

## ESTUDIO DE LAS RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA – ACTIVIDAD LARVICIDA DE COMPUESTOS NATURALES SOBRE *Aedes aegypti* L. VECTOR DEL VIRUS ZIKA

Laura M. Saavedra,<sup>a\*</sup> Gustavo P. Romanelli,<sup>b</sup> Pablo R. Duchowicz.<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. E-mail: laurasaa0913@gmail.com / pabلودucho@gmail.com.

<sup>b</sup> Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. J.J. Ronco” (CINDECA), CONICET, UNLP, La Plata, Argentina.

Los insectos de orden *Diptera* se catalogan como importantes vectores de numerosas enfermedades endémicas. El mosquito *Aedes aegypti* (*Diptera*: *Culicidae*) tiene la capacidad de transmitir múltiples virus como, el dengue, la fiebre Chikungunya y recientemente el Zika; flavivirus que durante el último año se ha propagado en más de 42 países y acordé con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se le atribuyen casos de microcefalia, el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y otras malformaciones del sistema nervioso central (SNC), en neonatos.[1] Entre los métodos de control de vectores, se destaca el uso de larvicidas de síntesis con efectos adversos en la salud y los ecosistemas.[2]

La necesidad de encontrar nuevos compuestos capaces de actuar sobre los *Diptera*, ha encaminado la atención de los investigadores en el uso de la biomasa vegetal como fuente de productos de química fina, que poseen diversas propiedades fisicoquímicas, organolépticas y biológicas sobresalientes. Por ello, la posibilidad de emplear una metodología teórica simple para cuantificar la Concentración Letal media ( $CL_{50}$ ) de las moléculas, resulta de interés en el diseño racional de nuevos larvicidas de origen natural. [3] En este contexto, la teoría de las Relaciones Cuantitativas Estructura – Actividad (QSAR), [4] es una herramienta útil en la predicción de propiedades biológicas de las moléculas; la base fundamental de QSAR es que la actividad biológica de un compuesto es completamente determinada por su estructura molecular, cuya representación se realiza por medio de descriptores moleculares. En QSAR se utilizan diversas técnicas estadísticas de selección de variables, las cuales determinan la complejidad, precisión y capacidad predictiva del modelo. En el presente trabajo, se emplea la teoría QSAR para predecir la actividad larvicida de 201 moléculas de origen vegetal frente al vector *A. aegypti*.

Se realiza un estudio QSAR en la actividad  $CL_{50}$  de un conjunto heterogéneo de 201 metabolitos secundarios, cuyos datos experimentales se obtienen de la literatura. [5] La digitalización de las estructuras se realiza a través del programa Chemsketch.[6] Posteriormente, se calculan 15254 descriptores moleculares mediante los programas de acceso libre PaDEL, Mold2 y EPI Suite<sup>TM</sup>. [7-9] De esta forma, se examina mayor información sobre las características estructurales más relevantes para la propiedad.

La relación descriptores-propiedad se establece a través del ‘Método de Reemplazo’ (RM), [10] un novedoso algoritmo programado por nuestro grupo, que se basa en Regresión Lineal Multivariable (RLM). Para el desarrollo del modelo QSAR, se

divide el conjunto molecular ( $N$  moléculas) en un conjunto de moléculas de calibración ( $cal$ ), de validación interna ( $val$ ) y otro de validación externa ( $pred$ ), por medio del 'Método de Subconjuntos Balanceados' (BSM) propuesto por nuestro grupo. [11] Se define la capacidad predictiva del modelo con el conjunto de validación externa; además se utilizan las técnicas de Validación Cruzada 'Dejar-Uno-Afuera' ( $loo$ ) y Aleatorización-Y ( $rand$ ). Todos los algoritmos usados en este trabajo son programados en Matlab y se encuentran a disposición del público.

En la construcción del modelo QSAR se divide el conjunto molecular en los conjuntos  $cal$ ,  $val$  y  $pred$  de igual tamaño (67 moléculas), mediante BMS. Las mejores regresiones lineales se establecen a partir del conjunto de calibración por medio de la técnica de RLM junto con el RM, que explora 15254 descriptores moleculares. Se determinan los modelos más representativos de  $d = 1-7$  descriptores moleculares. En la selección del mejor modelo son considerados los parámetros estadísticos: coeficiente de correlación ( $R$ ), desviación estándar ( $S$ ) y coeficiente de correlación al cuadrado máximo entre pares de descriptores ( $R_{ij\max}^2$ ).

Finalmente, se establece un modelo QSAR que vincula  $d = 5$  descriptores no conformacionales, con relevancia estadística tanto en el conjunto de calibración ( $R_{cal} = 0.89$  y  $S_{cal} = 0.41$ ) como en los conjuntos de validación ( $R_{val} = 0.79$  y  $S_{val} = 0.47$ ) y predicción ( $R_{pred} = 0.73$  y  $S_{pred} = 0.50$ ); además que correlaciona satisfactoriamente la propiedad larvica  $CL_{50}$  de las moléculas en estudio sobre el vector *A. aegypti* L.

Estos resultados componen un primer paso computacional necesario en el diseño racional de nuevos fitosanitarios efectivos, inocuos y biodegradables. Los modelos establecidos en este estudio están basados en una novedosa base de datos compuesta por 201 compuestos de origen natural no estudiados previamente con la teoría QSAR.

## Referencias

1. Bandyopadhyay, P.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2934.
2. Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica, 29 de julio de 2016, Washington, D.C. OPS/OMS. 2016.
3. Kim, M. G. et al. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 10741.
4. Hansch, C.; et al. *Exploring QSAR, Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, American Chemical Society., Ed.; Washington, D. C., **1995**.
5. Geris, R.; et al. *Bioactive Natural Products as Potential Candidates to Control Aedes aegypti, the Vector of Dengue: Studies in Natural Products Chemistry*, Ed.; Elsevier V. M., Oxford, **2012**.
6. ACD/ChemSketch. [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com), 2016.
7. PaDEL. <http://www.yapcsoft.com/>, 2016.
8. Hong, H.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 1337.
9. US EPA. 2016. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
10. Duchowicz, P.R.; et al. *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.* **2006**, *55*, 179.
11. Rojas, C.; et al. *J. Chromatogr. A.* **2015**, *1422*, 277.