

RELACION ESTRUCTURA QUIMICA ACTIVIDAD BIOLOGICA: UNA REVISION RETROSPECTIVA

Ma. Teresa Reguero R.*
Emiliano Barreto H.*
Fernando Jiménez M.*

La relación que existe entre las características moleculares de un fármaco y su actividad biológica, ha sido tema de un número muy grande de investigaciones teórico-prácticas, que tratan de establecer, a través de técnicas matemáticas y del uso de los sistemas computacionales que se han desarrollado, una correlación directa entre alguno de los parámetros fisicoquímicos del fármaco y su actividad biológica, en una serie homóloga.

La mayoría de los autores se han apoyado en la ecuación [1], propuesta por Crum-Brown y Frazer (1), en la cual A es una medida de la actividad biológica y C es el conjunto de características de la estructura

$$A = f(C) \quad [1]$$

química del fármaco, tratando de establecer casi siempre, a través de primeras aproximaciones, una relación lineal empírica o semiempírica del parámetro que se esté midiendo, con respecto a la actividad biológica. Siguiendo esta línea de pensamiento se ha transformado la ecuación [1] en la siguiente forma:

$$A = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i X_i \quad [2]$$

donde a_0 es una constante de proporcionalidad, X_i son las diferentes propiedades de la estructura molecular y a_i son las contribuciones de cada propiedad a la actividad biológica. Para establecer los coeficientes a_i , que solucionan las ecuaciones simultáneas que se generan al considerar las n propiedades del fármaco que intervienen en la actividad biológica, se han empleado técnicas matemáticas como la regresión lineal simple y múltiple entre otras, las cuales presentan dificultad para su solución a causa de no existir siempre una colinearidad entre los parámetros que se están midiendo.

Es evidente que la correlación de uno o dos parámetros de la estructura química de una molécula con su potencial actividad biológica, es una aproximación muy inexacta, debido a que un modelo matemático que describa en su totalidad la relación cuantitativa "Estructura Actividad" de un fármaco, debe tener en cuenta los n parámetros fisicoquímicos con los cuales es posible describir una molécula, para que presente una actividad biológica específica.

Hasta el momento, la tendencia ha sido la búsqueda de correlaciones entre uno o dos parámetros medibles en el fármaco y la actividad biológica que se manifiesta, centrándose las investigaciones en los modelos de variación de energía libre, de aditividad y de aproximaciones cuánticas.

El modelo lineal es, en sentido matemático, el más sencillo y fácil de utilizar cuando se correlacionan dos variables; por esto, su aplicación se ha convertido en el paso primario de todo procedimiento que intente deducir una relación entre la estructura química y la actividad biológica. El modelo lineal clásico, es el de *energía libre* propuesto por Hammett (2), el cual relaciona las constantes de velocidad de dos reacciones sujetas a las mismas condiciones mediante la expresión:

$$\log k/k_0 = \sigma\rho \quad [3]$$

donde k y k_0 son respectivamente las constantes de velocidad obtenidas para el compuesto sustituido y sin sustituir; σ es la constante que involucra parámetros electrónicos, estéricos y de resonancia del sustituyente y ρ la constante de reacción (39). Tomando como punto de partida la ecuación de Hammett [3] y, considerando que la actividad biológica de un fármaco se debe en esencia a su reactividad química frente a los receptores, los trabajos de investigación se han enfocado al establecimiento de ecuaciones en las cuales se utilizan las constantes de Hammett (σ y ρ) conjuntamente con otros parámetros de tipo estéricos, electrónicos e hidrofóbicos. Dentro de este contexto, Fujita y Hansch (4) han tomado como base la ecuación de Hammett, incluyendo los parámetros hidro-

Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. Apartado Aéreo No. 14490 Bogotá, Colombia. Suramérica.

fóbicos, el principio de Fergusson y las investigaciones realizadas por Meyer y Overton (5-7) y han postulado la siguiente ecuación:

$$\log 1/C = -k\pi + k'\pi + \sigma\rho + k'' \quad [4]$$

En ella se relaciona la concentración molar (C), requerida para obtener una respuesta biológica del fármaco, equivalente a la producida por la misma estructura sin sustituir, con la constante derivada de la diferencia entre los logaritmos de los coeficientes de partición agua/octanol del fármaco sustituido y sin sustituir; la constante de campo σ del sustituyente y la constante de reacción ρ . Esta ecuación es en el fondo una simple relación lineal de energía libre.

Tomando como base los modelos desarrollados por Hansch y colaboradores (8), Mcfarland (9) derivó el siguiente modelo matemático simple, que toma en consideración que el fármaco llega a su sitio de acción después de cruzar un número definido de fases acuoso-lipídicas, que se encuentran en un sistema biológico simple e hipotético, constituido por compartimientos acuosos y lipídicos alternados.

$$\log 1/C = \log P - 2a \log(P+1) + c \quad [5]$$

La ecuación [5] muestra la concentración molar del fármaco C, requerida para obtener una respuesta biológicamente equivalente a la producida por la misma estructura sin sustituir, es función de la probabilidad P, de que el fármaco llegue a su sitio de acción y de las constantes a y c determinadas por correlación de los datos. Kubinyi (10-12), apoyado en la ecuación de Mcfarland, desarrolló el modelo Bi-Lineal, que contempla un sistema de fases acuoso-lipídicas que simulan las del organismo humano. A través de este modelo se resolvieron, de manera más versátil, aquellos casos en los cuales las relaciones no lineales entre los parámetros, no tienen proporcionalidad.

$$\log 1/C = a \log P - b \log(\beta P + 1) + c \quad [6]$$

La ecuación de Kibinyi [6], relaciona la probabilidad P (como en el modelo de Mcfarland), con la concentración del fármaco (C), utilizando los coeficientes lineales a, b y c, calculados por regresión lineal y un término β , no lineal, establecido por un procedimiento de cálculos iterativos, derivados de la aplicación del Teorema de Taylor (11).

El desarrollo de modelos cada vez más versátiles ha continuado, entre estos planteamientos merece la pena mencionar los propuestos por Franke y Kuhne (13), en el cual se relacionan, además de los parámetros hidrofóbicos, la afinidad de la molécula por el receptor. Otro que merece la pena mencionar es el *modelo de equilibrio* propuesto por Hyde (14, 15), basado en un simple equilibrio que involucra la distribución del fármaco y la interacción de este con el receptor. Todas estas propuestas están fundamentadas en el modelo de Hanch, pero lo modifican por la inclu-

sión de parámetros adicionales que aumentan el grado de correlación entre la estructura química y la actividad biológica.

En general los modelos que se han considerado más simples, son los que suponen que la actividad biológica en una serie homóloga de compuestos, es una propiedad aditiva y constante de los sustituyentes, que varía de una serie a otra. Muchos modelos de este tipo han sido propuestos (16), pero el que ha tenido una mayor aceptación es el de Free-Wilson (17). En este modelo se plantea un valor constante para el efecto que proporciona un grupo determinado, sobre la actividad biológica del fármaco y esto se expresa matemáticamente de la siguiente manera:

$$A = \mu + \sum ES_i \quad [7]$$

donde μ es una constante que involucra la contribución del esqueleto básico de la molécula del fármaco a la actividad biológica, y ES_i corresponde al aporte que el sustituyente i hace al efecto total. Este efecto está determinado por la posición que ocupe dicho sustituyente en la estructura básica.

Al efectuar un análisis en conjunto tanto del modelo de energía libre de Hansch como el de aditividad de Free-Wilson, se llega a la conclusión que cada uno presenta algunas ventajas y desventajas con respecto al otro. Es así como el modelo de Hansch tiene limitada su aplicación al análisis de series de estructuras químicas simples y no toma en consideración la manera como afecta, a la actividad biológica, una simple variación en la posición de uno de los grupos sustituyentes en la molécula original. Por otro lado, el modelo de Free-Wilson toma en consideración los anteriores aspectos, pero no prevee la forma como el fármaco interactúa con el organismo, para poder llegar a un receptor específico, relación que si establece el modelo de Hansch. Esto dió como resultado que investigadores como Singer y Purcell (18), Fijita y Ban (19), junto con Camarata y Yau (20), plantearan una compatibilidad matemática entre los dos modelos, lo que permitió llegar a las siguientes ecuaciones:

$$\log 1/C = a \log P - b \log(\beta P + 1) + K_1p + K_2E_s + c \quad [8]$$

$$\log 1/C = ES_i - b \log(\beta P + 1) + c \quad [9]$$

La ecuación 8 es una combinación del modelo Bi-Lineal, con el de Hansch en donde se contempla además de los parámetros ya indicados, la contribución estérica de un determinado grupo funcional a través de los parámetros (Es) de Taft, mientras que la ecuación [9] asocia el modelo Bi-Lineal con el de aditividad de Free-Wilson. Si se utilizan las dos ecuaciones, en las circunstancias adecuadas, proporcionan una herramienta teóricamente justificada que además reúne las ventajas de los dos modelos.

En el desarrollo de modelos matemáticos que relacionen la estructura química con la actividad biológica, se han logrado grandes avances utilizando cálculos basados en modelos cuánticos. Esto se ha impulsado por el hecho de que, la interacción entre un fármaco y el receptor, en su forma más íntima, se reduce a cargas positivas y negativas que se encuentran localizadas en el fármaco y que se distribuyen espacialmente, de manera tal, que pueden modificar, de forma específica, otro conjunto de cargas que estarían situadas en el receptor, para desencadenar la actividad biológica específica.

Los modelos cuánticos se han basado en la teoría del orbital molecular y la conectividad molecular permitiendo establecer, en algunos casos, las características estructurales y de distribución electrónica del esqueleto básico de un fármaco para que este presente una determinada actividad biológica; ello se ha logrado mediante el empleo de programas de computador altamente especializados. Estos modelos proporcionan una respuesta al problema, en la medida que el desarrollo de los sistemas de computación lo permitan, debido a que los cálculos son de tal complejidad y magnitud, que con los sistemas hasta ahora disponibles, se requieren varios días de máquina para lograr algún resultado. Un caso específico de este tipo de modelos lo constituye el propuesto por Fraga (21), en el cual se trata de establecer los determinantes antigénicos de algunas proteínas, mediante el cálculo de los cambios en la conformación espacial de la estructura de la proteína, a medida que ésta se va construyendo aminoácido por aminoácido. Esto trae como consecuencia un elevado número de complejas operaciones matemáticas, que hacen lento el proceso de análisis.

Entre el gran número de estudios efectuados hasta ahora por los químicos teóricos, destacan los realizados por Kier (22) y Pullman y colaboradores (23), en donde se pudieron establecer las características estructurales aproximadas que debe presentar un compuesto para que tenga actividad muscarínica; o los realizados por Nikiforovich y colaboradores (24), que permitieron predecir cuál, entre las conformaciones de menor energía de la encefalina, era biológicamente activa frente al receptor de los opiáceos. Los anteriores ejemplos son apenas muestras puntuales de los numerosos trabajos (25-31), que día a día se publican sobre el tema y que de alguna manera están contribuyendo a la elucidación completa del problema de la relación entre la estructura de un compuesto y su actividad biológica.

Continuando con los intentos por establecer un modelo matemático más coherente y fácil de manejar, con la instrumentación de las computadoras hasta

ahora desarrolladas, y tomando en consideración que los cálculos de tipo cuántico están en un estado de desarrollo incipiente, debido fundamentalmente a sus necesidades computacionales, han tomado auge los modelos que presentan como apoyo el análisis de las relaciones funcionales entre las variables, tanto de tipo electrónico y estérico, como las que tienen que ver con la distribución del fármaco y la forma como este alcanza el teórico receptor.

El modelo MASCA (32,33) (Análisis multivariable de la relación entre la estructura y la actividad) es el más relevante, ya que hace una correlación directa entre los datos obtenidos a través de bioanálisis y las variables en estudio. Este modelo es básicamente un método de optimización que trata de establecer un conjunto de relaciones funcionales que, utilizando las variables en estudio ya mencionadas, describan en su totalidad la forma como un fármaco desencadena una acción específica dentro del organismo humano.

Recientemente, se ha abierto la posibilidad de un nuevo rumbo, encaminado a la medida cuantitativa de la negentropía molecular (medida de la cantidad de información contenida en la estructura de una molécula) (34), la cual puede ser utilizada como un parámetro útil en la comparación de moléculas estructuralmente disímiles que desencadenen respuestas biológicas similares.

Una propuesta alternativa se fundamenta en el desarrollo de un isomorfismo entre la teoría de la información y la relación estructura actividad (35), el cual permite utilizar los conceptos de canal, ruido, redundancia, etc., aplicados a una molécula y emplear los principios cuantitativos de la transmisión de señales a la interpretación de la información codificada en una estructura química y que le confieren la capacidad de desarrollar determinada acción biológica en función del receptor que estimule y que sea a la vez capaz de decodificarla.

Analizando de forma objetiva todo lo reportado acerca de las posibles relaciones cuantitativas entre la estructura y la actividad de un fármaco, es posible concluir, que está todavía por plantearse, un modelo que permita sin ninguna aproximación, llegar a predecir cuál debe ser la estructura química de un fármaco, para que tenga una actividad biológica específica de intensidad y duración definidas y libre de efectos colaterales; que utilice parámetros esenciales de una estructura y no emplee propiedades derivadas de los mismos y que considere la estructura molecular como una codificación energética de información, la cual puede ser almacenada, transportada y decodificada por interacción con un receptor.

BIBLIOGRAFIA

1. CRUM-BROW, A. FRAZER, T., *Roy Soc. Edinburgh*, 25, 151 (1869).
2. HAMMETT, L.P., "Physical Organic Chemistry", McGraw Hill Co., p. 115 New York (1940).
3. HAMMETT, L.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 96 (1937).
4. HANSCH, C., FUJITA, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1616 (1964).
5. MEYER, H., *Arch. Exp. Pathol, Pharmacol*, 42, 109 (1899).
6. OVERTO, E., *Z. Physiol. Chem*, 22, 189 (1897).
7. OVERTON, E., "Studien uber die Narkose", Fischer, p. 45, Jena (1907).
8. PENNISTON, J.T., BECKETT, L., BENTLEY, D.L., HANSCH, C., *Mol. Pharmacol.*, 5 333 (1969).
9. McFARLAND, J.W., *J. Med. Chem*, 13, 1192 (1970).
10. KUBINYI, H., *Arzneim-Forsch Drug Research*, 26, 1991 (1976).
11. KUBINYI, H., KEHRAHN, O.H., *Arzneim-Forsch Drug Research*, 28, 598 (1978).
12. KUBINYI, H., *J. Med. Chem.*, 20, 625 (1977).
13. FRANKE, R., KUHNE, R., *EUR. J. Med. Chem-Chim Therap*, 13, 399 (1978).
14. HYDE, R.M., *Chem. Ind*, 859 (1977).
15. HYDE, R.M., *J. Med. Chem.*, 18, 231 (1975).
16. REDL, G., CRAMER III, R.O., BERKOFF, C.E., *Chem. Soc. Rev.*, 3, 273 (1974).
17. FREE, S.M., WILSON, J.W., *J. Med. Chem.*, 7, 395 (1964).
18. SINGER, J.A., PURCELL, W.P., *J. Med. Chem.*, 10, 1000 (1967).
19. FUJITA, T., BAN, T., *J. Med. Chem.*, 14, 148 (1971).
20. CAMMARATA, A., YAU, S.J., *J. Med. Chem.*, 13, 93 (1970).
21. FRAGA, S., SINGH, B. COGHLAN, B., *J. Mol. Struct. Theochem.*, No. 120, 213 (1985).
22. KIER, L.B., *J. Pharm. Sci.*, 59, 112 (1970).
23. PULLMAN, B., COURRIERE, P., COUBEILS, J.L., *Mol. Pharmacol.*, 7, 397 (1971).
24. NIKIFOROVICH, G. V., *J. Mol. Struct. Theochem.*, No. 134, 325 (1986).
25. LLOYD, E., ANDREWS, P.R., *J. Med. Chem.*, 29, 453 (1986).
26. GRASSY, G., BONNAFOUS, M., LOU-SEAU, P., ADAM, Y., *Trends. Pharmacol. Sci*, 18, 167 (1985).
27. CORY, M., BENTHEY, J., *J. Mol. Graphics.*, 2, 39 (1984).
28. MARTIN Y.C., *Drug. Inf. J.*, 18, 95 (1984).
29. KARFUNKEL, H.R., *Match.*, 15; 227 (1984).
30. LOBANOWSKI, J., MOTOC, I. NAYLOR, C.B., MAYER, O., *Quant. Struct. Act. Reat.*, 5, 138 (1986).
31. DARVAS, F., *Pharmacochem. Libr.*, 10, 37 (1987).
32. MAGER, P.P., MAGER, H., *Sci. Pharm.*, 48, 2 (1980).
33. MAGER, P.P., *QSAR. Des. Bioac. Comp.*, 379 (1984).
34. GOMBARD, V.K., WADHWA, L., *Arzneim. Forsch*, 32, 715 (1982).
35. JIMENEZ, F., REGUERO, M.T., *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.*, 18, No. 5, 22(1988).