



PREDICCIÓN DE LA AFINIDAD DE LIGANDOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA RH3 EMPLEANDO ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING



María Betina Comba, Catalina Dominguez, María M. Zanardi

Instituto de Investigaciones en Ingeniería Ambiental, Química y Biotecnología Aplicada (INGEBIO). Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, Av. Pellegrini 3314, (S2002QEO) Rosario, Argentina. zanardi@inv.rosario-conicet.gov.ar

Introducción

El receptor de Histamina H3 (RH3) se distingue por su expresión casi exclusiva en el sistema nervioso central, y se reconocen como autorreceptores presinápticos que regulan la síntesis y liberación de histamina, así como heterorreceptores en neuronas no histaminérgicas que modulan la liberación de muchos otros neurotransmisores importantes, como la acetilcolina, norepinefrina, dopamina y serotonina. Dada su localización y capacidad para afectar múltiples sistemas de neurotransmisores, los antagonistas de RH3 surgen como potenciales fármacos para el tratamiento terapéutico de trastornos del sistema nervioso central como enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, narcolepsia, epilepsia, dolor, obesidad y más recientemente se encuentra en ensayos como blanco terapéutico en cáncer de mama triple negativo. Encontrar nuevos ligandos antagonistas para estos receptores resulta de gran interés debido a la enorme variedad de patologías involucradas.^{1,2}

Objetivo

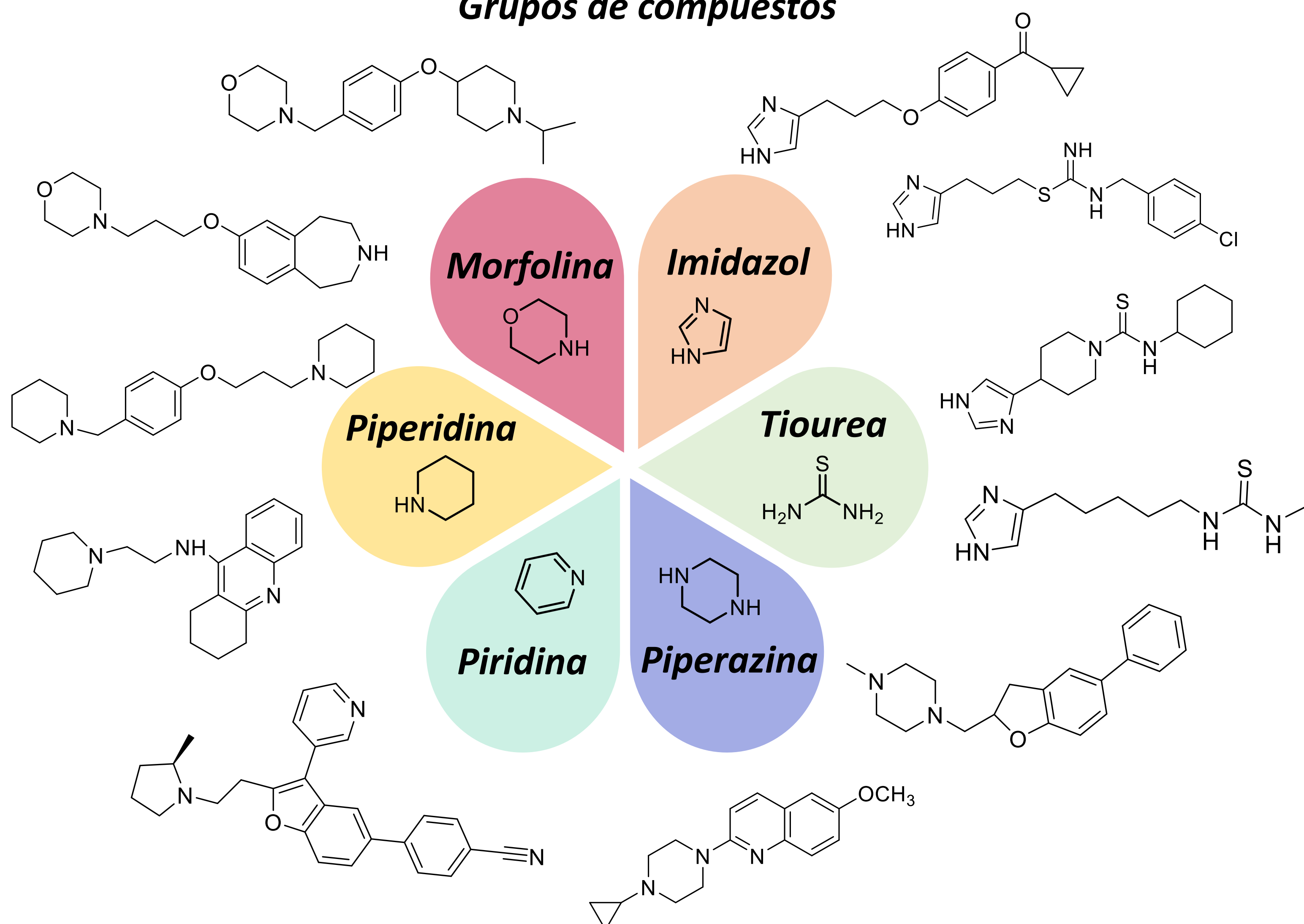
Resulta interesante profundizar la búsqueda de nuevos antagonistas del receptor RH3 y explorar sus potencialidades terapéuticas en cáncer de mama. El uso de herramientas quimioinformáticas para acelerar este proceso resulta fundamental, empleando la información estructural y farmacológica disponible de los distintos antagonistas reportados. Se propone desarrollar modelos matemáticos que empleando distintos descriptores moleculares permita predecir la afinidad de compuestos orgánicos por el receptor RH3 (pKi). Estos modelos permitirían llevar a cabo un cribado virtual de potenciales ligandos empleando bases de datos disponibles.

Resultados y discusión

Generación de la base de datos

Se llevó a cabo una extensa revisión de la literatura científica de compuestos cuya afinidad por el receptor RH3 se encontraba reportada, a través de sus valores de pKi. Se seleccionaron 780 compuestos antagonistas. Adicionalmente, se agregaron 51 compuestos obtenidos de la base de datos BindingDB. Se encontró una amplia variedad estructural pudiendo clasificarse en distintos grupos de compuestos. Cada compuesto con pKi reportado se modeló computacionalmente para obtener una representación lexicográfica del mismo (SMILE), la cual fue empleada para el cálculo de descriptores moleculares de baja dimensionalidad.

Grupos de compuestos

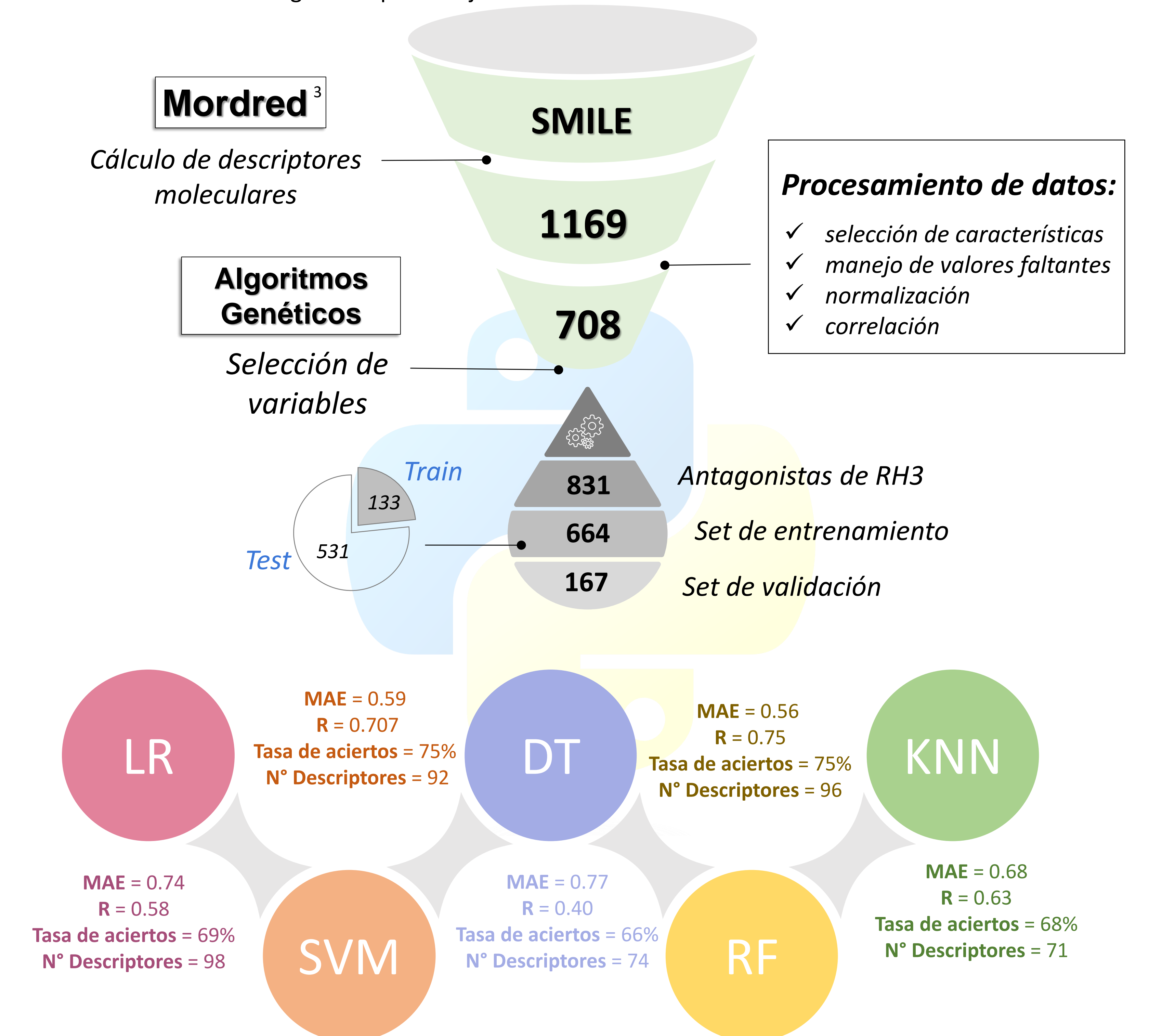


Formato de la base de datos generada

Compound	SMILE	pKi
MB1	<chem>C=CCN1CCN(CC1)CC1Cc2c(O1)ccc(c2)OC</chem>	8.20
MB4	<chem>C=CCN1CCN(CC1)CC1Cc2c(O1)ccc(c2)C(C)(C)C</chem>	7.80
MB3	<chem>COc1ccc2c(c1)CC(O2)CN1CCN(CC1)C</chem>	6.10
MB9	<chem>CN1CCN(CC1)CC1Cc2c(O1)ccc(c2)C(C)(C)C</chem>	6.10

Metodología para la generación de algoritmos predictivos

Mediante el uso de herramientas de Python se obtuvieron descriptores moleculares para cada antagonista de RH3 que fueron empleados en el desarrollo de algoritmos evolutivos en el desarrollo de los modelos evaluando distintas estrategias de aprendizaje autónomo.



Conclusiones

Los resultados preliminares, producto de los primeros estudios realizados utilizando la base de datos generada son bastante promisorios. Muchos son los factores a evaluar para poder mejorar los modelos. Entre las propuestas a desarrollar se puede mencionar la posibilidad de trabajar con otros descriptores moleculares, incluyendo descriptores de mayor dimensionalidad (3D). Realizar el ajuste y optimización de cada uno de los hiperparámetros. Otra posibilidad consiste en desarrollar distintos algoritmos de *machine learning* para cada uno de los grupos de compuestos clasificados.

Referencias

- Rahman, S. N.; McNaught-Flores, D. A.; Huppelschoten, Y.; da Costa Pereira, D.; Christopoulos, A.; Leurs, R.; Langmead, C. J. *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14*, 645–656.
- Medina, V.; Croci, M.; Crescenti, E.; Mohamad, N.; Sanchez-Jiménez, F.; Massari, N.; Nuñez, M.; Cricco, G.; Martin, G.; Bergoc, R.; Rivera, E. *Cancer Biology & Therapy*, **2008**, *7*, 28–35.
- Moriwaki, H.; Tian, Y. S.; Kawashita, N.; Takagi, T. Mordred: A Molecular Descriptor Calculator. *J. Cheminform.* **2018**, *10* (1), 1–14.

Agradecimientos

