

DISEÑO DE UN SISTEMA DE INFORMACION QSAR PARA SIMULAR LA INTENSIDAD DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ALGUNAS SERIES DE FARMACOS

Fernando Jiménez Muñoz*,
Juan Carlos Ruiz,
Sandra Liliana Silva

RESUMEN

En este trabajo se diseñó y desarrolló la aplicación informática *SIBHA* (Sistema de Información Basado en el modelo de Hansch para el estudio de la relación existente entre la estructura química y la Actividad biológica) la cual, utilizando fármacos que actúan a nivel de sistema nervioso central, permite el cálculo del logaritmo de su coeficiente de reparto octanol/agua [$\text{Log } P$] y la posterior evaluación de su posible actividad biológica mediante simulación utilizando modelos de correlación citados en la literatura especializada; esto convierte la aplicación tanto en una posible alternativa educativa como en un apoyo para la documentación de actividades de investigación en el proceso de diseño racional de fármacos.

* Universidad Nacional de Colombia,
Facultad de Ciencias,
Departamento de Farmacia,
Santa Fe de Bogotá
A.A. No. 14490

SUMMARY

A computer application *SIBHA*, (Information System Based on Hansch's structure Activity relationship model) was designed and developed. This application centered on drugs working at the central nervous system level, allows the simulation and estimate of octanol/water partition coefficient logarithm [$\text{Log } P$] of some drugs and subsequent evaluation of its biological activity by using models reported in the literature, which render it both potential educational alternative and support for documenting research activities in the rational drug design process.

MARCO TEORICO

En el proceso de búsqueda de nuevos fármacos, se han utilizado las más variadas estrategias como parte de un esfuerzo organizado para descubrir formas novedosas para el tratamiento de enfermedades específicas. Esto ha hecho cada vez mas frecuente la investigación sobre la síntesis de series homólogas, la aplicación de modelos de relaciones cuantitativas entre

la estructura química y la actividad biológica, la utilización de procedimientos informáticos para el reconocimiento de patrones etc. (1). Sin embargo, históricamente se ha verificado que sólo una de cada cinco a diez mil entidades químicas investigadas en relación a su actividad, se convierte finalmente en fármaco y en todos los casos, los costos que implica su investigación y desarrollo son muy elevados (2, 3).

Esto ha creado la necesidad de disponer de estrategias que permitan el descubrimiento y/o la selección de moléculas prototipo con una óptima actividad terapéutica y de ésta manera, reducir los costos implicados en el número de compuestos sintetizados y asegurar tanto la especificidad como la selectividad de la acción biológica que puedan presentar. Es precisamente dentro de éstas posibles estrategias, donde los modelos tanto cuantitativos como cualitativos de relación estructura actividad *[QSAR]* y *[SAR]* respectivamente, ocupan un importante lugar dentro de la farmoquímica actual.

La idea de relacionar la estructura química con la respuesta biológica es muy antigua y en este intento, son múltiples las ecuaciones matemáticas que han sido propuestas para incorporar en ellas, las propiedades fisicoquímicas, estructurales y/o cuánticas del fármaco, como parámetros que permiten expresar la actividad que ha sido demostrada en el organismo vivo (4,5,6,7,8,9).

Uno de los modelos de mayor aplicación en el diseño racional de fármacos corresponde al propuesto Fujita y Hansch (10), quienes, apoyados en la ecuación de Hammett (9), incluyeron parámetros hidrofóbicos obtenidos mediante la determinación del coeficiente de reparto que sufre una molécula en el sistema disolvente binario octanol-agua. Este tipo de constante denominada *[Log P]*, permitió posteriormente la deducción del parámetro *[p]*, específico para cada grupo funcional, mediante la siguiente relación :

$$\pi = \text{Log } P_x - \text{Log } P_{H_0} \quad [\text{Ec. 1}]$$

En ella, *[Log P_x]* y *[Log P_{H₀]}*, corresponden a los coeficientes de reparto de la molécula sustituida o sustituir respectivamente y *[π]* a la contribución del sustituyente *[x]* a la lipofilidad de la molécula, cuando el grupo introducido no afectará sus posibilidades de interacción con el disolvente acuoso. Este parámetro ha sido relacionado con la actividad biológica, mediante la expresión:

$$\text{Log } 1/C = -kp + k'p + \sigma\rho + k'' \quad [\text{Ec. 2}]$$

En la cual *C* representa la concentración molar del fármaco, necesaria para presentar la actividad ; *σρ* las constantes de Hammet propias a la molécula en evaluación y *k*, *k'* y *k''* corresponden a constantes específicas de cada sistema. A partir de la anterior ecuación, como un intento para explicar los casos en los cuales se presentan relaciones no lineales entre parámetros, se han derivado modelos matemáticos más específicos de la forma :

$$\text{Log } 1/C = a \text{Log } P - b \text{Log } (\beta P + 1) + c \quad [\text{Ec. 3}]$$

Donde *P* corresponde a la probabilidad que el fármaco llegue a su sitio de acción; *a*, *b* y *c*, identifican los coeficientes de proporcionalidad y *β* al término no lineal obtenido por cálculos iterativos (11,12,13).

Entre los procedimientos *[QSAR]* desarrollados, la aproximación propuesta por Hansch ha sido la más frecuentemente utilizada (14,15,16,17,18). En ella se asume que la potencia de cierta actividad biológica ejercida por una serie de fármacos, se puede representar mediante una función de sus parámetros moleculares y si la relación se construye incluyendo aquellas propiedades fisicoquímicas que exaltan la actividad, entonces se debe esperar que las modificaciones estructurales que favorecen tales propiedades conduzcan hacia compuestos con mayor potencia. Esto justifica los

numerosos intentos para aplicar el modelo al diseño de nuevas moléculas y a la selección de la estructura más efectiva dentro de una serie de fármacos potencialmente útiles (19,20,21,22).

DISEÑO DEL SISTEMA DE INFORMACION SIBHA

La materialización de una estrategia para desarrollar un sistema de información que permita un rápido acceso a los valores de $[\text{Log } P]$ recopilados a partir de la información especializada y que de manera simultánea disponga de rutinas de cómputo para el cálculo del valor $[\text{Log } P]$ para una nueva molécula, se

consolidó en la aplicación **SIBHA** (Sistema de Información Basado en el modelo de Hansch de Relación Estructura Química-Actividad Biológica) la cual integra los parámetros del modelo de Hansch, con la intensidad de la actividad biológica para un conjunto de fármacos representativos.

El programa utiliza como métodos para el cálculo del valor $[\text{Log } P]$, los valores de las constantes del sustituyente $[\pi]$ o las constantes de los fragmentos $[f]$ e incorpora la información proveniente de la literatura especializada para la construcción de los módulos y sus relaciones tal como se ilustra en la Figura 1.

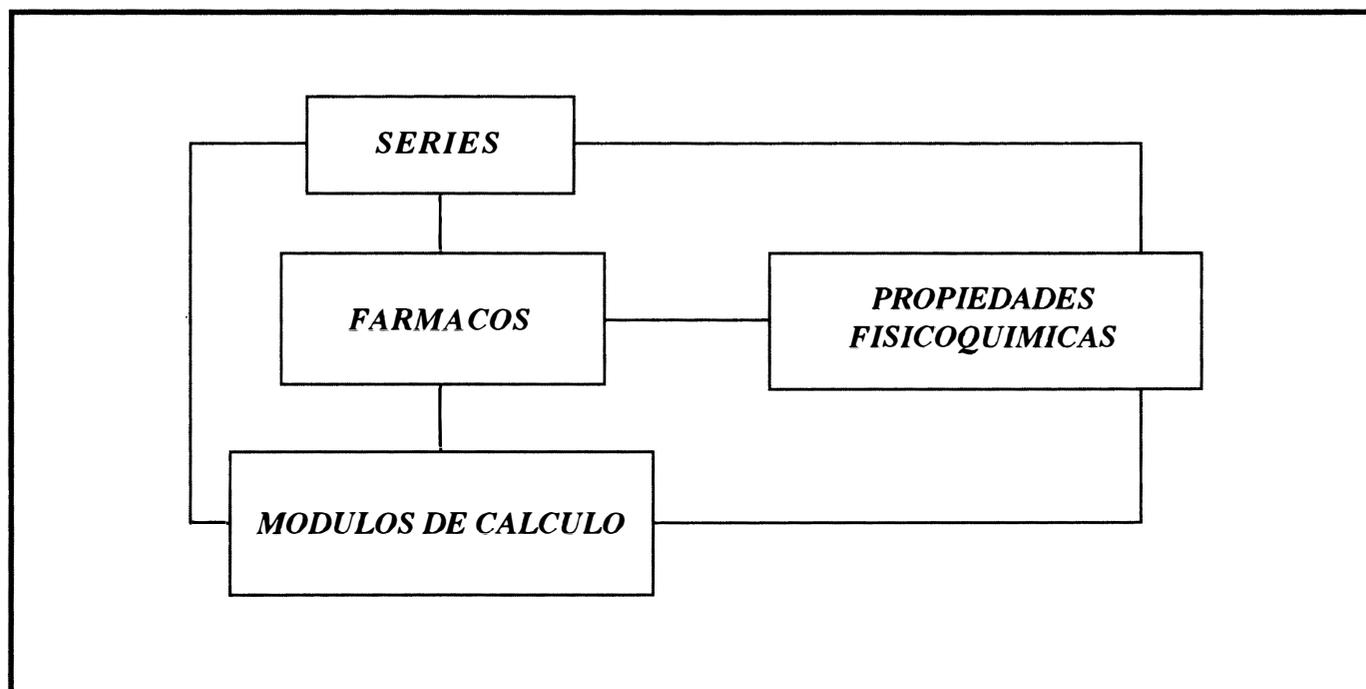


FIGURA 1. Relación de los Núcleos de Información en la Aplicación SIBHA

Los núcleos incorporados corresponden a : El módulo de información sobre constantes fisicoquímicas y de actividad terapéutica, propias a los fármacos de series que actúan sobre el sistema nervioso central ; el módulo de cálculos tanto del logaritmo del coeficiente de reparto octanol-agua [$\text{Log } P$] como de la intensidad de la actividad biológica [$\text{Log } 1/C$] ; el módulo de interfase para encadenar los datos contenidos en el sistema con la presentación en pantalla de los mismos, mediante un ambiente amigable dentro del cual el usuario puede consultar información terapéutica de las series ; constantes físicoquímicas de los fármacos y parámetros farmacocinéticos relacionados con el modelo de Hansch.

CÁLCULO DE [$\text{Log } P$]

En *SIBHA*, la rutina de cálculo mediante el método de los sustituyentes, aprovecha la información proveniente de los estudios experimentales sobre algunas series de fármacos (23,24,25), en las cuales se ha determinado tanto el valor [$\text{Log } P$] como la contribución [π] del núcleo y/o los sustituyentes a la lipofilicidad de una molécula. Estos valores se presentan al usuario en forma de cuadros de lista, de modo que pueda escoger a voluntad el sustituyente a unir a un núcleo y la posición correspondiente dentro de la estructura de la molécula bajo estudio. Las series cuyos núcleos básicos se encuentran incorporados en ésta versión son: barbitúricos, tiomorfolinas, alcoholes acetilénicos, derivados acetilénicos y N,N-diacil ureas.

Si la molécula no contiene alguno de éstos núcleos básicos por pertenecer a una serie diferente (sin importar si actúa o no sobre el sistema nervioso central), o a una serie completamente nueva, el cálculo se hace por el método de los fragmentos. Este procedimiento aprovecha los antecedentes experimentales y/o bibliográficos tanto del valor [π] de los grupos funcionales como el efecto

de los factores de enlace, la existencia de ramificaciones y la presencia de grupos dadores y/o aceptores de electrones, que afectan las propiedades fisicoquímicas de una molécula. (26,27,28)

La única información requerida para el cálculo de un coeficiente de reparto, es la estructura de la molécula. Para suministrarla al computador, el usuario debe responder los interrogantes que le formula el programa según el tipo de molécula bajo estudio y por medio de ésta relación pregunta-respuesta entre usuario y computador, el programa reconstruye dentro de sí, la estructura de la molécula, analiza sus grupos funcionales y con la ayuda de una red de cálculos, ofrece una aproximación del probable valor [$\text{Log } P$] de la entidad química en estudio.

CÁLCULO DE [$\text{Log } 1/C$]

Este módulo asume que el mecanismo por medio del cual ocurre la respuesta biológica, debe involucrar un paso común determinante de la velocidad ; que las moléculas consideradas, pertenecen a series homólogas o son compuestos estructuralmente relacionados y que el sitio activo en el sistema biológico es el mismo para cada compuesto (29). *SIBHA* recibe el valor de [$\text{Log } P$] calculado o un valor que se encuentre en la literatura, lo incorpora en las ecuaciones de regresión lineal para diferentes actividades biológicas de algunas series sobre las que se han hecho estudios previos (30,31) y luego expresa una probable potencia de la actividad biológica de la molécula. La presentación del resultado permite la opción gráfica en la cual se compara [$\text{Log } P$] y [$\text{Log } 1/C$] de las diferentes moléculas contenidas en la base de datos, con los valores propios a la molécula propuesta. La estructura general del sistema de información *SIBHA* se presenta en la Figura 2.

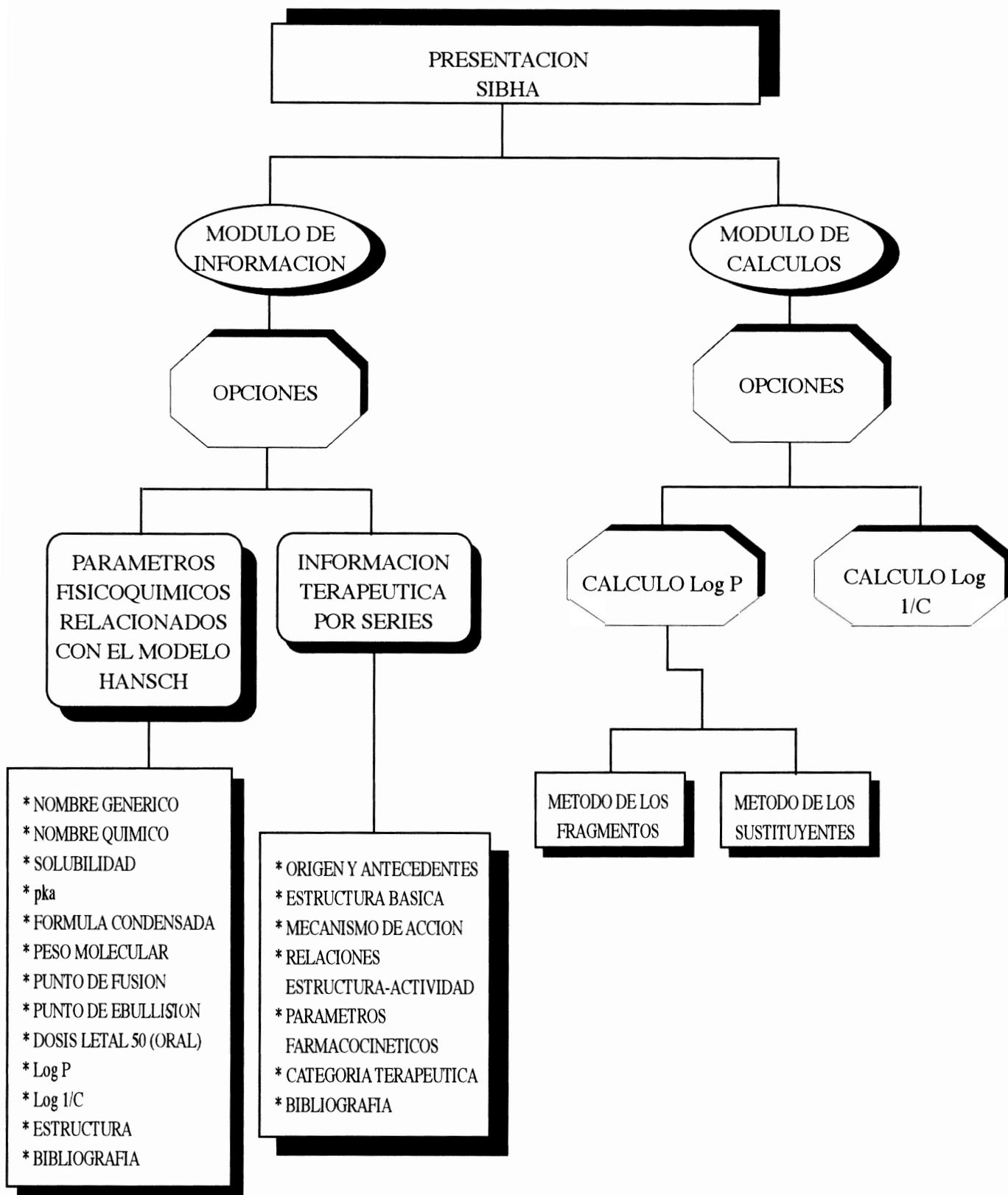


FIGURA 2 Diagrama General del Sistema de Información SIBHA.

Para la construcción del sistema de información SIBHA, se utilizó el programa "MICROSOFT ACCESS™ Versión 2.0 como sistema de administración de bases de datos relacionales para Windows, el cual incluye ACCESS BASIC como lenguaje de programación estructurado (32).

En la representación de las estructuras químicas se utilizó el programa CHEMWINDOW™ Versión 2.1 mientras que los gráficos estadísticos y las figuras fueron elaboradas por medio de MICROSOFT ACCESS versión 2.0 y MICROSOFT EXCEL™ Versión 5.0. Para algunas presentaciones especiales se utilizó el programa MICROSOFT POWERPOINT™ Versión 4.0.

El sistema de información SIBHA se puede utilizar en cualquier computador PC compatible, con los siguientes requisitos mínimos para la utilización óptima del programa:

- Equipo PC compatible provisto de un procesador 80386 SX ó superior.

- Disco duro con espacio suficiente (19 Mb para MS ACCESS™ y 4 Mb para SIBHA).

- Un "mouse" u otro dispositivo señalador compatible.

- Sistema operativo MS-DOS versión 3.1 ó posterior MICROSOFT™ WINDOWS versión 3.1, Windows para trabajo en grupo o el sistema operativo de Windows NT versión 3.1

Para otros detalles específicos dirigirse a los autores.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El prototipo de sistema de información SIBHA puede ser utilizado fácilmente a través de menús de opciones simples por medio de los cuales se tiene acceso a los módulos de información y de cálculos,

constituyendo esto una ventaja debido a que el programa está diseñado para que pueda ser utilizado tanto por usuarios no expertos como por personal especializado en el tema y por tanto no es necesario un elevado nivel de conocimientos en sistemas o programación en computadores para poder utilizar el sistema de información.

La aplicación presenta guías precisas para su utilización y como todo sistema de información interactivo, está acompañada de un conjunto de instrucciones que facilitan al usuario la comprensión del sistema desde aspectos tan básicos como niveles de navegación o desplazamiento, hasta la resolución de problemas con cierto nivel de complejidad.

En la utilización del modo de cálculos es necesario contar con la ayuda del usuario en la introducción de algunos datos numéricos por medio del teclado del microcomputador; este hecho convierte al sistema de información *SIBHA* en una aplicación que exige la participación directa del usuario con el sistema, para obtener con éxito estimaciones o predicciones útiles en nuevas investigaciones.

Al ofrecer diferentes rutas para la reconstrucción de la molécula, la precisión del resultado dependerá de la experiencia previa del usuario, para tomar la decisión respecto al valor [*Log P*] que considere mas representativo.

CONCLUSIONES

SIBHA constituye un prototipo de un sistema de información en el cual se integran los parámetros fisicoquímicos relacionados con el modelo propuesto por Hansch, con la probable actividad biológica de los fármacos, y específicamente permite el cálculo del logaritmo del coeficiente de partición [*Log P*] y la posterior evaluación de la posible actividad biológica de la molécula mediante la utilización de diversos modelos que se encuentran en la literatura especializada.

SIBHA puede ser utilizado para calcular el logaritmo del coeficiente de reparto de diversos tipos de fármacos, utilizando para el efecto, dos estrategias diferentes. Esto facilita la consecución de información sobre parámetros de hidrofobicidad que no han sido determinados experimentalmente y constituye un apoyo en el diseño de nuevas entidades químicas con potencial uso farmacológico, al inferir la potencia de la actividad biológica con base en modelos citados en la literatura especializada.

SIBHA constituye una alternativa pedagógica por cuanto permite la actividad personalizada del estudiante, quien encuentra en el programa un espacio para la experimentación con información, la representación gráfica de prototipos, el análisis de ejemplos teóricos y la conexión fácil y rápida de diferentes estrategias para encontrar el parámetro [Log P] de una molécula de interés.

BIBLIOGRAFIA.

- Perun, J.T; Prospt, C.L. "Computer Aided Drug Design". Marcel and Dekker Inc, New York, p.1,(1989).
- Foye, W." Principles of Medicinal Chemistry ". Chap. 8, Lea & Febiger, Philadelphia , p.855. (1989).
- Mayer, P. P, " Drug Desing ", E.J. Arieris, Vol 9, Academic Press, New York, p 187.(1980).
- Crum-Brown, A. Frazer, T., Roy. Soc. Edinburgh, 25, 151 (1869).
- De Arden, J.C, "QSAR European view-point", In Quantitative Structure activity relationship in Drug Desing. " School of Pharmacy, Liverpool, England Pag. 7-14, (1989).
- Ferguson, J., Proc. R. Soc. London Ser. B., 127, 387 (1939).
- Overton, E., "Studien uber die Narkose", Fischer, p.45, Jena (1907).
- Meyer, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol, 42, 109, (1899).
- Hammett, L.P., "Physical organic chemistry", McGraw-Hill Co., p.115 New York, (1940).
- Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C., J. Am. Chem. Soc., 86, 5175, (1964)
- McFarland, J.W., J. Med, Chem, 13,(6),1192-1195, (1970).
- Kubinyi, H., Arzneim-Forsch Drug Research, 26, 1991, (1976).
- Kubinyi, H., Kehrahn, O. H., Arzneim-Forsch Drug Research, 28, 598, (1978).
- Hansch, C. and Anderson, S.M., J. Med. Chem., 10, 745,(1967).
- Hansch, C., Unger, S.H., J. Med. Chem., 16,(11), 1217-1222,(1973).
- Hansch, C., Bjorkroth, J.P., Leo, A., J. Pharm. Sci. 76, (9), 663-687, (1987)
- Lien, E.J., Hansch, C., Anderson, S.M., J. Med. Chem., 11, 430-441, (1968).
- Lien, E.J., J. Med. Chem. 13,(6), 1189-1191, (1970).
- Hansch, C., Rockwell, S., Jow, P., Leo A., J. Med. Chem., 20, (2), 304, (1977).

21. Topliss, J. , *J. Med. Chem.*, 20, (4), 463-469, (1977).
22. Hansch,C.,Unger,S.H., *J. Med. Chem*,16,(11), 1217-1222,(1973).
23. Currie, D.J., Lough, C.E., Holmes, H.L., *Can. J. Chem.* , 44, 1035-43, (1966).
24. Hansch, C., Leo, A.J., Unger, S.H., et. al., *J. Med. Chem.* 16,1207-16, (1973).
25. Wong, O. ,McKeown, R., *J. Pharm. Sci.*, 77, (11), 926, (1988).
26. Wong, O.,Mckeown, R., *J. Pharm. Sci.*, 77(4), 926, (1988)
27. Hansch, C., *J. Med. Chem*, 11,920-924,(1968).
28. Leo, A.J., Hansch, C., Elkins, D., *Chem. Rev.*, 71, 525-621, (1971).
29. Moreloch, M.M., et al. , *J. Pharm. Sci.* 83, (7), 948-952, (1994).
30. Hansch, C., Dunn, W.J *J. Pharm. Sci.* 61, (1), 127-135,(1972).
31. Cooper,E.R., Berner *J. Pharm. Sci.* 70,(1),57-59, (1981).
32. "MICROSOFT ACCESS™ sistema de administración de bases de datos relacionales para windows Versión 2.0" **Manual del Usuario y Manual de introducción a la Programación.** Microsoft Corporation, USA (1995).