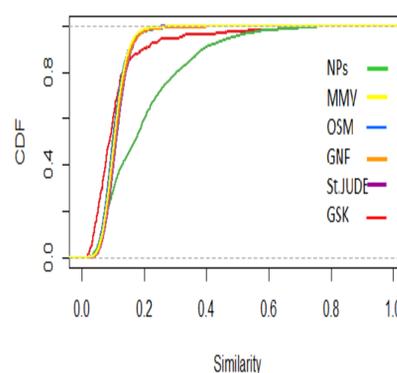


Fig. 3 Curva de distribución de frecuencia acumulativa (CDF) basada en ECFP-4

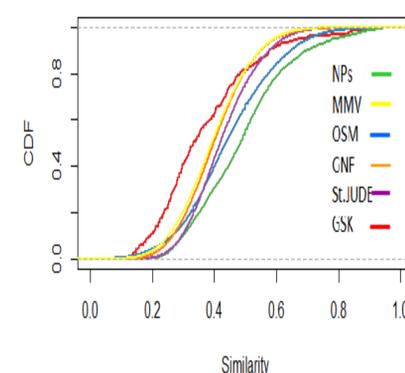


Fig. 4 Curva de distribución de frecuencia acumulativa (CDF) basada en MACCS Keys

La **Fig. 5-10** muestran la distribución de los descriptores topológicos de complejidad de las 8 bases de datos evaluadas.

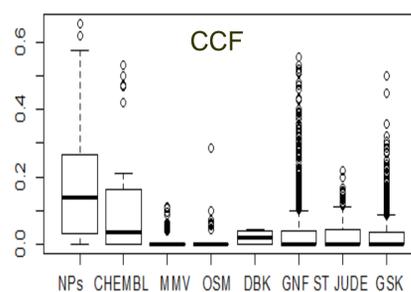


Fig. 5

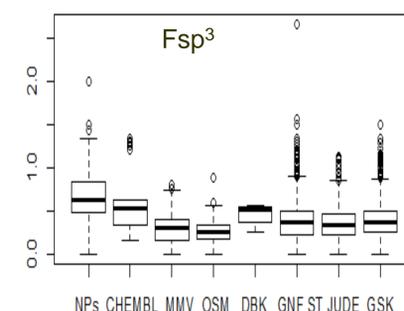


Fig. 6

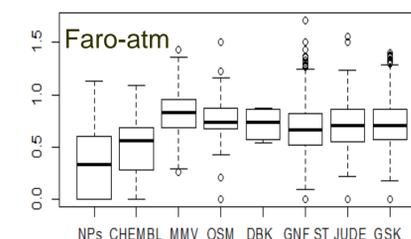


Fig. 7

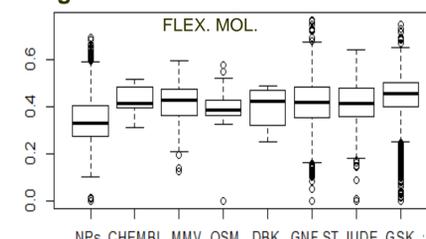


Fig. 8

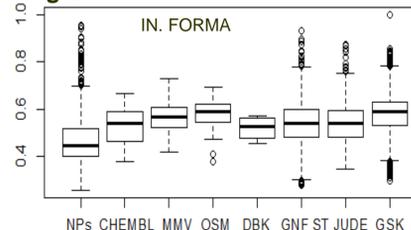


Fig. 9

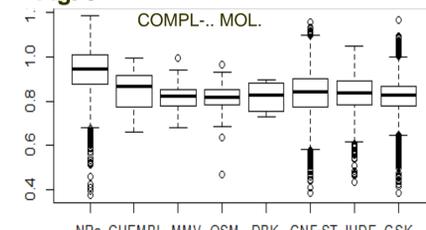


Fig. 10

CONCLUSIONES

El análisis quimioinformático de los 20,362 compuestos indica que tanto los productos naturales (PNs) como los productos sintéticos (S), comparten el mismo espacio químico mostrando moléculas que poseen propiedades estructurales parecidas. Los PNs presentan una mayor diversidad basada en *fingerprint* que los (S). Por otra parte, los PNs presentan mayor proporción de carbonos quirales, átomos con hibridación sp^3 y mayor complejidad mientras que los (S) poseen mayor proporción de átomos aromáticos, una ciclicidad y forma relativa muy similar, lo que podría explicar los valores cercanos de IC_{50} -contra *Plasmodium falciparum* sensible (3D7, D6, poW, D10) y Cloroquina resistente (W2,Dd