

REVISION BIBLIOGRAFICA

EL DISEÑO DE DROGAS CON AYUDA DE LA COMPUTACION (I)

B. La Serna

Dirección de Neurociencias, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 26 de enero de 1987

Recibido: 30 de junio de 1987

ABSTRACT. Modern methods of drug design include the establishment of the relation between the structure of the molecule of the drug, the structure and spatial arrangement of the receptors and biological activity. In this paper a general notion is given about systems for the graphical representation of molecules and about descriptors of molecular shape. A brief review is done on the contributions of quantum chemistry and the study of the electronic properties of molecules for drug design.

RESUMEN. Los métodos modernos de diseño de drogas incluyen entre sus elementos fundamentales el establecimiento de la relación existente entre la estructura química de la molécula de la droga, la estructura y disposición espacial de su receptor y la actividad biológica. En este trabajo se exponen consideraciones sobre los sistemas para la representación gráfica de moléculas por computación. Se describen algunas características generales de los descriptores de formas moleculares. Se da un breve resumen de los aportes de la química cuántica y de la utilidad del estudio de las propiedades electrónicas de las moléculas para el diseño de drogas.

INTRODUCCION

Durante muchos años la búsqueda de cada nueva droga ha sido un largo proceso de tanteo. En el mejor de los casos se partía de una estructura química de actividad conocida y se probaba el efecto de la introducción de diversos cambios estructurales (adición de sustituyentes, apertura de ciclos, etc.), por no hablar de prolongados "screenings" de plantas en busca de principios con actividad biológica. En su momento, esos procedimientos permitieron realizar valiosos descubrimientos y formar un arsenal de sustancias con eficacia terapéutica. Se creó y precisó el concepto de receptor y se dieron los primeros pasos para el establecimiento de la relación existente entre la estructura química de la droga, la estructura y disposición espacial de su receptor y su actividad biológica.

La solución de este problema cardinal de la farmacología es la llave para la predicción de drogas eficientes con una seguridad razonable y con la celeridad que la salud de la población mundial requiere. Para la ejecución de estas tareas el desarrollo alcanzado en la actualidad por las técnicas de computación está dando un aporte decisivo. El presente trabajo trata de dar una visión muy somera de este campo.

El primer eslabón: la representación gráfica de las moléculas

Una vez que los métodos químico-físicos de análisis (cromatografía, espectrometría de masas, RMN, IR, UV, etc.) han permitido la determinación de la estructura molecular de un principio activo, el paso siguiente es representar esa estructura de un modo que permita la rápida y cómoda determinación de distancias entre átomos y grupos, la ejecución de rotaciones internas y con respecto a otras moléculas que pueden representar receptores y, desde luego, la introducción de cambios de todo tipo para crear estructuras nuevas e investigar sus propiedades previsibles con ayuda de la computación.

Lo primero es disponer de un sistema eficaz de dibujo. Comúnmente se dispone de un programa de dibujo tridimensional. El proceso se facilita con una tableta gráfica, después de cuyo uso se pasa a un programa de mecánica molecular, tal como el de Lenard-Jones¹ para hallar las conformaciones que tienen una energía molecular por debajo de un límite determinado ("minimización"). Una vía conveniente, suele ser, confeccionar una biblioteca de fragmentos moleculares que se almacenan en memoria después de haber realizado la "minimización" en cada uno de ellos. Esto facilita la construcción, aun cuando es necesario realizar después el proceso anterior en la molécula completa para obtener un resultado más confiable. En una primera aproximación se puede trabajar sólo con los parámetros fundamentales: longitudes de enlace (LE), ángulos de enlace (AE) y fuerzas de van der Waals (FVW). Al principio uno de los métodos de "minimización" más empleados, era el Simplex.² Actualmente, se han desarrollado otros métodos de optimización para ecuaciones y sistemas de ecuaciones no lineales.^{3,4} Entre ellos pueden mencionarse los métodos de gradientes en varias dimensiones y especialmente, el método Fletcher-Fowell.⁵

Para un uso más general, se puede emplear una base de datos de fragmentos, de modo que cualquier estructura se construya reuniéndolos. Un buen procedimiento es añadir sucesivamente módulos que ejecuten distintas funciones. Por ejemplo, se puede comenzar por un programa de dibujo que haga el esqueleto básico y continuar con un algoritmo que añada los átomos de hidrógeno. Otros programas pueden guardar la información en ficheros e imprimirla en impresores gráficos. Como en toda programación, el carácter modular otorga flexibilidad al sistema y facilita las modificaciones.⁶

El programa de dibujo debe incluir la lectura de los parámetros moleculares, la construcción de una escala, la representación en el "display" de más de una molécula (para modelar la interacción droga-receptor), la rotación de una molécula completa o de parte de ella (rotación interna) alrededor de un enlace sencillo.

Algunas operaciones sencillas pueden realizarse con maquetas mecánicas del tipo de los modelos Dreiding y otros similares. El empleo de la computación da la posibilidad de medir más exactamente distancias interatómicas, operar con las coordenadas modificadas por rotación, hallar conformaciones preferenciales y considerar el efecto de variaciones en los ángulos y distancias de enlace.⁷ Se puede concentrar la atención en partes de una macromolécula mediante el "zoom" a lo largo de una pirámide de visión.⁸

Descriptores de formas moleculares

Para realizar la descripción de una molécula a los fines del diseño de drogas hay que considerar dos factores principales.

El primero es la determinación de las conformaciones más estables. La conformación es la disposición de los átomos en el espacio. Para una molécula dada ésta depende de las rotaciones internas. El análisis conformacional se realiza mediante la aplicación de las fórmulas de Hill^{9,10} (aproximación sencilla), la teoría de orbitales moleculares¹¹ o por los métodos de la mecánica molecular.¹² En los últimos años, se ha trabajado intensamente en la elaboración y aplicación de métodos y programas para la evaluación de interacciones intra e intermoleculares que incluyen la determinación de conformaciones con energía mínima.¹³⁻¹⁵

Entre los descriptores empleados para el estudio de las relaciones cuantitativas estructura-actividad se tiene el volumen de yuxtaposición entre pares de moléculas.

Considérese a modo de ejemplo dos moléculas *i* y *j* de la forma:

$$(F_{1,i} - F_{2,i}) \text{ y } (F_{1,j} - F_{2,j})$$

tales que los fragmentos $F_{1,i}$ y $F_{1,j}$ tienen el mismo número de átomos y pueden ser superpuestos totalmente mediante la combinación de una traslación *T* y una rotación *R*. Suponiendo que los otros dos fragmentos $F_{2,i}$ y $F_{2,j}$ no pueden superponerse mediante esas operaciones, ya que el número o los tipos de átomos en ambos fragmentos son diferentes y que $F_{2,i}$ contiene n_i átomos que se distinguen con el subíndice *k*. Como medida de las dimensiones de cada átomo *i,k* se puede usar su radio de van der Waals $R_{i,k}$.

El volumen de yuxtaposición entre el átomo *i,k* y el átomo *j,l* de las partes no coincidentes de las dos moléculas comparadas (en su estructura y en su actividad) puede representarse por la intersección de sus volúmenes de van der Waals:

$$v_0(i,k) = v_{i,k} \cap v_{j,l}$$

donde *l* es el átomo para el cual la distancia interatómica

$$s_{k,l} = [(x_{i,k} - x_{j,l})^2 + (y_{i,k} - y_{j,l})^2 + (z_{i,k} - z_{j,l})^2]^{1/2}$$

es mínima.

El volumen total de yuxtaposición es:

$$v_0(i,j) = \sum_{k=1}^{n_i} \sum_{l=1}^{n_j} (v_{i,k} \cap v_{j,l})$$

donde *l* indica que *l* contribuye a $s_{k,l}$ para cada valor de *k*.

El volumen calculado por esta fórmula es mayor que el comparado por los fragmentos *i* y *j*, ya que la fórmula no tiene en cuenta la posibilidad de yuxtaposición de tres o más átomos. Puesto que la forma explícita de $v_0(i,k)$ para:

$$|R_{i,k} - R_{j,l}| < s_{k,l} < |R_{i,k} + R_{j,l}|$$

es:

$$v_{i,k} \cap v_{j,l} = (1/3) [2R_{i,k}^3 + 2R_{j,l}^3 + s_{k,l}^3] - [R_{i,k}^2 X + (s_{k,l} - X)(R_{j,l}^2 + s_{k,l} X)]$$

las relaciones cuantitativas entre una propiedad observada y la forma molecular pueden no expresarse bien a través de una dependencia cúbica, como la que se obtiene por la fórmula para $v(i,k)$. Por eso, algunos autores proponen funciones de otro tipo, como:

$$S_0(i,j) = [v_0(i,j)]^{2/3} \text{ y } L_0(i,j) = [v_0(i,j)]^{2/3}$$

Los descriptores de formas moleculares son del tipo que pudiera llamarse de pareja o de par que caracterizan relaciones entre dos moléculas. No se puede establecer una relación directa entre

ellos y la actividad. No obstante, se les puede incluir en un sistema de regresión lineal múltiple entre las características moleculares y la actividad. Para ello, se tiene en cuenta el siguiente postulado: la actividad, *A*, es una función de las propiedades moleculares, π_i .

Como corolario de ese postulado puede afirmarse que la diferencia en actividad (ΔA) entre dos moléculas, es una función de las diferencias entre los valores de cada propiedad molecular ($\Delta \pi_i$):

$$\Delta A = f(\Delta \pi_1, \Delta \pi_2, \dots, \Delta \pi_n)$$

Aportes de la Química Cuántica

La química cuántica puede contribuir fundamentalmente en dos aspectos:¹⁷ el cálculo de la energía en dependencia de la forma molecular (que da información sobre la estabilidad de conformeros y tautómeros) e información electrónica derivada de la función de onda del sistema.

El análisis conformacional se facilita si hay pocas variables geométricas que determinen las conformaciones posibles. Esta situación se da en el caso de la mayoría de los neurotransmisores, para los cuales la conformación está dada por dos ángulos de torsión, τ_1 y τ_2 .

La información que aporta el análisis conformacional suele darse en tres tipos de gráficos: la energía como función de un ángulo de torsión dado, la energía como función de dos de tales ángulos (gráfico tridimensional) y los llamados mapas de población asociada, que reflejan el grado de flexibilidad de la molécula mediante el sombreado de la región del espacio conformacional en que se encuentra el 99 % de las moléculas a la temperatura del cuerpo humano (37 °C).

En otros casos en que hay más de dos ángulos críticos es difícil satisfacer simultáneamente todos los criterios. Son útiles los llamados diagramas de Venn que muestran, tomando como coordenadas parejas de ángulos de torsión, las zonas de interacción de los mapas de población asociada para el caso de dos o más moléculas análogas. En otras variantes, se han superpuesto distintas propiedades de una misma molécula.

Todos estos estudios señalan las condiciones necesarias, pero no suficientes, para que una molécula se una a un receptor, tomando en cuenta sólo las posiciones de los núcleos atómicos. Sin embargo, es fundamental la computación de la energía en dependencia de esas posiciones. Para ello, se puede emplear la mecánica cuántica, tanto en la variante de cálculos de ab initio (cálculo de todas las integrales involucradas), como mediante el uso de métodos semi-empíricos de aproximación (con ahorro y pérdida de exactitud). También se pueden usar los métodos totalmente empíricos de la llamada mecánica molecular que se basa en potenciales átomo-átomo y torsionales "parametrizados". Estos métodos son muy confiables si se dispone de todos los parámetros para un tipo de molécula dado.

Propiedades electrónicas

El comportamiento de una molécula de una droga ante su receptor depende de interacciones electrónicas entre ambos. El cálculo de las densidades electrónicas se basa en el hecho que son proporcionales al valor del cuadrado de la función de onda electrónica (ψ) en un punto dado del espacio. Con ese cálculo, se hacen diagramas de contorno limitados por una densidad electrónica dada, que son muy útiles para comparar las posibilidades de interacción de diversas moléculas con un receptor dado.¹⁸ También se puede juzgar sobre las características electrónicas del receptor a partir de los diagramas de contorno para varios ligandos conocidos. Los límites de densidad para cada diagrama se determinan a partir del estudio de las energías de interacción entre pares de moléculas.

Otra variante frecuentemente usada consiste en calcular el potencial electrostático molecular, que es igual a la energía de interacción entre un protón aislado y la molécula. Esa energía también se representa como un diagrama de contorno que puede resultar un indicador mejor que los de densidad electrónica. También puede calcularse el campo de potencial electrostático. Este se considera un buen indicador para valorar las interacciones dipolares, mientras que el potencial electrostático lo es para juzgar sobre la interacción

entre una molécula y diversos iones.¹⁸ En estos casos el cálculo de orbitales moleculares permite hallar esos parámetros con gran facilidad, además de posibilitar la determinación de la contribución de cada orbital molecular. Esto puede ser importante si se desea comprobar si una molécula se une a su receptor por donación de densidad electrónica de un fragmento específico. Los cálculos dan la densidad electrónica y la energía de enlace para cada orbital molecular.

Después que se posee toda esa información, es importante su representación gráfica clara. Lo más común es representar cada átomo por una esfera maciza con el radio correspondiente para dar la sensación de volumen. La superficie de las esferas se colorea de acuerdo con un código asignado a cada propiedad (p.e., potencial electrostático).

Si se desea estudiar la relación entre la actividad y la densidad electrónica en un enlace determinado, puede realizarse la integración de la densidad en el volumen de una esfera centrada en la mitad del enlace. En cada caso concreto hay que definir el radio más conveniente.

En este tipo de trabajo con frecuencia se usa el concepto de "bloisosterism". Este existe entre dos moléculas cuando una de ellas se obtiene a partir de la otra por sustitución parcial de alguno de sus grupos por otro que posee una distribución electrónica similar. Se ha propuesto¹⁹ una fórmula para la comparación de las densidades electrónicas de dos moléculas que permite establecer un índice de similaridad que va desde 0 (ausencia de similaridad) hasta 1 (moléculas idénticas).

En aquellos casos en que se conoce la estructura del receptor, particularmente cuando éste es una enzima, se puede intentar hacer cálculos mecánico-cuánticos de la interacción ligando-receptor. Puesto que actualmente es imposible incluir en tales cálculos todos los átomos de una enzima y no se puede aspirar a la exactitud considerando sólo, unos pocos átomos, se han propuesto²⁰ métodos para tener en cuenta hasta varios cientos de ellos. Se sustituye cada átomo por su carga positiva o negativa parcial. Esas cargas se determinan previamente en péptidos que se toman como

modelos. Con semejante método se han calculado variaciones de entalpías y energía libres de asociación en distintos sistemas.²¹ No se ha logrado incluir en la mayoría de estos cálculos los efectos de la solvatación y las contribuciones entrópicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Hassal C.H., Krohn A., Moody C.J. and Thomas W.A. *Febs Letters*, 147, 175, 1982.
2. Nelder J.A. and Mead R. *Computer J.*, 7, 308, 1965.
3. Luthe R., Olivera A. y Schutz F. *Métodos numéricos*, 61-97; 339-343, Ed. Limusa, México, 1984.
4. Wait R. *The numerical solution of algebraic equations*, 70-75, Ed. J. Wiley and Sons, Chichester, England, 1979.
5. Whittle P. *Optimization under constraints*, 192-209, Ed. J. Wiley and Sons, Chichester, England, 1978.
6. Vinter G. *Chemistry in Britain*, 21, 1, 1985.
7. Hopfinger J. *Pharm. Int.* 5, 224, 1984.
8. Langridge R., Ferrin T.E., Kuntz I.D. and Connolly M.L. *Science* 211, 561, 1981.
9. Hill E. *J. Chem. Phys.*, 16, 399, 1948.
10. Allenger D. *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 337, 1969.
11. Richards W.G. and Cooper D.I. *Ab Initio Molecular Orbital Calculations for Chemists*, 2nd. ed., 20-95, Oxford Univ. Press, Oxford, 1983.
12. Boyd D.B. and Lipkowitz K.B. *J. Chem. Educ.*, 59, 269, 1982.
13. Fraga S. *J. Computational Chem.*, 3, 329, 1982.
14. Coghlan B. and Fraga S. *Computer Physics Communications* 36, 391, 1985.
15. Sordo J.A. and Fraga S. *J. Computational Chem.*, 7, 55, 1986.
16. Hopfinger A.J. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7 196, 1980.
17. Richards W.G. *Endeavour*, New Series, 8, 172, 1984.
18. Pullman B. *J. Biomolec. Struct. and Dynamics*, 1, 773, 1983.
19. Carbo R., Leyda L. and Arnau M. *Int. J. Quantum Chem.*, 17, 1 185, 1980.
20. Hayes D.M. and Kollman P. *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 3 335, 1976.
21. Blaney J.M., Weiner P.K., Dearing A. and Kollman P.H. *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6 424, 1982.

CONFERENCIA NACIONAL DE ATEROSCLEROSIS

(Continuación de la página 32)

Inscripción

Los interesados en participar en estas actividades se podrán inscribir como ponentes u observadores. Ambos casos serán considerados como delegados.

El costo de la inscripción para los delegados cubanos es la siguiente:

Antes del 2 de octubre	\$30,00
Del 2 de octubre al 3 de noviembre	\$40,00
Después del 3 de noviembre	\$50,00

Los extranjeros interesados deberán abonar \$ 60 U.S.

Es requisito que el pago se efectúe en el momento o antes de la entrega del resumen del trabajo en el caso de aquellos que deseen participar como ponentes.

Pago de la inscripción

El pago de la inscripción se podrá realizar en efectivo directamente en el CNIC o por giro postal, adjuntando en cada caso la solicitud de inscripción.

Idiomas oficiales

Los idiomas oficiales serán el Español y el Inglés.

Acreditación y entrega de credenciales

La recepción de los delegados al evento y la entrega de la documentación correspondiente, se hará en el Buró de Acreditación en la sede de la Conferencia, a partir del 6 de diciembre entre las 09:00 y las 17:00 horas.

CORRESPONDENCIA

C.Dr. Julián Rodríguez Rodríguez
Conferencia Nacional de Aterosclerosis
Centro Nacional de Investigaciones Científicas
Ave. 25 y calle 158, Cubanacán, Playa
Apartado Postal 6990
FAX 21-9446
Teléfono 21-8066 Télex 51-1582 CNIC CU
Ciudad de La Habana, Cuba