

<i>Nereis. Revista Iberoamericana Interdisciplinar de Métodos, Modelización y Simulación</i>	11	51-64	Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir	Valencia (España)	ISSN 1888-8550
--	----	-------	---	-------------------	----------------

Aplicación de la Topología Molecular al Análisis de la Actividad Antimalárica de 4-Aminobiciclo[2.2.2]Octan-2-il 4-Aminobutanoatos y sus Análogos Etanoatos y Propanoatos

Application of Molecular Topology to the Analysis of Antimalarial Activity of 4-Aminobicyclo[2.2.2]Octan-2-yl 4-Aminobutanoate and their Equivalents Ethanoates and Propanoates

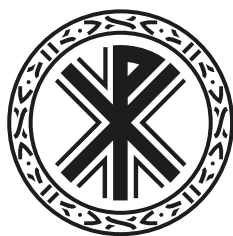
Fecha de recepción y aceptación: 26 de febrero de 2019, 6 de marzo de 2019

I. Baptista-Peraza¹, C. Otero-Pérez¹, S. González-Apráez, A. Pertegás-Sevilla¹, J. Gálvez² y R. García-Domenech^{2*}

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universitat de València.

² Departamento de Química Física. Facultad de Farmacia. Universitat de València.

* Correspondencia: Universitat de València. Facultad de Farmacia. Departamento de Química Física. Avenida V. A. Estellés, s/n. 46100 (Burjassot), Valencia. España. *E-mail*: ramon.garcia@uv.es



RESUMEN

La malaria es una enfermedad que causa uno de los mayores índices de mortalidad en todo el mundo. Actualmente, el número de casos y muertes continúa en aumento, debido a, entre otros factores, la resistencia que el parásito ha desarrollado frente a los tratamientos. Con el tiempo, se han estudiado nuevas moléculas para ser utilizadas como tratamiento frente a esta enfermedad. En este estudio se realizó un análisis de la actividad antimalárica de los 4-Aminobiciclo[2.2.2] octan-2-il 4-aminobutanoatos y sus análogos etanoatos y propanoatos, usando la topología molecular para desarrollar un modelo de relación cuantitativa estructura-actividad QSAR. Mediante el empleo del análisis lineal discriminante se seleccionó una función capaz de clasificar correctamente 32 de 35 compuestos analizados según su actividad antimalárica. El modelo clasificó el 82,35 % de las moléculas consideradas activas de manera experimental y discriminó el 100 % de las moléculas inactivas como tales. Aplicando el análisis de regresión multilíneal se seleccionó una función capaz de predecir la actividad antimalárica de cada compuesto en términos de pIC_{50} . Para la validación del modelo se emplearon la técnica de validación cruzada y un test de aleatoriedad. Tras este análisis, se han propuesto nuevas estructuras antimaláricas potencialmente activas.

PALABRAS CLAVE: *Topología molecular; QSAR, malaria, antimaláricos.*

ABSTRACT

Malaria causes one of the highest mortality rates worldwide. Malaria cases and malaria deaths are still increasing due to, among other factors, the resistance that the parasite has developed to treatments. New molecules have been analyzed to be used as treatment for this disease. The

present study predicts the antiplasmodial activity of the Aminobicyclo[2.2.2]octan-2-yl 4-aminobutanoates and their equivalents ethanoates and propanoates using molecular topology to develop a quantitative structure-activity relation (QSAR) model. Linear discriminant analysis was used to find a mathematical statement able to classify 32 of 35 compounds accurately by their antiplasmodial activity. The model classified 82.35 % of molecules considered active with experimental methods, and differentiated 100 % of the inactive molecules as such. Multilinear regression analysis was applied to find an equation with the ability to predict the antiplasmodial activity of each compound in terms of pIC₅₀. Crossvalidation and randomness tests were carried out to validate this model. Finally, new potential antiplasmodial molecules have been proposed.

KEYWORDS: *Molecular topology, QSAR, malaria, antimalarial drugs.*

INTRODUCCIÓN

El paludismo o malaria es una de las enfermedades globales que afectan a una gran parte de la población. Entre los años 2000 y 2015, se pudo observar de forma constante una disminución de la epidemia mundial de esta enfermedad. Sin embargo, el reporte mundial de malaria publicado el 19 de noviembre de 2018 indica que durante los últimos años no se ha seguido esta tendencia, sino que se observa un progreso de esta, principalmente en los países endémicos [1]. La región de África de la OMS presenta una carga desproporcionada de malaria. En el año 2017 el 92 % de los casos diagnosticados y el 93 % de las muertes causadas por esta enfermedad tuvieron lugar en esta región [2].

La malaria es causada por parásitos del género *Plasmodium*. Estos se transmiten cuando el humano es picado por un mosquito hembra de *Anopheles*. Hay cinco especies de parásitos que pueden causar la malaria en el ser humano, destacando entre ellas *P. falciparum* y *P. vivax*, que son las más peligrosas. En la actualidad, la artemisinina es el medicamento más recomendable para el tratamiento de la malaria causada por *P. falciparum*, aunque la resistencia a los antipalúdicos es un problema recurrente [2]. Durante décadas, los tratamientos antimaláricos se han estado utilizando de forma descontrolada en las zonas endémicas causando la aparición de resistencias frente a los fármacos de elección, y como consecuencia surge la necesidad de estudiar nuevos fármacos que puedan ser utilizados como tratamiento alternativo para la malaria [3].

Hace algunos años, se descubrió la actividad que presentan los 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-2-oles frente a algunas especies de *Plasmodium* y *Trypanosoma*, concretamente frente a *P. falciparum* y *T. brucei rhodesiense*. Desde entonces, han sido sintetizados una gran cantidad de compuestos derivados. Entre todos ellos destacan las propiedades de los x-(dialcilamino) etanoatos, ya que en comparación a otras moléculas que también han sido derivadas, exhiben la mejor actividad antiplasmodial, antitripanosomal y la mayor selectividad. Aunque existe la excepción de algunos 3-aminopropanoatos que son más potentes que sus análogos etanoatos y, dado que los primeros representantes de 4-(dialcilamino) butanoato fueron más activos que sus análogos etanoatos y propanoatos, Weis y sus colaboradores [4] prepararon una nueva serie de butanoatos con grupo amino sustituido.

El estudio QSAR (por sus siglas en inglés, *Quantitative Structure-Activity Relationship*) permite relacionar la estructura química y las propiedades experimentales de las moléculas, ya que compara las variaciones en la actividad y las variaciones en los valores de las propiedades calculadas para un



conjunto de moléculas [5]. Estos estudios minimizan los costes económicos y facilitan la focalización de los estudios en moléculas concretas dejando de lado el factor aleatorio [6].

La topología molecular permite describir estructuras moleculares, siguiendo un enfoque bidimensional que tiene en cuenta cómo se disponen los átomos internamente [7]. Los modelos QSAR presentan la topología molecular como un mecanismo útil, ya que a partir de esta es posible determinar de forma rápida y sencilla las características estructurales como el tamaño, forma y ramificación de una molécula mediante los descriptores topológicos [8]. A través de este mecanismo se predicen los valores de las propiedades fisicoquímicas, biológicas y farmacológicas de moléculas y permite la clasificación correcta de las moléculas activas e inactivas mediante el análisis discriminante [6,9].

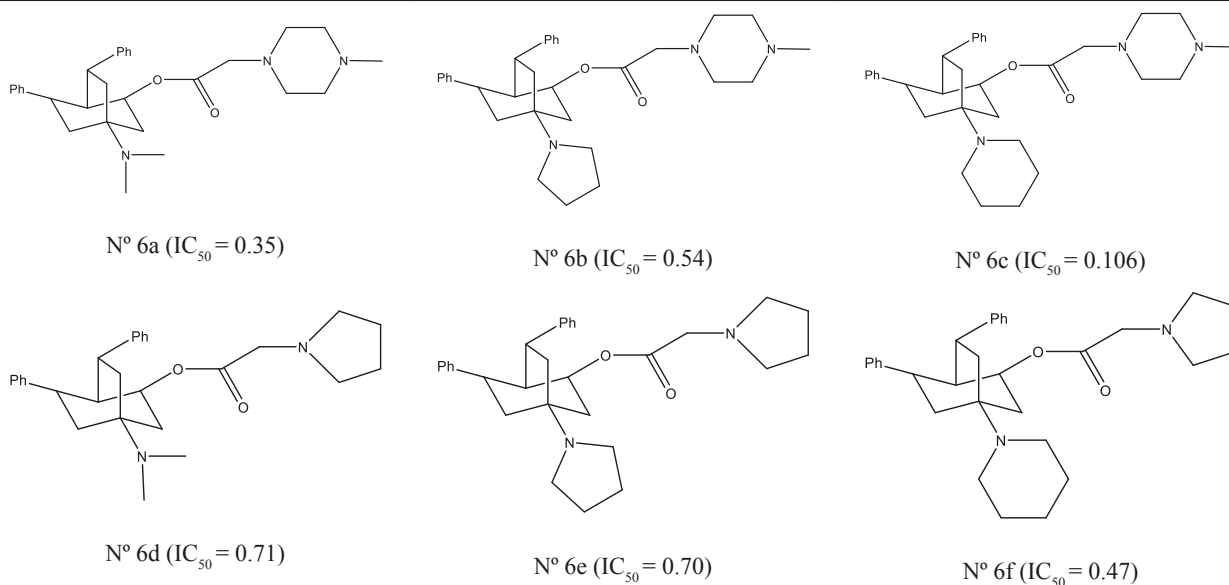
En este estudio se lleva a cabo la predicción de la actividad antimalárica de 4-Aminobiciclo[2.2.2] octan-2-il 4-aminobutanoatos y de sus análogos etanoatos y propanoatos mediante un análisis QSAR basado en topología molecular.

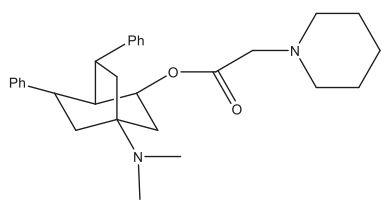
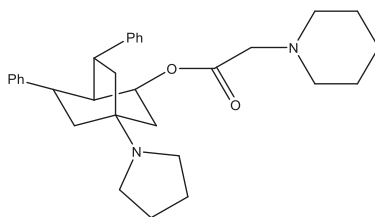
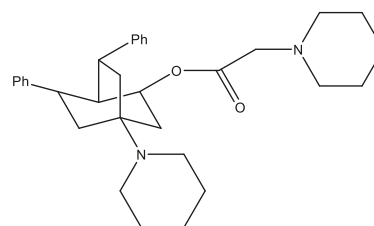
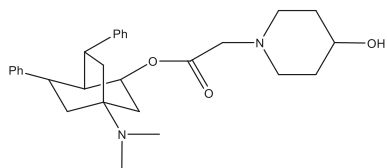
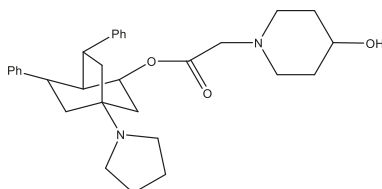
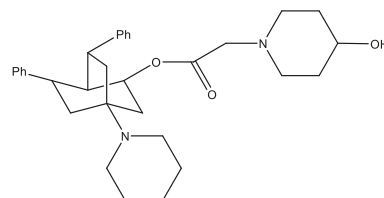
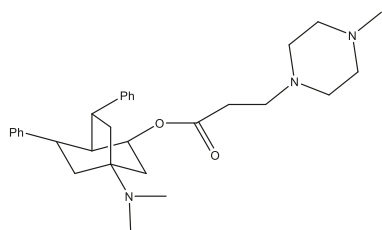
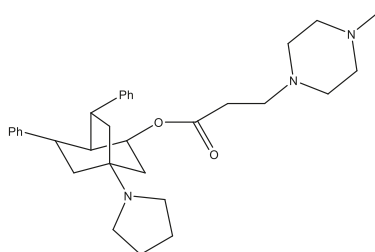
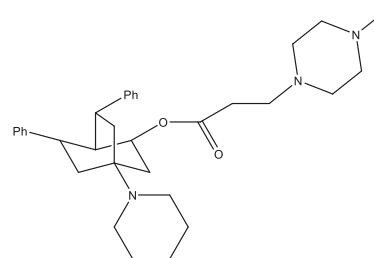
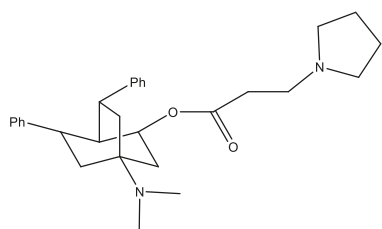
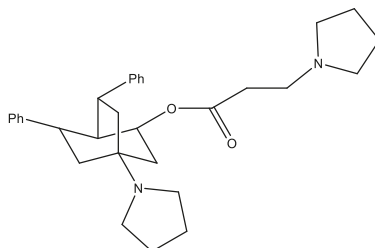
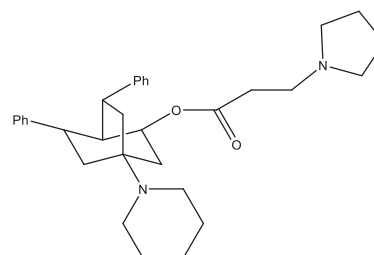
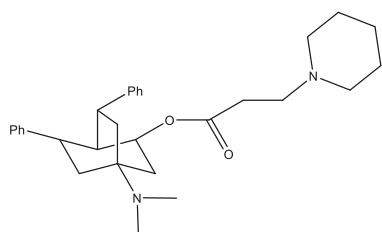
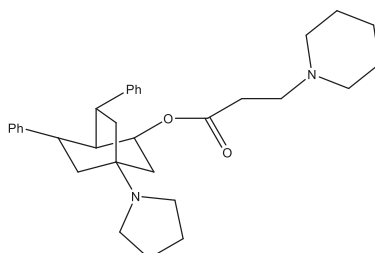
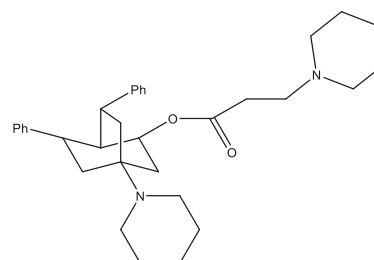
MATERIAL Y MÉTODOS

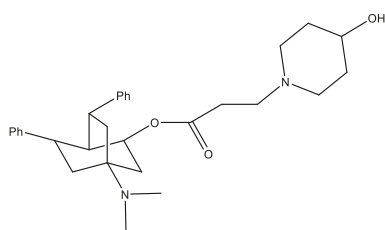
Compuestos analizados

En este estudio se han seleccionado 36 compuestos (12 ω -(diacilamino)etanoatos, 12 3-amino-propanoatos y 12 4-(diacilamino)butanoatos) para comparar su actividad antimalárica, la cual ha sido comprobada de manera experimental en el estudio realizado por Weis y sus colaboradores [4]. Asimismo, se dispone de su estructura molecular y de su concentración IC_{50} (μM). Para efectos de esta investigación, se mantendrá la numeración de las moléculas del trabajo original del que se han tomado y que se muestran en la tabla 1.

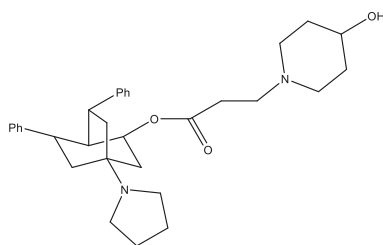
Tabla 1. Estructura química y actividad antimalárica IC_{50} (μM) de los compuestos estudiados



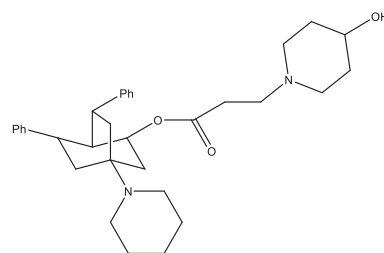
N° 6g ($IC_{50} = 0.52$)N° 6h ($IC_{50} = 0.37$)N° 6i ($IC_{50} = 0.18$)N° 6j ($IC_{50} = 2.16$)N° 6k ($IC_{50} = 0.86$)N° 6l ($IC_{50} = *nd$)N° 7a ($IC_{50} = 0.46$)N° 7b ($IC_{50} = 0.26$)N° 7c ($IC_{50} = 0.06$)N° 7d ($IC_{50} = 0.55$)N° 7e ($IC_{50} = 0.37$)N° 7f ($IC_{50} = 0.25$)N° 7g ($IC_{50} = 0.40$)N° 7h ($IC_{50} = 0.28$)N° 7i ($IC_{50} = 0.26$)



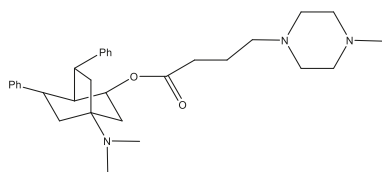
Nº 7j ($IC_{50} = 2.25$)



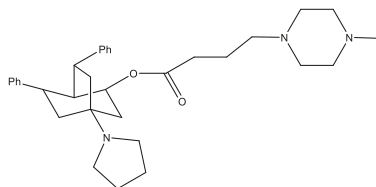
Nº 7k ($IC_{50} = 1.91$)



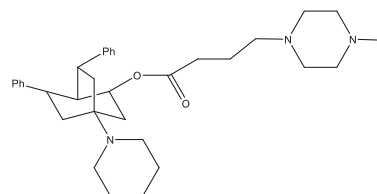
Nº 7l ($IC_{50} = 0.17$)



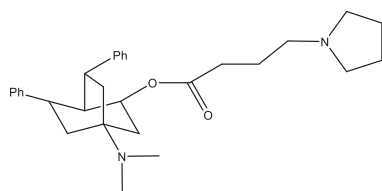
Nº 8a ($IC_{50} = 0.24$)



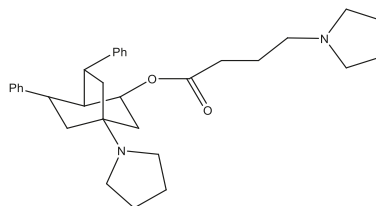
Nº 8b ($IC_{50} = 0.12$)



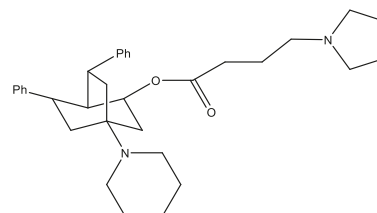
Nº 8c ($IC_{50} = 0.05$)



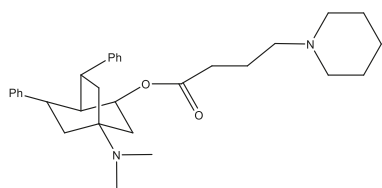
Nº 8d ($IC_{50} = 0.19$)



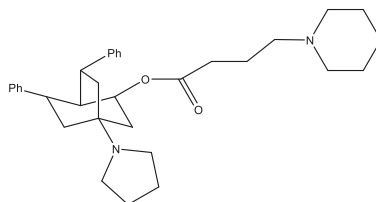
Nº 8e ($IC_{50} = 0.19$)



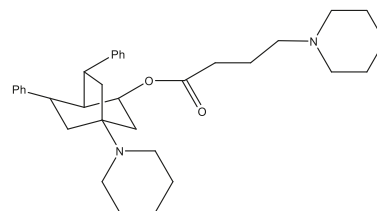
Nº 8f ($IC_{50} = 0.09$)



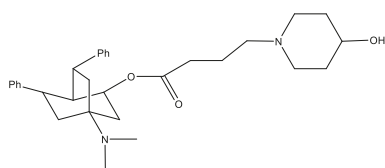
Nº 8g ($IC_{50} = 0.35$)



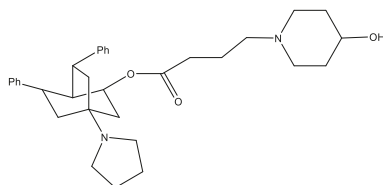
Nº 8h ($IC_{50} = 0.20$)



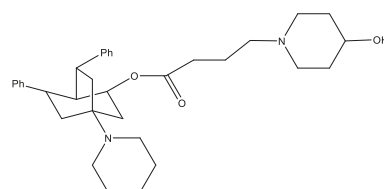
Nº 8i ($IC_{50} = 0.18$)



Nº 8j ($IC_{50} = 1.43$)



Nº 8k ($IC_{50} = 0.51$)



Nº 8l ($IC_{50} = 0.09$)

* nd: No determinado. Los valores representan el promedio de cuatro determinaciones (dos determinaciones de dos experimentos independientes).



Descriptores moleculares

Para dibujar la estructura molecular de cada compuesto se utilizó el *software* ChemDraw® Profesional 17.1 [10]. Seguidamente se introdujeron los compuestos al *software* DesMol2 [11], donde se obtuvo el cálculo de 62 descriptores topológicos, entre ellos los índices de conectividad de Randić, Kier y Hall hasta el cuarto orden (${}^m\chi_t$, ${}^m\chi_t^v$) [12,13] índice de Wiener (W) [14], índices topológicos de carga hasta el quinto orden (J_m , G_m , J_m^v , G_m^v) [15], cocientes y diferencias entre índices de conectividad de valencia y no valencia (${}^mG_t = {}^m\chi_t / {}^m\chi_t^v$ y ${}^mD_t = {}^m\chi_t - {}^m\chi_t^v$), y otros descriptores moleculares, por ejemplo, el número de vértices (N), la longitud del grafo (L), el número de ramificaciones (R) y los pares de ramificaciones que se encuentran separados a distancias 1, 2 y 3 (PRi), entre otros.

Modelo de relación cuantitativa estructura-actividad QSAR

El análisis de la correlación cuantitativa entre la estructura química de los compuestos y su actividad biológica se llevó a cabo empleando el *software* STATISTICA 8.0 [16].

Análisis lineal discriminante

El propósito del análisis lineal discriminante (ALD), que se considera como un algoritmo heurístico capaz de distinguir entre dos o más categorías, es encontrar una función lineal capaz de discriminar entre los compuestos activos e inactivos, a través de los diversos valores de sus respectivos descriptores [17].

Una vez seleccionada la FD, se representó el diagrama de distribución de la actividad farmacológica. La función de este diagrama es establecer los intervalos de la FD donde la expectancia (E) de encontrar compuestos activos es máxima. Este diagrama es un histograma en donde E se encuentra en el eje de ordenadas y los valores de la FD, en el eje de abscisas. Para un intervalo arbitrario de una función dada, la E se define como $E_a = a/(i+1)$, donde “a” es la fracción de activos, es decir, el resultado que se obtiene al dividir el número de compuestos activos en el intervalo entre el número total de compuestos activos, e “i”, la fracción de inactivos que se corresponde a la división del número de compuestos inactivos que se encuentra en el intervalo entre el número total de compuestos inactivos. De forma similar, se define también la expectativa de inactividad $E_i = i/(a+1)$. Este diagrama permite una buena visualización de aquellas regiones en las que el solapamiento es mínimo. Además, permite seleccionar aquellas regiones en donde la probabilidad de encontrar nuevos compuestos activos es máxima [18].

Análisis de regresión multilineal

El análisis de regresión multilineal (ARML) consiste en una ecuación que se obtiene mediante la correlación de un grupo de descriptores (variables independientes o explicativas) con la propiedad de interés o variable dependiente mediante un análisis de tipo cuantitativo [19]. En este estudio la ARML



se obtuvo utilizando los índices topológicos como variables independientes. La variable dependiente fue dada por el término pIC_{50} , que se corresponde a la transformación logarítmica de IC_{50} , siendo por lo tanto $pIC_{50} = -\log IC_{50}$. El número de variables en la ecuación ha de ser el mínimo posible, en función del número de datos con el que se hace el trabajo; de esta forma se evita un sobreajuste y se puede conseguir un coeficiente de correlación múltiple (R^2) alto, a ser posible $R^2 > 0,8$. De esta forma también se lograría que el error estándar de estimación sea inferior al 10 % de la variabilidad de la propiedad estudiada.

La validación de la función de predicción se realizó utilizando el test de validación interna y el test de aleatoriedad. El primero de ellos se realiza con el objetivo de obtener una ecuación lineal en la que los valores de propiedad se relacionen con los demás valores (índices). Se trata de una crosvalidación tipo *leave-one-out* con la que se predice el coeficiente Q^2 . Este suele ser menor a R^2 y, si su valor es $Q^2 > 0,7$, indica que la función es predictiva, es decir, el modelo seleccionado es de buena calidad. El procedimiento de la validación interna consiste en ir eliminando del modelo cada compuesto y su pIC_{50} se vuelve a calcular con los demás compuestos y descriptores de la ecuación seleccionada. Este procedimiento se repite una vez por cada compuesto que hay en el estudio. Por otro lado, el test de aleatoriedad se realiza intercambiando aleatoriamente los valores de la propiedad entre los diferentes compuestos, recalculando así para cada uno los valores de R^2 y Q^2 . Estos han de ser muy bajos en comparación al modelo de regresión seleccionado [20].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se seleccionaron 35 compuestos para realizar un modelo topológico-matemático que sea de utilidad para predecir actividad antimalárica. Para esto se halló una función discriminante con la capacidad de clasificar los compuestos en activos e inactivos, para luego obtener una función topológica con capacidad de predicción de la actividad antimalárica basado en pIC_{50} .

La aplicación de este modelo es útil para conseguir nuevos compuestos con potencial actividad biológica contra la malaria.

La función discriminante (FD) obtenida mediante el ALD se aplicó a los 35 compuestos seleccionados, donde los compuestos con una $IC_{50} < 0.30 \mu M$ se consideraron activos y aquellos con $IC_{50} > 0.30 \mu M$, no activos.

La función discriminante seleccionada fue:

$$FD = -390,9 + 1606,8 J_3^V + 942,1 J_4 - 187,9 {}^3D\chi_c + 96,1 {}^4D\chi_p$$

$$N = 35 \quad F = 4,30 \quad \lambda \text{ (Lambda de Wilks)} = 0,336 \quad p = <0,0000 \quad \text{Ec.1.}$$

Los índices topológicos que se encuentran expresados en la ecuación 1 (Ec.1) son: J_3^V , que es un índice topológico de valencia de carga y de orden 3; J_4 , índice topológico de carga normalizado de orden 4; ${}^3D\chi_c$, que expresa la diferencia de conectividad de orden 3 y tipo *cluster*; ${}^4D\chi_p$, que expresa la diferencia de conectividad de orden 4 y tipo *path*.

Los índices de carga representan una medida de la transferencia de carga intramolecular y los de conectividad, el ensamblaje topológico de las moléculas.



La FD fue capaz de discriminar un compuesto con actividad antimalárica de otro sin esta propiedad; en este sentido, cuando $FD > 0$, el compuesto es clasificado como activo y cuando $FD < 0$, como inactivo.

Se obtuvo una alta significación estadística del modelo, con $p < 0,00001$. Además, la matriz de clasificación ha categorizado correctamente en el grupo de activos el 82,35 % de las moléculas consideradas activas, es decir, 14 de 17 moléculas. Y con un acierto del 100 % clasificó las moléculas inactivas como tales.

La clasificación de las moléculas, su valor de FD y su actividad biológica predicha se expresan en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados del análisis lineal discriminante y regresión multilineal aplicado a cada uno de los compuestos estudiados

Compuesto	IC ₅₀ Exp. (μM). ^a	pIC ₅₀ Exp.	Clasif. Exp.	FD	Prob. (Act.)	Clasif. Calc. ^b	pIC ₅₀ Calc. ^c	pIC ₅₀ Calc. (vc)
6a	0,35	6,46	I	-5,40	0,004	I	6,48	6,69
6b	0,54	6,27	I	-1,73	0,004	I	6,46	6,51
6c	0,106	6,97	A	3,64	0,138	A	6,94	6,93
6d	0,71	6,15	I	-7,71	0,972	I	6,25	6,29
6e	0,7	6,16	I	-6,53	0,000	I	6,22	6,24
6f	0,47	6,33	I	-1,06	0,001	I	6,66	6,70
6g	0,52	6,28	I	-5,58	0,241	I	6,29	6,29
6h	0,37	6,43	I	-3,54	0,003	I	6,29	6,26
6i	0,18	6,74	A	1,69	0,026	A	6,71	6,71
6j	2,16	5,66	I	-8,23	0,832	I	5,64	5,64
6k	0,86	6,06	I	-5,80	0,000	I	5,89	5,87
7a	0,46	6,34	I	-2,32	0,003	I	6,35	6,35
7b	0,26	6,59	A	1,77	0,082	A	6,63	6,63
7c	0,06	7,22	A	6,77	0,842	A	7,10	7,08
7d	0,55	6,26	I	-1,80	0,999	I	6,25	6,25
7e	0,37	6,43	I	-0,26	0,133	I	6,30	6,28
7f	0,25	6,60	A	4,74	0,415	A	6,74	6,75
7g	0,4	6,40	I	-2,63	0,991	I	6,31	6,29
7h	0,28	6,55	A	-0,09	0,062	NC	6,38	6,34
7i	0,26	6,58	A	4,76	0,456	A	6,81	6,83
7j	2,25	5,65	I	-5,80	0,991	I	5,76	5,79
7k	1,91	5,72	I	-2,87	0,003	I	6,07	6,15
7l	0,17	6,77	A	1,58	0,815	A	6,56	6,52
8a	0,24	6,62	A	0,07	0,459	NC	6,61	6,61
8b	0,12	6,92	A	4,92	0,992	A	6,90	6,89
8c	0,05	7,30	A	9,79	0,999	A	7,35	7,37
8d	0,19	6,72	A	0,00	0,481	NC	6,47	6,44



Compuesto	IC ₅₀ Exp. (μM) ^a	pIC ₅₀ Exp.	Clasif. Exp.	FD	Prob. (Act.)	Clasif. Calc. ^b	pIC ₅₀ Calc. ^c	pIC ₅₀ Calc. (ve)
8e	0,19	6,72	A	2,58	0,924	A	6,53	6,52
8f	0,09	7,05	A	7,46	0,999	A	6,96	6,95
8g	0,35	6,46	I	0,76	0,301	I	6,52	6,53
8h	0,2	6,70	A	2,76	0,935	A	6,60	6,59
8i	0,18	6,74	A	7,50	0,999	A	7,02	7,07
8j	1,43	5,84	I	4,15	0,014	I	6,03	6,08
8k	0,51	6,29	I	0,27	0,408	I	6,35	6,36
8l	0,09	7,05	A	4,09	0,982	A	6,82	6,76

^a Valores IC₅₀ (μM) obtenido de Weis *et al.* [4].

^b Valores obtenidos mediante Ec. 1.

^c Valores obtenidos mediante Ec. 2.

A: activo; I: inactivo; NC: compuesto no clasificado.

La distribución de la actividad antimalárica de los compuestos predicha matemáticamente a partir de la FD se muestra en la figura 1. Los compuestos activos se encuentran representados en las columnas negras. El grupo de compuestos inactivos se visualiza gráficamente en las columnas blancas. El dominio de aplicabilidad de la FD para distinguir la actividad biológica calculada de los grupos se encuentra en el intervalo entre 1 y 10, es decir, las moléculas teóricamente activas se encontrarán todas dentro de este intervalo, que sería la expectancia máxima de la actividad antimalárica.

En este sentido, un compuesto se considera no clasificable si el valor de $FD < -10$, si $FD > 10$ o si FD está en el intervalo entre 0 y -1.

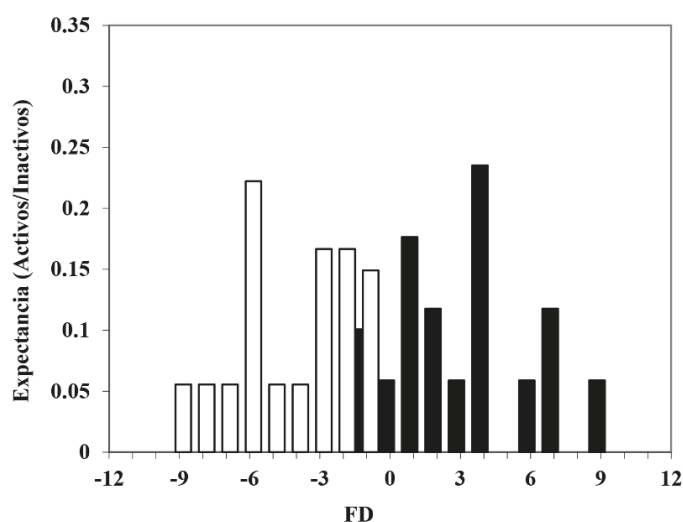


Figura 1. Diagrama de distribución de la actividad antimalárica obtenida con la función discriminante FD, Ec. 1. El grupo de compuestos activos está identificado con las barras de color negro. El grupo de compuestos inactivos, por las barras de color blanco.



Para estimar la relación que existe entre pIC_{50} y los índices topológicos se usó la técnica estadística del ARML, siendo la variable dependiente pIC_{50} y, como variables independientes, los índices topológicos.

La función de regresión multilineal seleccionada fue:

$$pIC_{50} = 71,378 + 1,461 G_2^V + 66,123 J_3 - 79,581 {}^3C\chi_p + 2,085 {}^4D\chi_{pc} \quad \text{Ec. 2.}$$

$N = 35$ $R^2 = 0,845$ $F = 4,30$ $p = < 0,00000$ $EEE = 0,171$ $Q^2 = 0,787$

Los índices topológicos expresados en la ecuación 2 (Ec. 2) son: G_2^V , índice topológico de valencia de carga y orden 2; J_3 , índice topológico de carga normalizado de orden 3; ${}^3C\chi_p$, cociente de conectividad de orden 3 y tipo *path*; ${}^4D\chi_{pc}$, diferencia de conectividad de orden 4 y tipo *path-cluster*.

El coeficiente de determinación R^2 obtenido es $> 0,8$, el coeficiente de predicción, $Q^2 > 0,7$ y el error estándar de estimación, $EEE = 0,171$. Estos resultados confirman la robustez de la ecuación de predicción seleccionada.

Los valores de pIC_{50} obtenidos con la Ec. 2 se muestran en la tabla 2, donde se aprecia la similitud de estos con los valores de pIC_{50} experimentales. Dicha similitud demuestra la capacidad de predicción de la Ec. 2 y su utilidad para diferenciar los compuestos más activos de los menos activos.

En la figura 2 se visualiza gráficamente la capacidad predictiva obtenida con la Ec. 2.

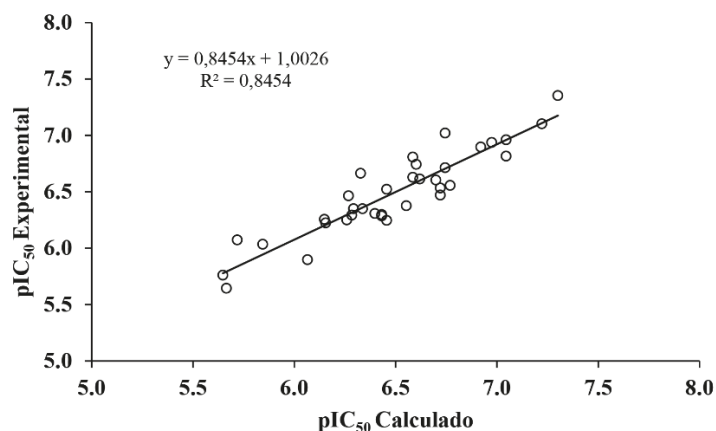


Figura 2. Representación gráfica de pIC_{50} obtenidos experimentalmente por Weis *et al.* [4] vs. pIC_{50} calculados con la Ec. 2.

La capacidad predictiva del modelo matemático fue evaluada empleando test de validación interna (validación cruzada) y de aleatoriedad. El coeficiente de predicción obtenido empleando la técnica de validación cruzada (*leave-one-out*) fue $Q^2 = 0,787$. Nótese que en la última columna de la tabla 2 los valores expresados son muy similares a los valores calculados (columna contigua), comprobándose la aplicabilidad del modelo. Además, al comparar R^2 con Q^2 , se evidencia que el valor de Q^2 es ligeramente inferior a R^2 , lo que reafirma la idoneidad de la ecuación para predecir la actividad antimalárica.



En la figura 3, se comparan gráficamente los resultados del valor residual, que es la diferencia del valor observado y el valor predicho, frente a los residuales de la validación cruzada.

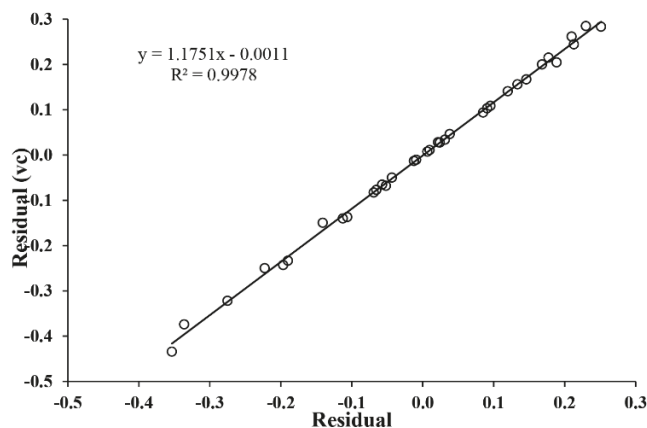


Figura 3. Gráfico de los valores residuales vs. valores residuales de la validación cruzada.

El test de aleatoriedad se llevó a cabo intercambiando al azar el valor en la variable dependiente empleando los mismos descriptores de este modelo. El proceso se llevó a cabo diez veces y se obtuvo cada vez los valores de R^2 y Q^2 . Los resultados de los coeficientes dieron muy por debajo de 0,8 para R^2 y significativamente inferiores a 0,7 para Q^2 , comprobándose de esta manera la estabilidad de la Ec. 2.

En la figura 4 se representa gráficamente las regresiones obtenidas con los valores asignados aleatoriamente y se observa que solo con el modelo seleccionado los resultados de los coeficientes son óptimos para la predicción matemática de la actividad biológica de los compuestos estudiados.

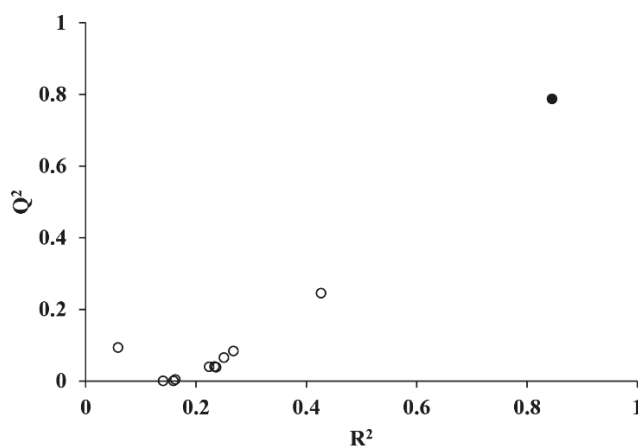


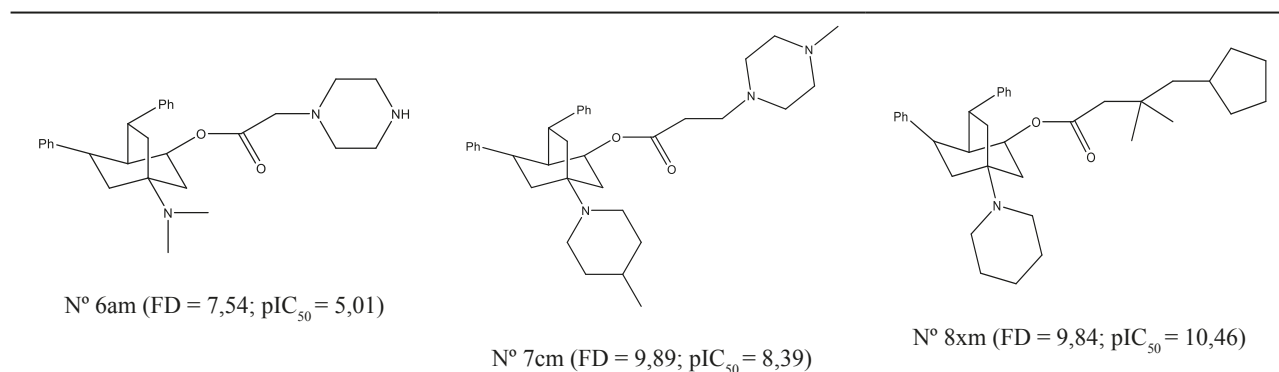
Figura 4. Gráfico de los coeficientes de predicción Q^2 vs. los coeficientes de correlación R^2 obtenidos con el test de aleatoriedad del modelo de predicción de pIC_{50} . El valor óptimo de Q^2 y R^2 está representado por el punto de color negro.



Una vez validado el modelo topológico-matemático de predicción de la actividad antimalárica, se utilizó para la búsqueda de nuevos compuestos potencialmente activos a partir de diferentes estructuras moleculares propuestas por Weis [4] a las que se le agregaron o cambiaron algunos grupos funcionales en sus ramificaciones, conservando la estructura activa primaria sin alteraciones. El IC_{50} de estas moléculas es desconocido, por lo que se aplicó la topología molecular para predecir la actividad antimalárica de estos nuevos compuestos.

Las nuevas moléculas, junto con los valores de FD y pIC_{50} calculados, se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Estructura química de algunos de los compuestos propuestos junto con los valores de FD y pIC_{50} calculados



Dos compuestos resultaron potencialmente activos, el N° 7cm y el N° 8xm con valores teóricos de pIC_{50} de 8,39 y 10,46, respectivamente, lo que corresponde con una IC_{50} de 4nM y 0,035nM, concentración inferior al de los mejores antimaláricos obtenidos experimentalmente por Weis [4].

CONCLUSIONES

El análisis de los 35 4-Aminobiciclo[2.2.2]octan-2-il 4-aminobutanoatos y sus análogos etanoatos y propanoatos (11 ω -(diacilamino)etanoatos, 12 3-aminopropanoatos y 12 4-(diacilamino)butanoatos), aplicando la topología molecular mediante el análisis QSAR, demuestra que esta metodología es muy útil para la búsqueda de nuevos fármacos para tratar la malaria. Se aplicó un modelo matemático basado en el análisis lineal discriminante para distinguir si un compuesto es antimalárico o no (Ec. 1.), y para cuantificar y predecir su actividad se empleó un modelo matemático derivado de la regresión multilíneal (Ec. 2). Estos modelos podrían ser empleados para el cribado de nuevas moléculas con actividad antimalárica en bases de datos moleculares y para proponer nuevos fármacos para la lucha contra la malaria.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Oletta JF. Sociedad Venezolana de Salud Pública. Red Defendamos la Epidemiología Nacional. Análisis del Reporte Mundial de malaria 2018, y la grave epidemia de malaria en Venezuela. Estimaciones para 2018. Informe Especial. 2018.
- [2] WHO. This year's World malaria report at a glance. 2018. [Accessed: 22nd December of 2018]. Available at: <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/en/>.
- [3] Spencer LM, Peña-Quintero A, Canudas N, Bujosa I, Urdaneta N. Efecto antimalárico de dos compuestos foto-excitable en un modelo murino con *Plasmodium berghei* (Haemosporida: Plasmodiidae). *Revista de Biología Tropical*. 2018;66(2):880-892.
- [4] Weis R, Seebacher W, Brun R, Kaiser M, Sat R, Faist J. 4-Aminobicyclo[2.2.2]octan-2-yl 4-aminobutanoates with antiprotozoal activity. *Monatsh Chem*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1007/s00706-013-1116-2>.
- [5] Rodríguez MÁM, López-Peñalver RJS, Tomás GA, Álvarez JG, Gálvez-Llompert M, García-Domenech R. Aplicación de la topología molecular a la predicción y optimización de la actividad repelente de mosquitos de derivados de la N-acylpiperidina. *Nereis. Interdisciplinary Ibero-American Journal of Methods, Modelling and Simulation*. 2014;6:19-26.
- [6] Carrillo JS, Rizza C, Álvarez BE, Hernández D, Gálvez J, García-Domenech R. Aplicación de la Topología Molecular en la búsqueda de nuevos compuestos basados en Azaauronas derivados de las Auronas naturales como potenciales antimaláricos. *Nereis. Interdisciplinary Ibero-American Journal of Methods, Modelling and Simulation*. 2017;9:49-62.
- [7] Mahmoudi N, García-Domenech R, Gálvez J, Farhati K, Franetich JF, Sauerwein R, *et al.* New active drugs against liver stages of *Plasmodium* predicted by molecular topology. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Apr;52(4):1215-1220.
- [8] Delgado-Pérez T, Holmquist M, Francés L, Gálvez J, García-Domenech R. Aplicación de la topología molecular para la predicción de biodegradación anaerobia de clorofenoles. *Afinidad*. 2013;70(562).
- [9] Pardo IR, Olmos LA, Barreras-Peñalver A, Álvarez JG, García-Domenech R. Aplicación de la topología molecular a la búsqueda de análogos del E- β -farneseno para el control de plagas de pulgones. *Nereis. Interdisciplinary Ibero-American Journal of Methods, Modelling and Simulation*. 2018;10:13-23.
- [10] PerkinElmer Informatics I. ChemDraw® Professional versión 17.1.0.105 (19). 2018.
- [11] García-Pereira I, Zanni R, Galvez-Llompert M, Galvez J, García-Domenech R. DesMol2, an effective tool for the construction of molecular libraries and its application to QSAR using molecular topology. *Molecules*. 2019; 24:736. doi:10.3390/molecules24040736. [Accessed: 16th February 2019]. Available online: <http://desmol2.uv.es>.
- [12] Kier LB, Hall LH. General definition of valence delta-values for molecular connectivity. *J Pharm Sci*. 1983;72(10):1170-1173.
- [13] Kier LB, Hall LH. *Molecular connectivity in structure-activity analysis*. Letchworth (UK): Research Studies Press; 1986.
- [14] Wiener H. Structural determination of paraffin boiling points. *J Am Chem Soc*. 1947;69(1):17-20.



- [15] Gálvez J, García-Domenech R, Salabert M, Soler R. Charge indexes. New topological descriptors. *J Chem Inf Comput Sci*. 1994;34(3):520-525.
- [16] StatSoft, Inc. Statistica (Data Analysis Software System), version 8; Tulsa OK 74104 USA, 2009.
- [17] García-Domenech R, López-Peña W, Sánchez-Perdomo Y, Sanders JR, Sierra-Araujo MM, Zapata C, *et al*. Application of molecular topology to the prediction of the antimalarial activity of a group of uracil-based acyclic and deoxyuridine compounds. *Int J Pharm*. 2008;363(1-2):78-84.
- [18] Gálvez J, García-Domenech R, De Gregorio Alapont C, De Julián-Ortiz J, Popa L. Pharmacological distribution diagrams: a tool for de novo drug design. *J Mol Graph*. 1996;14(5):272-276.
- [19] Cuadras CM. Nuevos métodos de análisis multivariante. Barcelona: CMC Editions;2007.
- [20] Wold, S, Eriksson, L, Clementi, S. Statistical validation of QSAR results. In: *Chemometric Methods in Molecular Design*; 1995 VCH Verlagsgesellschaft mbH. p. 309-338.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Máster en Enfermedades Parasitarias Tropicales de la Universitat de València por haber permitido realizar este trabajo.

