

BASE DE DATOS SOBRE COMPUUESTOS ANTIBACTERIANOS. DISEÑO Y UTILIDAD

M. V. Díaz, N. Rivero, B. Llorente y R. S. Martínez.

Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y 21, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 25 de febrero de 1994.

RESUMEN. Se diseñó una base de datos sobre compuestos antibacterianos con las relaciones QUINODAT y CEFDAT correspondientes a quinolonas y cefalosporinas respectivamente. Se empleó el sistema gestor de bases de datos SQL-Pascal que posee un lenguaje de preguntas para la búsqueda de información química y biológica sobre cada compuesto, que entre otras considera: fórmula global, peso molecular, índice del compuesto en el Chemical Abstracts (CAS), valores de concentración mínima inhibitoria para tres tipos de bacterias, etcétera. La sintaxis de este lenguaje permite un modo de acceso a la información mucho más completo y cómodo para usuarios no expertos. La base de datos constituye una herramienta útil en la búsqueda de información para especialistas dedicados al diseño y obtención de nuevos medicamentos antibacterianos.

INTRODUCCION

El descubrimiento y desarrollo de un nuevo medicamento constituye por lo general, un proceso complicado y costoso, sujeto a regulaciones legales y controles de calidad muy estrictos.

Hoy día, se emplean numerosos métodos para obtener modelos moleculares con diferentes propiedades físico-químicas responsables de los efectos que son desencadenados por la acción de un medicamento. Con estos modelos es posible trabajar en el diseño racional de nuevos compuestos. Este tipo de diseño genera menor cantidad de compuestos a sintetizar que cuando se trabaja con el procedimiento tradicional de "ensayo y error", economizando en tiempo y costo el proceso de obtención de un nuevo medicamento.

Las técnicas avanzadas de computación constituyen una herramienta muy útil para el diseño racional de fármacos (Fig.1) ya que facilitan la solución de los numerosos problemas que implica la búsqueda, localización, recuperación y almacenamiento de la información (propiedades, datos biológicos, datos espectroscópicos, etc.) correspondiente a cada compuesto.¹

Para el almacenamiento y recuperación de la información que interesa, se utilizan bases de datos que posibilitan visualizar simultáneamente las estructuras químicas de los compuestos correspondientes y sus datos asociados.

Actualmente, existen potentes bases de datos de este tipo desarrolladas por poderosas compañías e instituciones, principalmente en los Estados Unidos.¹ Los altos costos de adquisición o acceso a estas bases (en el caso de AQUIRE (EEUU) cuesta \$65 USD la hora de conexión¹) y la necesidad de disponer de computadoras cada vez más potentes para realizar los procesos involucrados, se suman a todas las limitaciones impuestas a países en vías de desarrollo, como Cuba, para aprovechar tales oportunidades.

Por esta razón, los autores se propusieron diseñar una base de datos con información sobre compuestos de interés

ABSTRACT. A Database on antibacterial compounds with QUINODAT and CEFDAT equivalent to quinolones and cephalosporines was respectively designed. The generating system of database SQL-Pascal has a question language for the search of chemical and biological information of each compound such as global formula, molecular weight, Chemical Abstract index for a compound (CAS), values of minimum inhibitory concentration for three kinds of bacteria, among others. The syntax of this language allows a way of access to a much more complete information and a new comfortable way for non-expert users. The database constitutes a useful tool on information search for specialists dedicated to design and obtain new antibacterial drugs.

farmacéutico que facilitara la búsqueda de información cuantitativa relacionada con la actividad biológica para estudios de estructura-actividad y orientara a los especialistas en el diseño de compuestos desconocidos o no existentes en la base o en el empleo de nuevos grupos funcionales.

MATERIALES Y METODOS

Los compuestos antibacterianos de interés farmacéutico seleccionados fueron las quinolonas y cefalosporinas. Esto respondió a la necesidad de obtener nuevas drogas de este tipo como solución al problema de la resistencia bacteriana y de estudiar los mecanismos de acción de estos fármacos.

Las quinolonas son compuestos antibacterianos obtenidos por síntesis química. El primer análogo de esta clase usado clínicamente fue el ácido nalidíxico² (1962). En la década del setenta, comenzaron a aparecer quinolonas con mayor actividad biológica caracterizadas por la presencia de uno o más átomos de flúor en su estructura.³

Las cefalosporinas son compuestos β -lactámicos semisintéticos. Aproximadamente, una cuarta parte de las compañías que emplean en sus investigaciones la metodología del diseño molecular asistido por computadoras, la aplican a estos compuestos y sólo cerca de la mitad de ellas, ha publicado algunos de sus resultados.⁴

La base de datos refiere la actividad biológica en valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) para bacterias que son representativas de los grupos a los que pertenecen y que por tanto, son más conocidas. Para las quinolonas se seleccionaron el *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* como representantes de las Gram-positivas, Gram-negativas y enterobacterias respectivamente. Para las cefalosporinas, se consideró además, la *Klebsiella pneumoniae* de las Gram-negativas, puesto que se reporta con frecuencia una actividad bastante efectiva de dichos compuestos sobre esta bacteria.

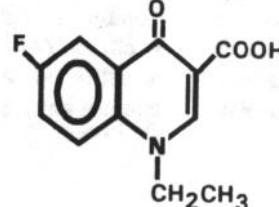
TECNICAS DE DISEÑO

Modelación molecular.
Estudios de estructura-actividad.

TECNICAS PARA EL MANEJO DE LA INFORMACION

Ficheros de compuestos y datos biológicos.

Nueva estructura química.



Diseño de síntesis.

Laboratorio de escalado de síntesis.

Ficheros de posibles reacciones químicas.

Pruebas biológicas.

Datos biológicos.

Diseño de síntesis.

Desarrollo

Ficheros de posibles reacciones químicas.

Fig. 1. Esquema del desarrollo de una nueva droga mediante técnicas de computación.

La información recopilada y organizada proviene de las revistas siguientes:

Quinolonas

Journal of Medicinal Chemistry (1986, 1989, 1990, 1991, 1992 y 1993)

Chemical Pharmaceutical Bulletin (1989 y 1990)

Journal of Heterocyclic Chemistry (1989 y 1991)

Clinical Microbiology Reviews (1989)

Pharmazie (Review) (1991)

Cefalosporinas

Scand. Journal Infect. Dis., suppl. (1986)

Drugs (1986)

Pharmaceutisch Weekblad (1987)

Medicina (1986)

Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1986, 1987, 1988 y 1992)

La Presse Medicale (1986)

Properties of Antibiotics and Chemot. Agents (1990)

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1986 y 1990)

Journal of Antibiotics (1976, 1984, 1988 y 1990)

Diagn. Microbiol. Infect. Dis. (1991)

Journal Formosan. Med. Assoc. (1988)

Drugs Exptl. Clin. Res. (1989)

Chemotherapy (1988)

La base de datos fue confeccionada con el lenguaje SQL-Pascal (Systems Query Languages) que presenta como ventaja principal su similitud con el lenguaje natural, lo que facilita la interacción de un usuario no experto con la base de datos. Posee un medio ambiente altamente interactivo y ofrece una gran variedad de tipos de datos, así como procedimientos y funciones para realizar las diferentes aplicaciones.

Requisitos de instalación

Computadora del tipo IBM AT o compatible.

Velocidad de procesamiento 12 MHz.

Memoria de acceso aleatorio 1 MB.

Pantalla EGA.

RESULTADOS Y DISCUSION

Estructura de la base de datos

La base de datos tiene dos modos de trabajo: inserción y recuperación. El primero es controlado por un administrador con claves para el acceso a la información y permite actualizar información, así como recuperarla a través de un sistema de preguntas (**QUERIES**) con una sintaxis determinada. Con el segundo sólo es posible recuperar información desde la base. La interacción usuario-base de datos, se realiza por medio de mensajes en idioma inglés.

La base contiene dos relaciones (sub-bases) llamadas QUINODAT y CEFIDAT correspondientes a quinolonas y cefalosporinas respectivamente. En estas relaciones a cada compuesto se le asigna un registro con los campos siguientes: *Name, CAS, Formula, Molecular Weight, Synonyms, Activities, Tests, Abstracts, Topological Indices Values and Graphic*.

Los campos *Name, CAS, Formula* y *Molecular Weight* son de naturaleza simple. *Synonyms, Activities* y *Tests* son de estructura de conjunto. En ellos, se almacenan los diferentes nombres con que se conoce el compuesto en cuestión (*Synonyms*), el tipo de actividad reportada (*Activities*) y la CMI para los diferentes microorganismos (*Tests*). Este último, también ofrece información sobre los años, volúmenes y páginas correspondientes a las revistas en que aparecen los datos de carácter biológico de interés.

El campo **Abstracts** tiene la estructura de texto y almacenamiento de forma general, toda la información que pueda resultar de interés sobre el compuesto, por ejemplo: fase de desarrollo en que se encuentra como medicamento, pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas realizadas, nombre químico, etcétera.

El campo Topological /índices **Values** muestra los índices topológicos calculados para el compuesto, que pueden ser los de conectividad molecular y valencia para distintos subgrafos y órdenes.^{5,8}

Para garantizar la integridad de la información en la base de datos, se tomó el campo **CAS** como único y no nulo. Esto

significa que no pueden existir dos compuestos con el mismo **CAS**, además, debe llenarse obligatoriamente este campo. En aquellos casos en que el compuesto en cuestión no esté reportado en el Chemical Abstracts, este campo se llena con el número que corresponda al registro respectivo dentro de la base.

Para obtener la representación gráfica bidimensional de los compuestos (estructura 2D), se emplea el editor **Riga**.⁹ El nombre del fichero creado por este editor, está registrado en el campo **Graphic**. En pantalla, se visualiza simultáneamente, la estructura 2D del compuesto y la información que se encuentra en cada campo (Fig. 2).

QUINODATA U.01 Query Mode		Record 14
NAME: CIPROFLOXACIN		
CAS-RN: 8572 I-33-I		
FORMULA: C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃		
MOLECULAR WEIGHT: 33 1.347		
SYNONYMS: BAY-0-9867 BAY-Q-3939 CIFLOX		
ACTIVITIES: ANTI BACTERIAL		
ABSTRACTS: AUTONAME: -CICLOPROPYL-6-FLUORD-4-OXO-7-PIPERAZIN-1-YL-1,4,DIHIDROQUINOLINE CARBOXYLIC ACID ANTIBACTERIAL ACTIVITY AGAINST GRA-		
TESTS: MICs (µg/mL) S. AU SMITH A9537 0.13 E. CO AI 5 119 0.03 P. AE A9843 0.13 REF. PHARMA MIC50/90 (µg/mL) 0.5/I.O E. CO 0.02/0.03 P. AE 0.12/0.5 REF. CLIN. MICROBIOL. REU, I MICs (µg/L) S. AU 0.78 E. CO 0. IP. AE 0.39 REF. PHARMAZIE 46 (1991), H. 10,687-700 MICs (µg/L) S. AU 209 P 0.2 E. CO NIHJ JC-2 0.024 P. AE ATCC 10145 0.2 REF. CHEM. P		
Help Next Back Go row Bottom Find Indices Queries Zoom quit		

Fig. 2. Muestra de la estructura de un registro de la base de datos sobre compuestos antibacterianos y datos asociados.

Para manipular la información en el modo recuperación, se ofrece un menú de opciones, tales como: **Help**, **Next**, **Back**, **Find**, **Queries**, **Zoom**, entre otras (Fig. 2).

La opción **Find** permite realizar búsquedas sencillas, especificando información en sólo uno de los campos siguientes: **Name**, **CAS**, o **Molecular Weight**.

La búsqueda informativa combinando dos o más campos, se puede realizar con la opción **Queries**. En las formulaciones de las preguntas y pueden ser empleadas las expresiones lógicas AND, OR y NOT. Si se desea buscar, por ejemplo, el volumen de una revista que se guarda junto con los datos de CMI en el campo **TESTS** se escribiría: TESTS LIKE

LIKE '%VOL.35%'. En la sintaxis del sistema de preguntas, una expresión del tipo: '%BCD%' significa que se quiere localizar un compuesto que tenga en algún campo la subcadena BCD.

También pueden hacerse solicitudes combinadas, por ejemplo: FORMULA LIKE '%C9%' OR FORMULA LIKE '%C8%' AND TESTS LIKE '%1992%' AND NAME LIKE '%OXA%' AND NOT TESTS LIKE '%1993%'. Esto significa que se solicitan todos los compuestos que tengan 9 u 8 átomos de carbono en su fórmula global, que dentro del campo Tests la información de las revistas corresponda a 1992 y no a 1993 y que además, tengan la subcadena 'OXA' en su nombre químico. Ejemplo: enoxacín, fleroxacín, norfloxacín, ciprofloxacín, etcétera.

Para los campos cuya información no aparezca completa en pantalla por ser muy extensa, está implementado en el menú principal la opción **Zoom**, que posibilita visualizar toda la que esté registrada en el que sea seleccionado.

El sistema da la posibilidad de imprimir el registro con toda la información sobre el compuesto de interés (Fig. 2).

Hasta el momento, la sub-base de quinolonas cuenta con información sobre 624 compuestos y la de cefalosporinas sobre 98.

El empleo del lenguaje SQL-Pascal en la implementación de la base de datos, permite almacenar cuantiosos volúmenes de información a un bajo costo de memoria, pequeño tiempo de cómputo y con un buen nivel de seguridad.

CONCLUSIONES

Se desarrolló una base de datos con información sobre quinolonas y cefalosporinas antibacterianas, la que fue

diseñada de manera sencilla para garantizar su fácil manipulación por usuarios no expertos. La posesión de esta base facilita la búsqueda, localización y recuperación de información cuantitativa relacionada con la actividad biológica para estudios de estructura-actividad y orienta el diseño de otros compuestos antibacterianos diferentes a los registrados en ella, así como el empleo de nuevos sustituyentes durante ese proceso de diseño.

Aunque en ella, no se dispone aún de toda la información concerniente a las quinolonas y cefalosporinas sintetizadas en el mundo, es ya, un valioso recurso informativo al alcance de los especialistas interesados que puede contribuir a su orientación inicial de forma rápida, fácil y sobre todo racional desde el punto de vista económico.

BIBLIOGRAFIA

1. Choplin F. en Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4, Hansch C., Sammes P.G., Taylor J.B. and Ramsden C.A. (Ed.), Pergamon Press, Oxford, 33-58, 1990.
2. Wolfson J.S. and Hooper D.C. **Clinical Microbiology Reviews**, **2**, 378, 1989.
3. Zhang M.Q. and Haemers A. **Pharmazie**, **46**, 687, 1991.
4. Boyd D.B. en Frontiers of Antibiotic Research, Takeda Science Foundation, Tokio, 339-356, 1987.
5. Randic M. **J. Am. Chem. Soc.**, **97**, 6609, 1975.
6. Kier L.B. and Hall L.H. **J. Pharmaceutical Sci.**, **65**, 1806, 1976.
7. Kier L.B. and Hall L.H. **J. Pharmaceutical Sci.**, **72**, 1170, 1983.
8. Llorente B., Ontivero E., Carrasco R. y Coroas R. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **22**, 34, 1991.
9. Rosembli A. Editor de Estructuras Riga. Instituto de Química Orgánica de Riga, Letonia, 1991.