

## RESUMEN

En este trabajo se presenta el desarrollo de un modelo computacional basado en las relaciones cuantitativas estructura-propiedad (QSPR) para los índices de retención de diversos contaminantes presentes en alimentos. La propiedad experimental es el tiempo de retención ( $t_R$ ) medido en cromatografía líquida de ultra alto rendimiento/espectrometría de masas de ionización por electrospray cuadrupolo Orbitrap (UHPLC/ESI Q-Orbitrap). El modelo ha sido desarrollado de acuerdo a los cinco principios establecidos por la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD). Se ha realizado una aplicación práctica del modelo para la predicción de los tiempos de retención de 129 residuos de antibióticos, observándose que el mismo es capaz de predecir correctamente la propiedad para 60 compuestos, mientras que el tiempo de retención para los restantes 69 compuestos, al estar fuera del dominio de aplicabilidad, resultan ser una extrapolación del modelo.

## INTRODUCCIÓN

Un pesticida es una sustancia o mezcla de sustancias que tiene como objetivo prevenir, destruir o repeler una plaga; así como reguladores del crecimiento de las plantas y defoliantes. Los pesticidas también se utilizan en la agricultura para controlar infestación de insectos y enfermedades de los cultivos. En algunos casos, los plaguicidas generan residuos, que son las sustancias que pueden permanecer en los alimentos estos residuos pueden incorporarse a la cadena alimentaria. Las técnicas de espectrometría de masas (MS) de cromatografía de gases y líquidos (GC y LC) se aplican ampliamente para la determinación de residuos de pesticidas y/o antibióticos en productos alimenticios. Se ha demostrado la importancia de la cromatografía líquida de ultra alto rendimiento y la espectrometría de masas (MS) de alta resolución (UHPLC / ESI Q-Orbitrap) Orbitrap electrospray cuadrupolo Orbitrap para la determinación de estos residuos en productos alimenticios crudos y procesados. La propiedad experimental es el  $t_R$ , parámetro que mide el tiempo requerido desde la inyección de la muestra en la fase estacionaria hasta la elución del compuesto [1].

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha usado la base de datos Compound DataBase (CDB) compuesta de 845 pesticidas y sus metabolitos identificados en frutas y vegetales. La propiedad experimental es el tiempo de retención medido en cromatografía líquida de ultra alto rendimiento/espectrometría de masas de ionización por electrospray cuadrupolo (UHPLC/ESI Q-Orbitrap), usando la columna de selectividad Hypersil Gold (100 × 2,1 mm y 1,9 μm) acoplada con la columna de protección Accucore aQ (10 × 2,1 mm y 2,6 μm) [1]. La notación lineal de cadena SMILES fue obtenida usando el nodo CIR implementado en KNIME [2]. Posteriormente las estructuras moleculares fueron curadas en el programa alvaMolecule [3] y finalmente la base de datos fue filtrada aplicando diversos criterios (Figura 1).

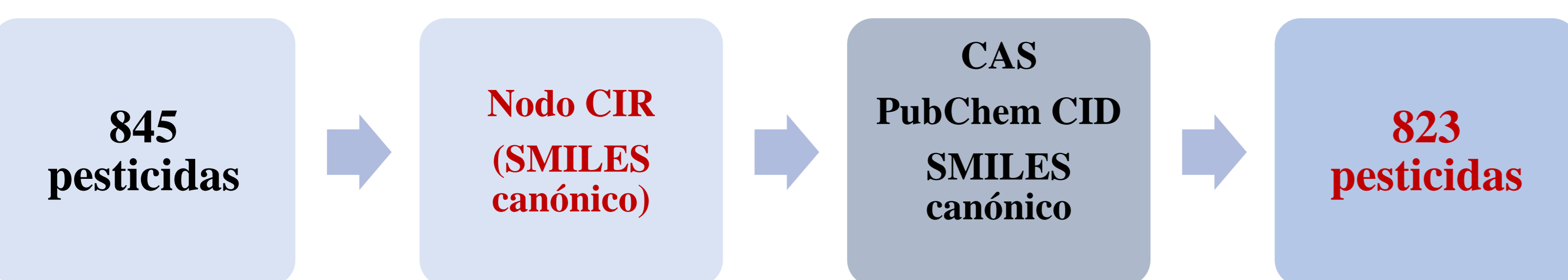


Figura 1. Diagrama de flujo programado en KNIME para el curado de la base de datos de pesticidas

Se calcularon diversos tipos de descriptores moleculares independientes de la conformación en los programas alvaDesc, DataWarrior, PaDEL-Descriptor, RCDK y CORAL. Los descriptores fueron pretratados de acuerdo al esquema presentado en la Figura 2.

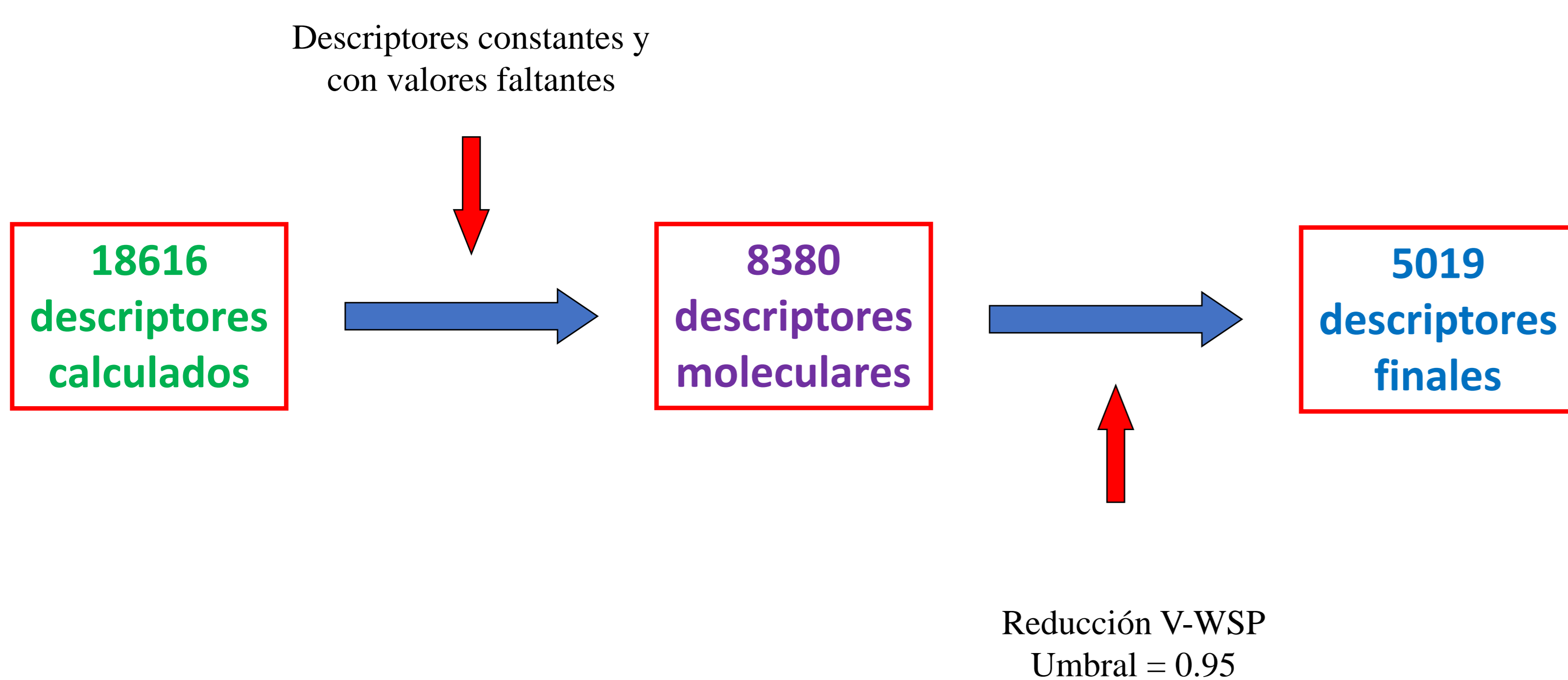


Figura 2. Pretratamiento de la base de datos de descriptores moleculares

La base de datos fue dividida en grupos de calibración, validación y predicción para el desarrollo del modelo computacional con el método de reemplazo [4] para la selección de descriptores (Figura 3).

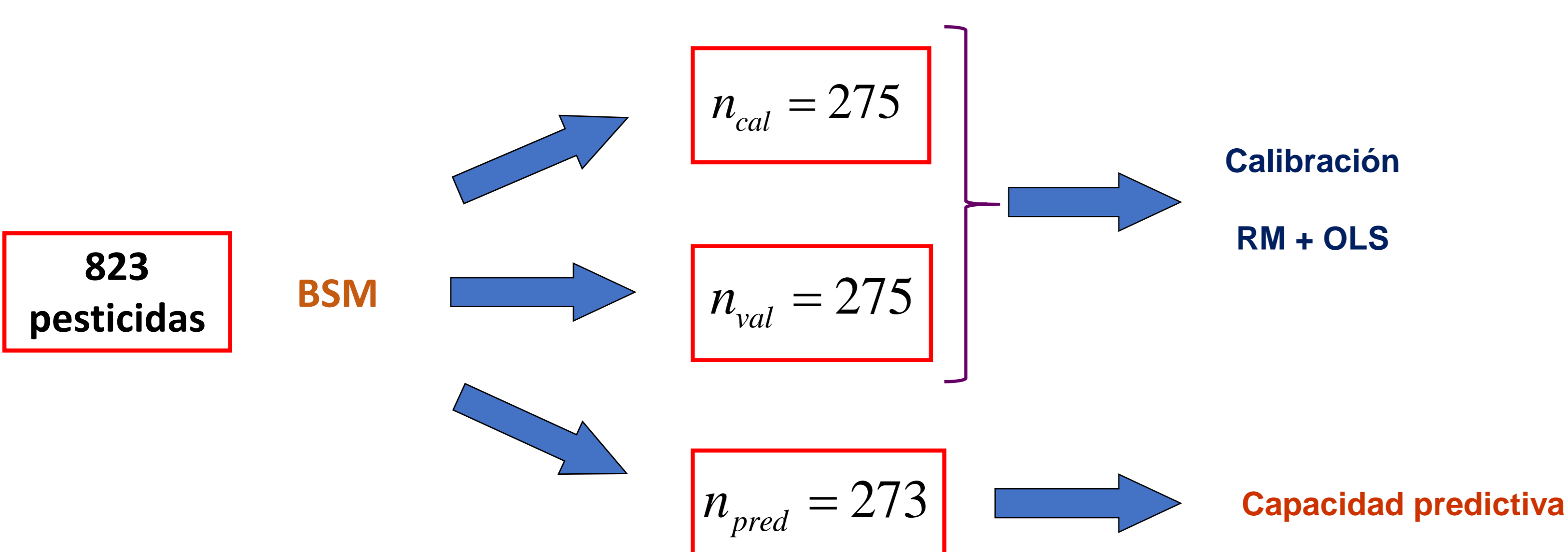


Figura 3. División de la base de datos con el método de subconjuntos balanceados para el desarrollo del modelo computacional

## RESULTADOS

El modelo QSPR consta de 5 descriptores moleculares:

$$t_R = 4.02 - 13.98\text{Eta\_D\_epsiD} + 0.37\text{cLogP} - 1.84\text{Alkyl-Amines} + 0.26\text{MDEN.22} + 0.14\text{DCW}$$

$$n_{\text{train}} = 275, R_{\text{train}}^2 = 0.87, s_{\text{train}} = 0.81$$

$$n_{\text{val}} = 275, R_{\text{val}}^2 = 0.79, s_{\text{val}} = 0.82$$

$$n_{\text{test}} = 273, R_{\text{test}}^2 = 0.74, s_{\text{test}} = 0.85$$

Tabla 1. Descripción de los descriptores independientes de la conformación del modelo QSPR

| Nombre       | Descripción   | Coef. Stand. |
|--------------|---|--------------|
| DCW          | Descriptor flexible DCW   | 0.53         |
| cLogP        | Coefficiente de reparto octanol-agua calculado                                | 0.30         |
| Eta_D_epsiD  | Medida ETA de los átomos donantes de enlaces de hidrógeno                     | 0.21         |
| Alkyl-Amines | número de grupos funcionales amino (R-NH <sub>2</sub> )                       | 0.15         |
| MDEN.22      | Medida del borde de distancia entre todos los átomos de nitrógeno secundarios | 0.12         |

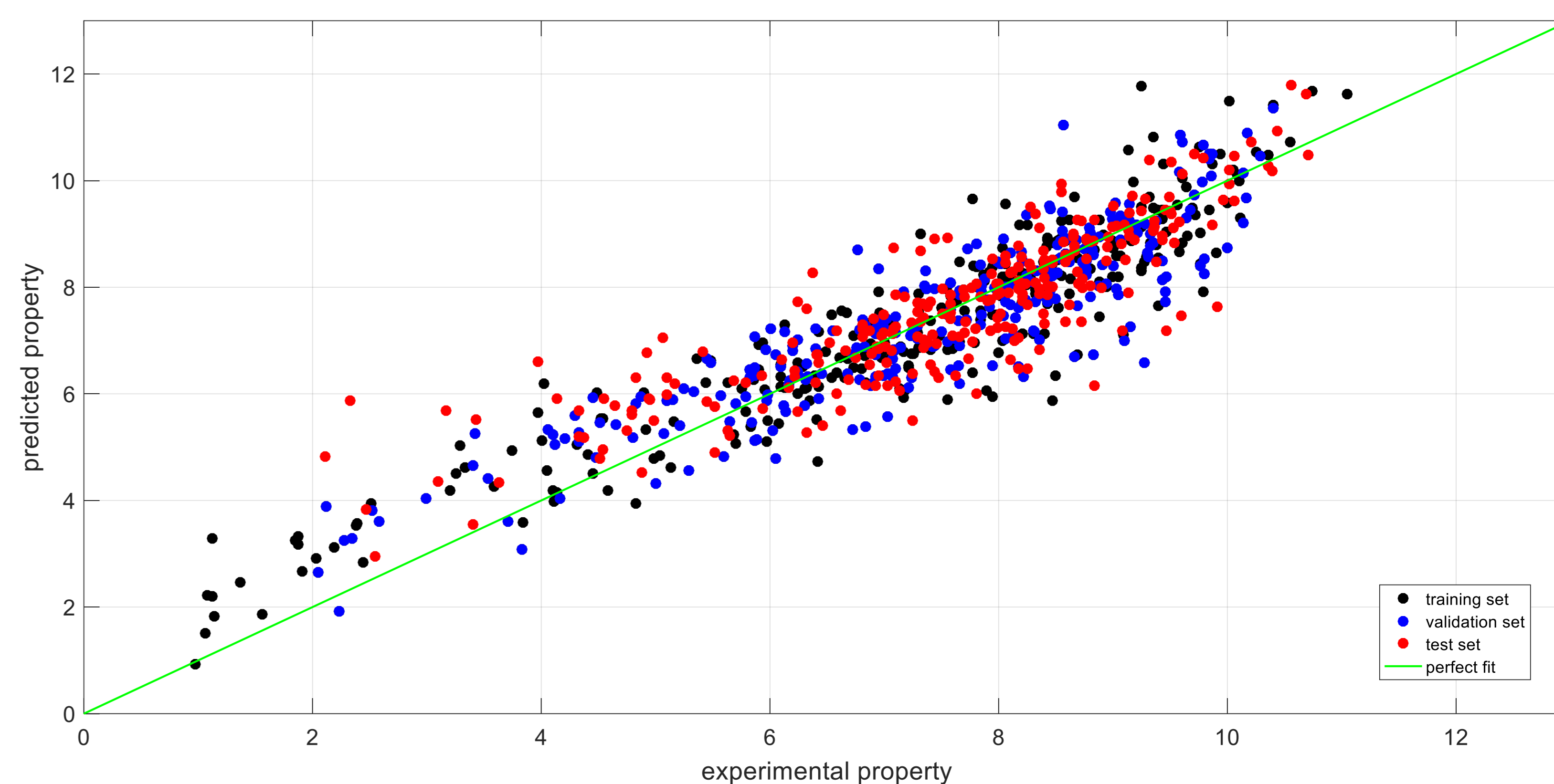


Figura 4. Modelo QSPR: tiempos de retención experimentales vs. predichos

La definición del dominio de aplicabilidad mediante el enfoque del valor de influencia estableció el valor de **0.033** como límite para definir predicciones confiables del modelo.

Finalmente, se ha considerado un conjunto externo de 129 residuos de drogas veterinarias (antibióticos) [5]. El modelo computacional es capaz de predecir correctamente el tiempo de retención para 60 antibióticos, mientras que los restantes 69 compuestos, al estar fuera del dominio de aplicabilidad, resultan ser una extrapolación sustancial del modelo (no confiables).

## CONCLUSIONES

Se desarrolló un modelo *in silico* basado en el enfoque QSPR para los tiempos de retención de 823 pesticidas de la base de datos Compound DataBase (CDB), los cuales fueron identificados en frutas y verduras. El uso de la técnica V-WSP de reducción de variables no supervisada permitió la exclusión de descriptores no informativos y se aplicó el método de reemplazo para encontrar el mejor modelo que permitió predecir apropiadamente el tiempo de retención de 60 antibióticos.

## REFERENCIAS

- [1] Rojas, C., Aranda, J. F., Jaramillo, E. P., Losilla, I., Tripaldi, P., Duchowicz, P. R., & Castro, E. A., *Food Chemistry*, 2021, 128354.
- [2] Berthold, M. R., Cebon, N., Dill, F., Gabriel, T. R., Kötter, T., Meinel, T., Wiswedel, B. (2008). KNIME: The Konstanz information miner. In C. Preisach, H. Burkhardt, L. Schmidt-Thieme, & R. Decker (Eds.). *Data analysis, machine learning and applications* (pp. 319-326). Springer.
- [3] Alvascience. (2021). alvaMolecule (software to view and prepare chemical datasets) version 2.0.6, <https://www.alvascience.com>.
- [4] Duchowicz, P. R., Castro, E. A., Fernández, F. M., & Gonzalez, M. P. (2005). *Chemical Physics Letters*, 412(4-6), 376-380.
- [5] Wang, J., Leung, D., Chow, W., Chang, J., & Wong, J. W., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, 63(41), 9175-9187.