

DESARROLLO DE UN MODELO QSAR-N3 PARA PÉPTIDOS INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ACE)

Piercosimo Tripaldi^{1,*}, Cristian Rojas^{2,3}, Andrés Pérez¹,
Davide Ballabio⁴, Roberto Todeschini⁴, Viviana Consonni⁴

¹ Laboratorio de Química-Física de Alimentos. Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del Azuay, Av. 24 de Mayo 7-77 y Hernán Malo. Apartado Postal 01.01.981. Cuenca, Ecuador

² Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), CONICET, UNLP, Diag. 113 y 64, C.C. 16, Sucursal 4, 1900 La Plata, Argentina

³ Decanato General de Investigaciones. Universidad del Azuay, Av. 24 de Mayo 7-77 y Hernán Malo. Apartado Postal 01.01.981. Cuenca, Ecuador

⁴ Milano Chemometrics and QSAR Research Group, Dept. of Earth and Environmental Sciences, University of Milano-Bicocca, P.za della Scienza 1, 20126 Milano, Italy

* Autor para correspondencia: tripaldi@uazuay.edu.ec

Resumen.

En este trabajo se presenta el desarrollo de una relación cuantitativa estructura-actividad basado en el método de clasificación de los *N*-vecinos (QSAR-N3) para péptidos bioactivos (PBA) con capacidad de inhibir enzima convertidora de la angiotensina (ACE). Se usó una base de datos de PBA [1] conteniendo secuencias entre 2 y 4 aminoácidos, para los cuales el valor de inhibición ACE fue reportado como $\ln(1/IC_{50})$. Las geometrías de los PBA fueron apropiadamente optimizados en el programa HyperChem [2] y seguidamente se calcularon 953 descriptores moleculares [3] en el programa Dragon [4]. Posteriormente, la base de datos se dividió en dos clases usando como valor de corte el percentil 66 de la actividad (-1.386), de tal forma que PBA con alta actividad corresponden a aquellos con valor superior a dicho umbral, mientras que los restantes corresponden a los de baja actividad. Para efectos de validación, la base de datos se dividió de forma casual y proporcional a la numerosidad de las clases en un conjunto de calibración (60%) y otro de predicción (40%). Posteriormente, se realizó una reducción de descriptores mediante el algoritmo de conglomerados *k*-medias, considerando los descriptores y la actividad. Para la selección del mejor subconjunto se ha propuesto y utilizado el índice η , el cual tiene en consideración la compactación y densidad del conglomerado, así como de la cercanía de la respuesta al centroide del mismo. Seguidamente, se realizó una selección de descriptores basado en algoritmos genéticos (GA-VSS) [5] acoplado al método de clasificación N3 [6]. Este método clasifica en función de similitudes locales, donde la contribución del entorno es pesado por el rango de las demás moléculas (modulado por un parámetro alfa). La calidad de los modelos fue medida por la tasa de aciertos (NER), la sensibilidad (Sn) y especificidad (Sp). El modelo QSAR-N3 basado en 8 descriptores muestra buena estabilidad en calibración (NER_{cal} = 0.712, Sn = 0.746 y Sp = 0.677), validación cruzada (NER_{val} = 0.744, Sn = 0.762 y Sp = 0.762) y predicción (NER_{pred} = 0.669, Sn = 0.655 y Sp = 0.683).

[1] ACEpepDB. *Central Food Technological Research Institute*.

[2] Hypercube, Inc., *HyperChem*.

[3] R. Todeschini, Consonni, V., *Wiley-VCH, Weinheim, 2009*.

[4] Kode, srl, *Dragon version 7, Software for Molecular Descriptor Calculation, 2016*.

[5] R. Leardi, A.L. Gonzalez, *Chemometr. Intell. Lab.*, 41 (1998) 195-207.

XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196

[6] R. Todeschini, D. Ballabio, M. Cassotti, V. Consonni, *J. Chem. Inf. Model.*, 55 (2015) 2365-2374.