



**Universidad Michoacana de San
Nicolás de Hidalgo**



**Facultad de
Químico Farmacobiología**

**“Implementación de un estudio QSAR a través de
programación matemática usando formulaciones
disyuntivas y resolviéndolas a través de técnicas de
optimización mixta entera lineal (MILP)”**

Tesis profesional

**Que para obtener el título de:
Químico Farmacobiólogo**

Presenta: Jonahtan Lira Chávez

**Asesor de tesis:
D.C. Luis Chacón García**

Morelia, Michoacán Febrero 2011

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

LISTA DE COMPUESTOS

1. INTRODUCCION.....	2
1.1 HISTORIA.....	2
1.2 AGENTE ETIOLÓGICO	3
1.3 CICLO BIOLÓGICO.....	4
1.4 PROBLEMA DE SALUD.....	5
1.5 MEDICAMENTOS.....	6
1.5.1 ANTIMONIALES PENTAVALENTES.....	6
1.5.2 PENTAMIDINA.....	8
1.5.3 PIRAZOLOPIRIMIDINAS.....	9
1.5.4 ANFOTERICINA B	10
1.5.5 IMIDAZOLES.....	11
1.5.6 INTERFERÓN.....	12
1.5.7 AMINOCLUCÓSIDOS.....	12
1.6 BUSQUEDA DE NUEVOS FARMACOS (ESTRATEGIAS EN GRAL.).....	12
1.6.1 MEJORA DE FÁRMACOS YA EXISTENTES.....	13
1.6.2 EXAMEN SISTEMÁTICO DE GRUPOS DE COMPUESTOS.....	14
1.6.3 EXPLOTACIÓN DE INFORMACIÓN BIOLÓGICA.....	15
1.6.4 APROXIMACIONES RACIONALES.....	16
1.7 QSAR.....	18
2. OBJETIVOS.....	21
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21
4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	32
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	33
5.1 MODELADO MOLECULAR.....	33
5.2 OBTENCIÓN DEL MODELO.....	35
6. BIBLIOGRAFIA.....	40

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1: Ciclo Biológico de la leishmania sp.....	5
Figura 2: Tioglicolato sódico de antimonio.....	7
Figura 3: Estibogluconato.....	7
Figura 4: Antimoniato de N-metilglucamina.....	7
Figura 5: Estructura química de la pentamidina.....	9
Figura 6: Alopurinol.....	9
Figura 7: Anfotericina B.....	11
Figura 8: Estructura química del Imidazol.....	11
Figura 9: Núcleo de la penicilina.....	13
Figura 10: Clorpromazina.....	14
Figura 11: Imipramina.....	14
Figura 12: Programación Lineal.....	22
Figura 13: Método Branch and Bound	23
Figura 14: Relación de $\log(1/IC_{50})_{Exp}$ contra $\log(1/IC_{50})_{Exp}$ Modelo 1.....	25
Figura 15: Relación de $\log(1/IC_{50})_{Exp}$ contra $\log(1/IC_{50})_{Exp}$ Modelo 2.....	26
Figura 16: Relación de $\log(1/IC_{50})_{Exp}$ contra $\log(1/IC_{50})_{Exp}$ Modelo 3.....	28
Figura 17: Método.....	34
Figura 18: Familias de descriptores manejadas por DRAGON.....	34
Figura 19: Guardar Descriptores.....	35
Figura 20: Ingreso de Datos.....	36
Figura 21: Ajuste de Parámetros.....	37
Figura 22: Búsqueda del Descriptor.....	38
Figura 23: Constante y Coeficiente.....	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Datos Modelo 1.....24

Tabla 2: Datos Modelo 2.....26

Tabla 3: Relacion entre Descriptores Modelo 2.....27

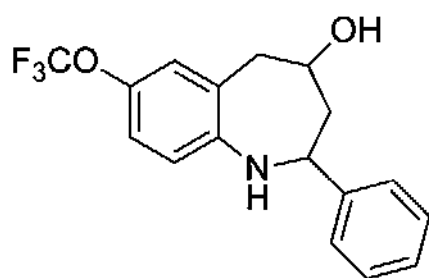
Tabla 4: Datos Modelo 3.....28

Tabla 5: Relacion entre Descriptores Modelo 3.....29

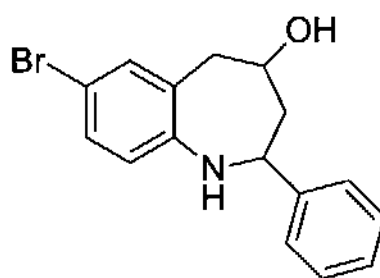
Tabla 6: Validación Interna.....30

Tabla 7: Suma de Residuos.....30

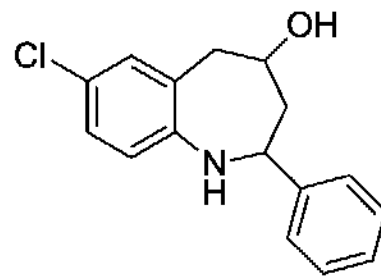
LISTA DE COMPUESTOS



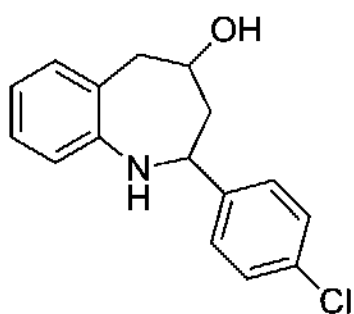
1



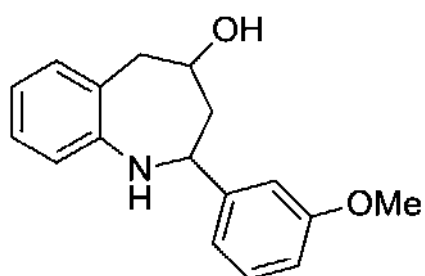
2



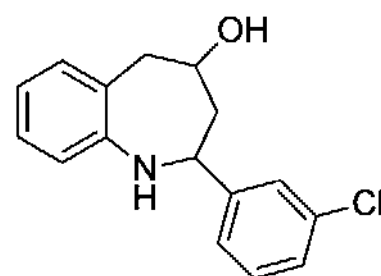
3



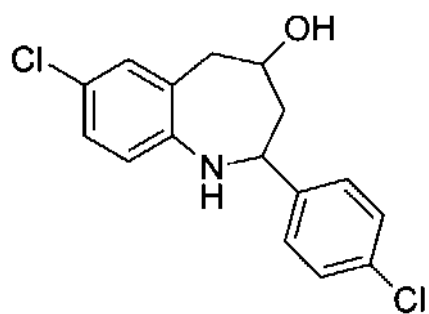
4



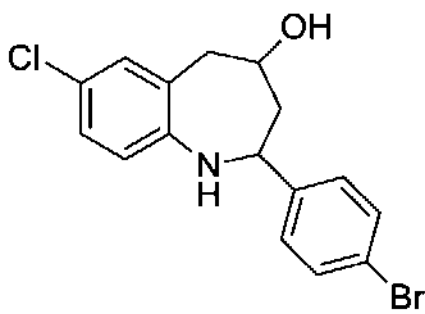
5



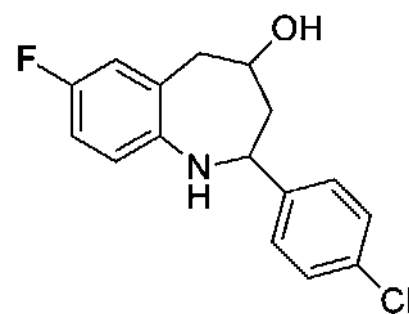
6



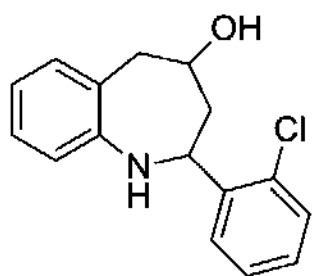
7



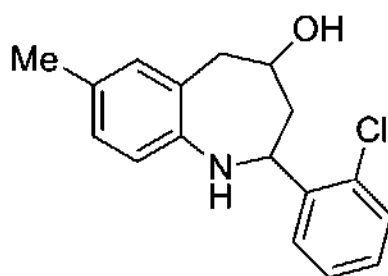
8



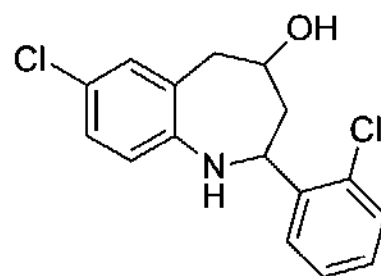
9



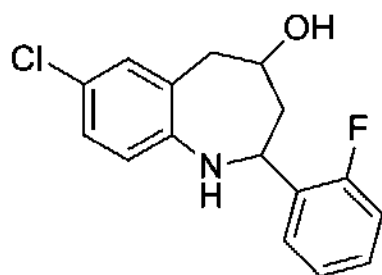
10



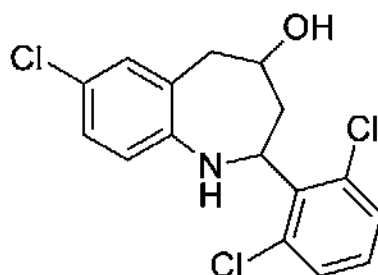
11



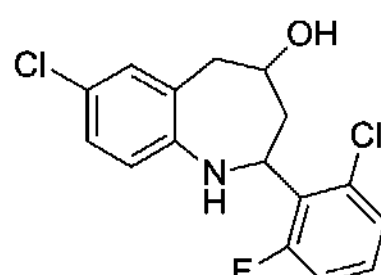
12



13



14



15

El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección del D.C. Luis Chacón García.

Con apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH(proyecto 2.18).

1. INTRODUCCION

1.1 HISTORIA

A pesar de que el conocimiento de la leishmaniasis cutánea se remonta a cientos de años atrás, no fue hasta 1756 que Alexander Russell se hizo una de las primeras descripciones clínicas por tras examinar a un paciente turco. La enfermedad fue conocida comúnmente como "*Aleppo boil*" la cual fue descrita originalmente de la siguiente manera: "Después de cicatrizar, deja una fea huella, que permanece el resto de la vida, y durante muchos meses tiene un color lívido. Cuando no están irritadas, rara vez causan dolor."

Por sus condiciones de vida, afecta mayoritariamente personas con rezago económico y sanitario muchos de ellos niños indígenas, y generalmente las lesiones aparecen en la cara, aunque también llegan a aparecer en sus extremidades. En los viajeros a zonas susceptibles, suele aparecer meses después de su llegada a un área endémica, pero en raras ocasiones afectan a la misma persona más de una vez. De hecho, en textos Incas de los siglos XV y XVI, y durante la colonización española, se menciona el riesgo que corren los trabajadores agrícolas de temporada que regresaban de los Andes con úlceras en la piel que, en la época, fueron atribuidas a la enfermedad del "valle" o "Enfermedad Andina".

Más tarde por las desfiguraciones consecuentes de la nariz y la boca se conoció como "lepra blanca" debido a su gran parecido con las lesiones causadas por la lepra. En el viejo mundo, los médicos indios aplican el término kala-azar (fiebre negra) a una antigua enfermedad que se definiría más adelante como leishmaniasis visceral. En 1901, Leishman identificó ciertos organismos en el frotis del bazo de un paciente que había muerto a causa de la fiebre "*dum-dum*" (en ese momento "*dum-dum*", era una localidad cercana a Calcuta). Estos organismos se consideraban tripanosomas, pero en 1903 el Capitán Donovan los describió como microorganismos novedosos. El vínculo entre estos organismos y el "kala azar" se descubrió finalmente por el Mayor Ross, quien los nombró *Leishmania donovani*. El género *Leishmania* había sido descubierto.¹

1.2 AGENTE ETIOLÓGICO

La leishmaniasis constituye un espectro de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoflagelados del género *Leishmania*, protozoo intracelular obligado del humano y otros mamíferos, que produce lesiones a nivel cutáneo, visceral y mucocutáneo.²⁻³

El género de leishmaniasis se encuentra dividido en dos subgéneros: *Leishmania* (*Leishmania*) y *Leishmania* (*Viannia*), de acuerdo al sitio de desarrollo de los parásitos en el intestino medio o anterior y en el intestino posterior medio respectivamente en los flebótomos o lutzomyias transmisoras y las especies y subespecies se agrupan dentro de complejos: *L. (L.) mexicana*, *L. (V.) braziliensis* y *L. (L.) donovani*.²

Leishmania es un protozoo localizado en macrófagos y células dendríticas (células de Langerhans en la piel). Se presentan bajo dos formas diferentes:

Una, promastigota (metacíclico), que es móvil y flagelada, comúnmente encontrada en el vector perteneciente al género *Lutzomyia* en América y *Phlebotomus* en el Viejo Mundo, donde se multiplica hasta ser inoculada.²⁻³

Y la otra, amastigota, la forma replicativa, redondo u oval, intracelular, reside y se multiplica en fagolisosomas dentro de fagocitos mononucleares de los hospederos, aunque se ha documentado la presencia de amastigotes en neutrófilos y fibroblastos en lesiones de piel.²

1.3 CICLO BIOLÓGICO

Todas las leishmanias presentan un ciclo de vida similar. Se pueden producir diferentes ciclos: Uno, principalmente silvestre, en el que la leishmania circula entre los reservorios naturales, y mantiene el ciclo con la participación de los vectores (Flebotomos del genero ***Lutzomyia*** en América y ***Phlebotomus*** en el Viejo Mundo) propios de la zona endémica. En un segundo ciclo, los vectores infectados pueden atacar al hombre y a los animales domésticos o peridomésticos.³

El parásito completa su ciclo biológico usando dos huéspedes: un vector y un vertebrado; como se mencionó, se presenta bajo dos formas diferentes, una promastigota y la otra amastigota⁵. El ciclo empieza cuando los promastigotes metacíclicos, (formas extracelulares), una vez en la probóscide del vector, son introducidos en la piel de un hospedero vertebrado durante la ingesta de sangre. Los parásitos son fagocitados en la piel por macrófagos. Aunque muchos promastigotes son destruidos por los leucocitos polimorfonucleares, unos pocos se transforman en amastigotes en las células del sistema reticuloendotelial; en los fagolisosomas (vacuola parasitófora), pierden el flagelo y se transforman en amastigotes, multiplicandose por división binaria. Las células infectadas se rompen finalmente y los amastigotes se diseminan, de acuerdo a factores del parásito y del hospedero, entre otros, hacia diferentes tejidos. Cuando los vectores libres de infección se alimentan de individuos infectados, ingieren las células con amastigotes que sufren cambios bioquímicos y morfológicos en el intestino medio del insecto dentro de las siguientes 24 a 48 horas, se multiplican y finalmente migran a la probóscide como promastigotes metacíclicos, altamente infectantes².

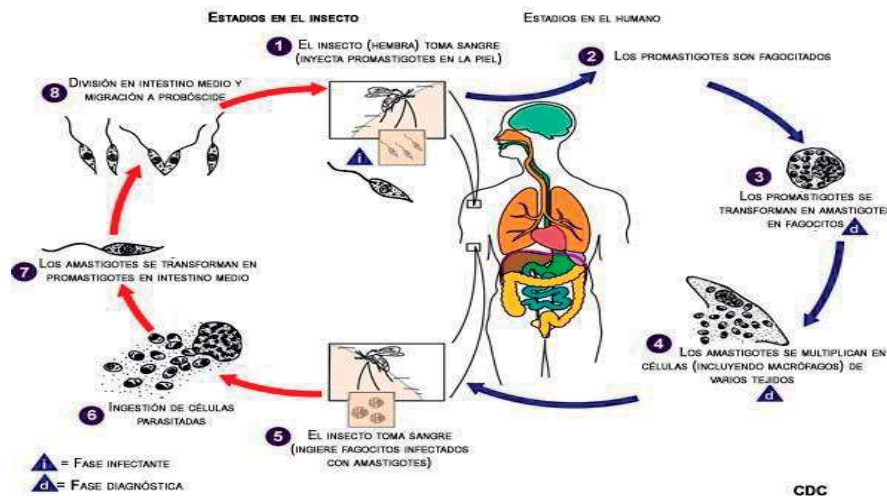


Figura 1: Ciclo Biológico de la leishmania sp.

1.4 PROBLEMA DE SALUD

La leishmaniasis amenaza actualmente a 350 millones de hombres, mujeres y niños en 88 países de todo el mundo⁴. Se estima que ocurren cada año 2 millones de casos nuevos, de los cuales 1,5 millones son leishmaniasis cutánea. Se estima que el número de personas infestadas sobrepasa los 12 millones. Sin embargo, los datos oficiales subestiman la realidad de la afección humana por estos protozoarios debido a:

1. gran parte de los datos oficiales se obtienen exclusivamente a partir de la detección pasiva,
2. numerosos casos no son diagnosticados,
3. existen un gran numero de personas asintomáticas, y
4. la leishmaniasis es de declaración obligatoria en solo 32 países de los 88 endémicos.

En América se han informado casos desde el norte de Argentina hasta el sur de Texas con la excepción de Chile y Uruguay.

De acuerdo a los datos de leishmaniasis cutánea(LC) informada al Programa Regional en el 2006, se registraron 6 de aproximadamente 62.000 casos; los países mas afectados fueron Brasil, Colombia, Paraguay, Venezuela, Panamá, Ecuador y Perú. En cuanto a la leishmaniasis visceral(LV), los países reportaron más de 5.000 casos y el país más afectado es Brasil.

Uno de los principales problemas que se pueden observar es la falta de un tratamiento adecuado disponible. Otros factores que contribuyen con las tasas de morbilidad de leishmaniasis que se observa en la Región de las Américas son de sanidad y socioeconómicos.⁶

1.5 MEDICAMENTOS

Los antimoniales son el tratamiento de elección en la mayoría de las formas clínicas de leishmaniasis. Con los años es probable que la resistencia a ellos sea más frecuente, en nuestro medio por el uso cada vez más extendido de mala dosificación o mal uso de los medicamentos así como el tratamiento incompleto de los mismos. De aquí se deriva la importancia de conocer las alternativas a este grupo de fármacos, como la pentamidina(Figura 5), la anfotericina B(Figura 7), los imidazoles(Figura 8), el alopurinol(Figura 6), el interferón gamma, paromomicina.⁷

1.5.1 ANTIMONIALES PENTAVALENTES

En 1912 se trató en Brasil el primer caso de leishmaniasis cutánea con un antiemético antimonial trivalente (Figura 2). A partir de 1920 se dispuso de antimoniales pentavalentes y desde 1945 del estibogluconato sódico. Los dos antimoniales pentavalentes con que contamos en la actualidad son el estibogluconato sódico o gluconato de antimonio sódico

(Figura 4), que se emplea sobre todo en los países de habla inglesa, y el antimonio de meglumina (Figura 3) en los países de habla hispana y francesa.⁷

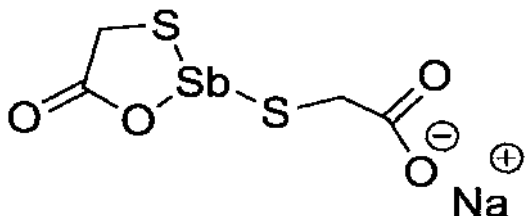


Figura 2: Tioalicolato sódico de antimonio

El mecanismo de acción de los antimoniales pentavalentes es aun poco comprendido aunque la hipótesis más aceptada que inhiben la glucólisis y la oxidación de los ácidos grasos, e inducen la disminución de la biosíntesis energética del amastigote. Los efectos adversos de los antimoniales, como dolor abdominal, náuseas, vómitos, malestar general, cefalea, debilidad, mialgias, artralgias, fiebre o exantema, no son despreciables. Con dosis acumuladas elevadas se observan frecuentemente alteraciones electrocardiográficas esto debido a su cardiotoxicidad⁸, también durante el tratamiento puede aparecer elevación de las enzimas hepatocelulares y pancreáticas, con o sin pancreatitis; por consiguiente, la miocarditis, la hepatitis y la pancreatitis contraindican de forma relativa el uso de estos compuestos.

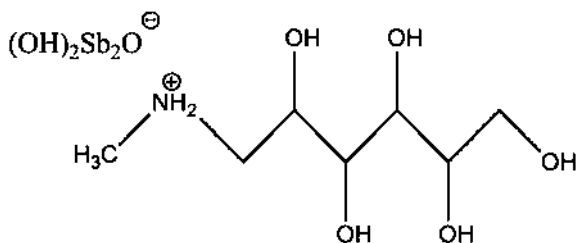


Figura 4: Antimoniato de N-metilglucamina

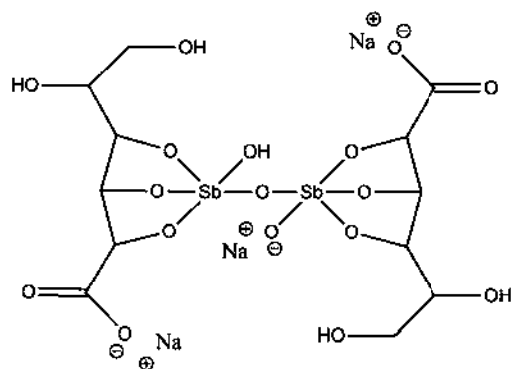


Figura 3: Estibogluconato

El fracaso del tratamiento de las leishmaniasis visceral y mucocutánea y algunas formas de leishmaniasis cutánea es un problema en algunas áreas endémicas como India, Kenia o Brasil. Puede deberse a reinfección, anomalías inmunológicas o fisiológicas del huésped o a la resistencia del parásito a los antimoniales.⁷

Con el paso de los años, la resistencia a los antimoniales probablemente será más frecuente.

1.5.2 PENTAMIDINA

La pentamidina (Figura 5) es una diamidina con acción frente a ciertas especies de *Leishmania*, y otras parasitosis como *trpanosomiasis gambiense* o *rhodesiense*⁸. Para el mecanismo de acción de la pentamidina la teoría más aceptada ha sido la inhibición de la topoisomerasa mitocondrial. Otra hipótesis está relacionado con la interferencia de diamidinas aromáticas (ej. berenil y pentamidina) sobre sistemas de transporte poliamínicos, biomoléculas de importancia en varios procesos bioquímicos de la fisiología celular. El mecanismo molecular está asociado a la inhibición no-competitiva de la captación de poliaminas (ej. espermidina, espermina, putrescina e arginina) e inhibición directa de la S-adenosilmetionina descarboxilasa (SAMDC), enzima comprometida en la biosíntesis de la espermidina⁸. La pentamidina se une a los tejidos y se excreta de forma prolongada con el tiempo, lo que permite su administración en días alternos. Este fármaco está disponible sólo por vía parenteral y con frecuencia produce efectos adversos, como taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, mareos, exantema, enrojecimiento facial y sabor metálico. En el 6% a 9% de los pacientes produce hipoglucemia como resultado de la destrucción de las células del páncreas, y excepcionalmente hiperglucemia y diabetes mellitus. El deterioro de la función renal aparece hasta en un 25% de los pacientes tratados. Otros efectos adversos, como leucocitopenia, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas, fiebre, hipocalcemia, confusión, alucinaciones y arritmias ventriculares, son menos frecuentes⁷. La suma de estos efectos adversos así como relatos de muerte repentina son una limitante en su uso⁸.

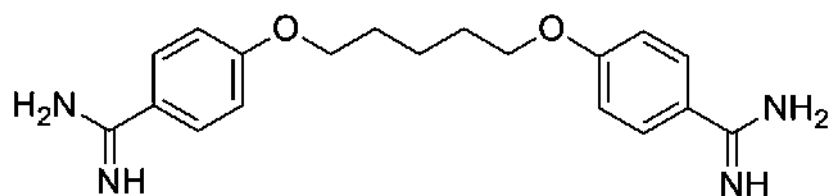


Figura 5: Estructura química de la pentamidina

En la leishmaniasis visceral, se consigue una tasa de curaciones en torno al 80%, se ha empleado con éxito (tasa de curación 95%) en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y de la mucocutánea en Sudamérica⁷.

1.5.3 PIRAZOLOPIRIMIDINAS

El alopurinol (Figura 6), principal pirazolopirimidina, inhibe *in vitro* e *in vivo* a *Leishmania sp.* y *Trypanosoma cruzi*. El metabolismo de las purinas en el cinetoplasto de estos protozoos difiere sustancialmente del humano. El alopurinol se transforma en nucleósidos tóxicos que bloquean la síntesis proteica y rompe el RNA en estos protozoos.

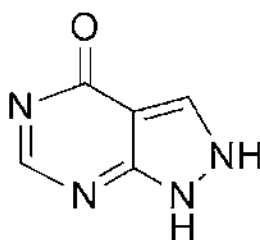


Figura 6: Alopurinol

Este fármaco es bien tolerado, aunque en ocasiones puede desencadenar eosinofilia, erupción cutánea tenue o reacciones de hipersensibilidad como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o hepatotoxicidad. La principal limitación del alopurinol en el hombre es su rápido metabolismo por la enzima xantino-oxidasa, por lo que se

necesitan grandes concentraciones de alopurinol para interferir el crecimiento de *Leishmania sp.* En la actualidad se trabaja en otros derivados de las pirazolopirimidinas con lenta metabolización, como el ribonucleósido de alopurinol. *In vitro*, el alopurinol y los antimoniales presentan actividad sinérgica frente a *Leishmania sp.*⁷

1.5.4 ANFOTERICINA B

La anfotericina B (Figura 7) es un potente antifúngico eficaz en la leishmaniasis. El mecanismo de acción, así como de toxicidad, envuelve la formación de poros artificiales a lo largo de la membrana celular del parásito y del huésped, alterando la permeabilidad selectiva a cationes y llevando a la muerte celular⁸. En los hongos, la anfotericina B se une al ergosterol de la membrana formando poros por donde se pierden electrólitos y pequeñas moléculas, provocando la muerte del microorganismo⁷.

La administración de desoxicolato de anfotericina B (la presentación convencional) con frecuencia conlleva a deterioro de la función renal, hipopotasemia, acidosis tubular renal, anemia, náuseas, vómitos y una reacción durante la perfusión consistente en fiebre, escalofríos y taquicardia. Estos últimos síntomas pueden prevenirse o aminorarse si se administra previamente hidrocortisona, paracetamol y/o antihistamínicos⁷.

El inconveniente de la anfotericina B es su costo, casi el doble que el de los antimoniales, y sus efectos adversos, aunque ha demostrado ser una buena alternativa a la pentamidina o a los antimoniales en el tratamiento de la leishmaniasis.

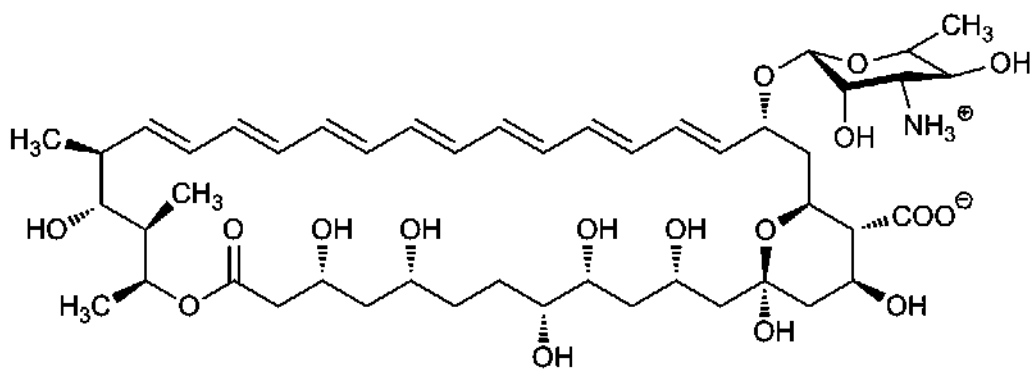


Figura 7: Anfotericina B

1.5.5 IMIDAZOLES

El ketoconazol y el itraconazol son eficaces *in vitro* frente a *Leishmania sp.* Los imidazoles (Figura 8) inhiben la desmetilación del lanosterol a ergosterol de la membrana del parásito interfiriendo su biosíntesis. Se necesitan altas dosis de este fármaco para alcanzar concentraciones aceptables frente a los amastigotes. El ketoconazol a dosis altas eleva las enzimas hepatocelulares y la testosterona produce ginecomastia, dolor abdominal, exantema y disminución de la libido⁷.

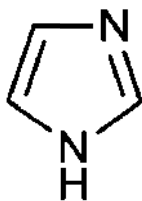


Figura 8: Estructura química del Imidazol

1.5.6 INTERFERÓN

La producción de linfocinas como interleucina 2 e interferón gamma (IFN- γ) por parte de las células T está disminuida durante la infección por *Leishmania sp.* El IFN- γ mejora la capacidad de los macrófagos de reducir la carga parasitaria. In vitro actúa sinérgicamente con los antimoniales, y por ello se emplean generalmente asociados.

Los inconvenientes del tratamiento con IFN- γ son su elevado costo y sus efectos adversos: fiebre y síntomas pseudogripales como escalofríos, fatiga, malestar general y cefalea y leucocitopenia. La primera desventaja es insalvable y los efectos indeseables se alivian con paracetamol y mejoran durante el tratamiento.⁷

1.5.7 AMINOCLUCÓSIDOS

Varios aminoglucósidos presentan actividad *in vitro* frente a *Leishmania sp.*, pero con eficacia clínica sólo la paromomicina o aminosidina. La acción antileishmania de la paromomicina se debe a la capacidad de alterar el RNA mensajero del protozoo. Este fármaco no se absorbe por vía oral, por lo que debe administrarse por vía parenteral; se excreta por el riñón sin metabolizar e induce nefrotoxicidad y ototoxicidad, al igual que otros aminoglucósidos.

In vitro, la paromomicina y los antimoniales muestran efecto sinérgico frente a *Leishmania sp.* En el tratamiento de la *leishmaniasis visceral* se han utilizado diferentes combinaciones y tratamientos con buenos resultados.⁷

1.6 BUSQUEDA DE NUEVOS FARMACOS (ESTRATEGIAS EN GRAL.)

El desarrollo de medicamentos cada vez más seguros, adecuados y efectivos en el tratamiento de enfermedades, es una tarea que requiere del esfuerzo coordinado e inteligente de un elevado número de personas de distinta formación y dedicación, en la que

la capacidad de deducción, la intuición y en muchos casos, la suerte, han jugado un papel fundamental. Reconociendo la importante contribución del azar en el resultado positivo de este esfuerzo, es preciso matizar que su base está sólidamente anclada en un diseño inteligente y racional ya que solo acudiendo al azar, la probabilidad de obtener medicamentos eficaces y seguros es muy baja.⁹

Los métodos dedicados al descubrimiento de nuevos compuestos cabeza de serie que podrían conducir a nuevos fármacos siguen una de las cuatro grandes aproximaciones.

1.6.1 MEJORA DE FÁRMACOS YA EXISTENTES.

Estas mejoras a los fármacos se realizan mediante la modificación de la estructura, obteniendo un medicamento con estructura muy similar al original. Las modificaciones hechas en la estructura del medicamento original son orientadas a mejoras terapéuticas, ya sea buscando un aumento de la actividad o bajando sus efectos adversos, estos fármacos denominados medicamentos “Me-too”, un claro ejemplo está en el campo de las penicilinas (Figura 9), la estructura química que rodea la β -lactama todavía está siendo modificada, para hacerle frente a cepas resistentes.

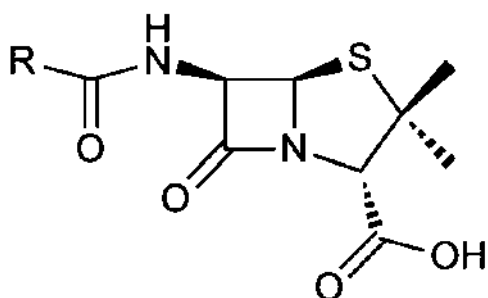


Figura 9: Núcleo de la penicilina

Un punto a tener en cuenta con estos fármacos modificados es que durante los estudios farmacológicos o clínicos se descubra una propiedad totalmente nueva no presente en el fármaco original, un ejemplo de esto es la imipramina(Figura 10), sintetizada inicialmente como un análogo de la clorpromazina(Figura 11) y presentada a los farmacólogos para su evaluación como antipsicótico. Durante su evaluación clínica, el nuevo fármaco mostró una actividad mucho mayor frente a estados depresivos que frente a la psicosis y de esta manera inesperada, se abrió una nueva ruta para el tratamiento farmacológico de la depresión.¹⁰

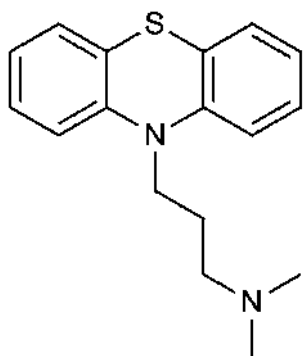


Figura 11: Imipramina

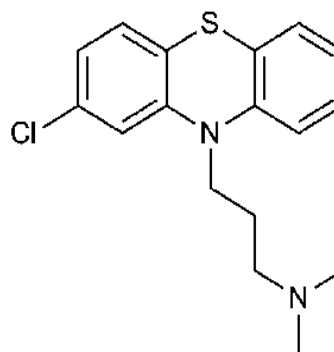


Figura 10: Clorpromazina

1.6.2 EXAMEN SISTEMÁTICO DE GRUPOS DE COMPUESTOS.

Consiste en el examen (*screening*) de nuevas moléculas, de origen natural o sintético, y el estudio de su actividad sobre animales o en cualquiera de los test biológicos establecidos sin partir de hipótesis previas sobre su potencial terapéutico o farmacológico. Se apoya en el uso sistemático de baterías selectivas de modelos experimentales destinados a mimetizar lo más fielmente posible los estados patológicos. La tendencia actual es la realización de ensayos *in vitro* más que *in vivo*: ensayos de fijación, medidas de inhibición enzimática, medidas de actividad sobre órganos aislados o cultivos de células, etc. En la práctica los exámenes sistemáticos se llevan a cabo de dos formas diferentes La primera de ellas consiste en aplicar a un número pequeño de moléculas originales, químicamente sofisticadas, una

investigación farmacológica muy exhaustiva; es la que se conoce como ensayos extensivos (*extensive screening*). El segundo método, por el contrario, consiste en buscar entre un gran número de moléculas (varios cientos o miles), elegidas sin criterios muy selectivos, aquella que pudiera ser activa para una indicación dada: a este método de búsqueda se le denomina ensayos al azar (*random screening*).¹⁰

1.6.3 EXPLOTACIÓN DE INFORMACIÓN BIOLÓGICA.

Una contribución muy importante al descubrimiento de nuevos principios activos proviene de la explotación de la información sobre los efectos biológicos provocados por los compuestos químicos en el hombre o en animales, e incluso en plantas o bacterias. Dicha información puede servir para iniciar una línea específica de investigación terapéutica.

La actividad de sustancias químicas exógenas sobre organismos humanos puede ser observada en varios contextos; etnofarmacología. medicina popular, observación clínica de efectos secundarios, observaciones fortuitas de la actividad de determinados compuestos en la industria química, etc. Como en estos casos la información es observada directamente en el hombre, esta aproximación representa una notable ventaja sobre las demás.

Las sustancias naturales constituyeron durante largo tiempo la única fuente de medicamentos. Actualmente, los principios activos de origen natural constituyen aproximadamente el 30% de los fármacos utilizados, y probablemente este número se eleva hasta aproximadamente el 50% si se considera solamente aquellos que se utilizan bajo receta médica, entre los que los antibióticos juegan un papel importante. La mayoría de estas sustancias ya eran usadas en algunas de las medicinas indígenas y por ello la etnofarmacología juega un papel relevante en la búsqueda de prototipos.

A pesar de sus útiles contribuciones a la moderna farmacopea, la medicina

popular resulta una vía un tanto incierta para la búsqueda de nuevos fármacos, esto debido principalmente a la exageración de algunas de sus propiedades así como a la inexistencia de algunas de las mismas.

La observación clínica de efectos laterales inesperados de medicamentos constituye una fuente casi inagotable de recursos en la investigación de nuevos fármacos. Como es sabido, la mayoría de los fármacos poseen efectos colaterales que o bien son aceptados desde el principio como indeseables compañeros de la actividad deseada, o bien son reconocidos sólo después de algunos años de uso del medicamento. Cuando estos efectos laterales pueden presentar un interés medicinal en sí mismos, una estrategia adecuada consiste en disociar la actividad primaria de los efectos secundarios y, seguidamente, aumentar la actividad considerada originalmente como efecto secundario y disminuir o anular la que fue la actividad dominante. Un ejemplo de esto lo constituye el caso de la prometazina, un antihistamínico derivado de la fenotiazina, con importantes efectos sedativos laterales.

En resumen, cualquiera que sea su origen, la información biológica constituye una fuente preferencial para la investigación molecular original. Ofreciendo aproximaciones creativas que no se basan en la explotación de modelos farmacológicos rutinarios. Aunque el descubrimiento original haya sido fortuito, la investigación subsecuente debe ser cuidadosamente planeada y ejecutada.¹⁰

1.6.4 APROXIMACIONES RACIONALES.

Los progresos en farmacología obtenidos como resultado de la aparición de métodos bioquímicos muy sensibles y de las posibilidades que ofrecen las modernas computadoras, hacen posible actualmente que el diseño de nuevos fármacos se realice sobre unas bases mejor cimentadas.

Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos, la información clave que permite la aproximación mas racional al diseño de nuevos fármacos es el conocimiento de la etiología de una enfermedad dada o al menos, de los procesos bioquímicos alterados por esa enfermedad.¹⁰

El diseño de fármacos asistido por computadora representa en la actualidad uno de los principales desarrollos de la Química Farmacéutica y se aplica a cualquier molécula activa para la que se ha postulado una interacción precisa con cualquier objetivo molecular de tipo receptor, enzima, canal iónico, proteína transportadora, etc. En la práctica se usan dos aproximaciones distintas; el *diseño directo* y el *diseño indirecto* de moléculas activas.¹⁰

El *diseño directo* se lleva a cabo cuando se conoce la estructura tridimensional de la macromolécula objetivo(receptor, enzima, etc.). Actualmente es posible reconstruir la macromolécula por medio de computadoras, sobre la base de la estructura determinada mediante cristalografía de rayos X. Es posible también optimizar la fijación del agonista sobre el receptor y establecer la mejor complementariedad electrónica y geométrica entre ligando y receptor. Es decir, la estructura del ligando, sus sustituyentes, su configuración y su conformación pueden irse modificando hasta conseguir, en la pantalla de la computadora, las condiciones más favorables de interacción. Sin embargo, esta aproximación directa está limitada por el pequeño número de receptores para los que se conoce su estructura tridimensional.¹⁰

Cuando la estructura tridimensional de la macromolécula hospedadora es desconocida, lo que constituye el caso real para la mayoría de los receptores farmacológicos, el diseño indirecto constituye la única aproximación lógica posible. Esta estrategia ha sido descrita por Marshall y col. como la aproximación del análogo activo y consiste en la comparación de una serie de moléculas que manifiesten una actividad selectiva frente a un determinado receptor, con objeto de poner de manifiesto las características estructurales que puedan tener en común, a pesar de su aparentemente distinta formulación química. Con estas características comunes se construirá una nueva molécula que presumiblemente sera más activa y más selectiva.¹⁰

En resumen, todas las estrategias conducentes al descubrimiento de un nuevo cabeza de serie son igualmente buenas, teniendo en cuenta que la investigación subsecuente que ellas inducen ha de hacerse de una manera racional y cuidadosamente planificada.¹⁰

1.7 QSAR

Muchos de los fármacos disponibles en la industria farmacéutica fueron caracterizados en su momento mediante técnicas de *screening* convencionales, proceso consistentes en evaluar en una batería lo más amplia posible de ensayos biológicos el mayor número posible de sustancias, tanto de origen natural como sintético, elegidas más o menos al azar. Con este procedimiento se consiguen identificar nuevas "cabezas de serie", o moléculas prototipo pertenecientes a una clase estructural determinada y con potencial en una área terapéutica concreta. Modificaciones químicas subsiguientes tienden a producir "análogos" de esas estructuras con una mayor actividad o una menor incidencia de efectos colaterales. Este método de descubrimiento de nuevos agentes con actividad biológica es interesante desde el punto de vista de que puede convertir a nuevas clases estructurales de compuestos en fármacos potenciales pero, al estar basado fundamentalmente en técnicas de ensayo y error, consume mucho tiempo y requiere grandes recursos económicos. El porcentaje de éxitos, se ha estimado inferior a 1 por cada 10.000 compuestos sintetizados.

Los primeros intentos dirigidos a incrementar la probabilidad de sintetizar un análogo activo o de encontrar una nueva cabeza de serie se basaron en encontrar correlaciones entre la estructura química de una serie de compuestos y su actividad biológica. De ahí surgieron las famosas siglas QSAR, acrónimo de *Quantitative Structure-Activity Relationships*, que es una palabra de uso corriente tanto en el proceso de diseño de nuevos fármacos como en la racionalización de las propiedades farmacológicas de una serie de sustancias. En la actualidad todas las compañías farmacéuticas y centros de investigación importantes hacen uso de alguna de estas tecnologías para optimizar la rentabilidad de sus síntesis y mejorar sus expectativas de dar con una nueva sustancia que pueda ser explotada comercialmente.¹¹

Los denominados métodos QSAR han agrupado históricamente a todas las técnicas que han intentado establecer modelos empíricos de comportamiento sobre familias de compuestos biológicamente activos, para la obtención de la mejor actividad posible, a partir de los datos de comportamiento de un número limitado de productos.¹¹

La primera vez que se habló de un modelo "aditivo" de relaciones estructura-actividad, tal como hoy lo entendemos, fue en un artículo de Bruice, Karasch y Winzler, donde los autores describían la utilización de un modelo *novο*. Por desgracia, el artículo se publicó en una revista de baja difusión, lo que hizo que no tuviera eco en los años siguientes. Pocos años después, Free y Wilson publicaron esencialmente el mismo método, sin que ni ellos ni los editores de la revista fueran capaces de detectar el trabajo anterior, y así el modelo ha sido conocido desde entonces como de Free-Wilson.¹¹

De manera simplificada, la técnica está basada en el uso de series de compuestos derivados de una estructura común, en los que se observan los cambios producidos en su actividad biológica en función de la presencia de sustituyentes diversos. A partir de estos datos, es posible calcular coeficientes aditivos de *novο* para cada sustituyente, con lo que es posible diseñar la mejor combinación de sustituyentes para alcanzar el óptimo de actividad.¹¹

Simultáneamente con el trabajo de Free y Wilson, otro trabajo fundamental para el desarrollo de las técnicas QSAR se estaba produciendo, por el grupo de Corwin Hansch. Él y Toshio Fujita pusieron a punto el denominado modelo paramétrico, también llamado modelo de Hansch, en el que se correlaciona la actividad biológica de series de productos con sus propiedades físicoquímicas. Ambos métodos constituyen la base para la optimización de actividades a partir de prototipos cabeza de serie, tal como se utiliza en la actualidad.¹¹

La metodología QSAR sigue, independientemente del método que se utilice, pasos comunes. El punto de partida en todos los casos implica la existencia de un prototipo cabeza de serie, que se define como un producto que muestra actividad en relación con el objetivo terapéutico buscado. Este producto, generalmente es seleccionado debido a que tiene una

actividad escasa, una toxicidad elevada, o características farmacocinéticas inadecuadas y se busca el mejoramiento en sus propiedades y obtener un fármaco con mayor potencial terapéutico.¹¹

Cuando se dispone de un prototipo, es preciso diseñar una serie de exploración, que está constituida por un conjunto de productos análogos del prototipo, que permitan el establecimiento de las primeras relaciones estructura-actividad. Los miembros de la serie de exploración han de ser sintetizados y analizados en su actividad biológica.¹¹

Los miembros de la serie de exploración están constituidos por un núcleo común, y una serie de sustituyentes o fragmentos variables, que son característicos de cada producto de la serie. Dichos sustituyentes variables son identificados por descriptores, que serán utilizados como variables independientes (X_i) en el modelo. Los descriptores son binarios, indicando simplemente presencia o ausencia del fragmento, en los modelos de *novo*, y son mayoritariamente escalares, es decir con valores numéricos diversos, en los modelos paramétricos, por otra parte, los valores de actividad biológica, normalmente expresados en forma logarítmica, se utilizan como variable dependiente (A) en el modelo (Ecuación 1).

$$\text{Ecuación 1} \quad \log A = f_1(X_1) + f_2(X_2) + f_3(X_3) + \dots + f_n(X_n) + \text{cte}$$

Donde A es la actividad y $f_1(X_1)$, $f_2(X_2)$, $f_3(X_3)$,... $f_n(X_n)$ son las funciones de índice o los parámetros de los descriptores moleculares.

El modelo debe ser analizado estadísticamente, para evaluar su capacidad de predicción. Cuanta mayor calidad estadística tenga el modelo, tanto más fiables serán las predicciones de actividad obtenidas. La fase de optimización implica que una vez obtenido un modelo de buena calidad, es posible calcular los productos con actividad óptima dentro de la familia estudiada, que podrán ser obtenidos con un mínimo de esfuerzo experimental.¹¹

2. OBJETIVOS

Obtención de un modelo QSAR de una serie de tetrahydro-1-benzacepinas con actividad contra Leishmania a través de programación matemática usando formulaciones disyuntivas y resolviéndolo a través de técnicas de optimización mixta entera lineal (MILP).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La cantidad de soluciones para este modelo son finitas por lo que podría plantearse la posibilidad de encontrar la solución mediante la exploración de todas las soluciones posibles. Sin embargo, el número de soluciones para este problema al aumentar la cantidad de descriptores a usar sería muy elevado.

La metodología de programación matemática usando formulaciones disyuntivas y resolviéndolas a través de técnicas de optimización mixta entera lineal (MILP), es una metodología en la que se resuelven modelos lineales, ya que la función objetivo y las restricciones son lineales, la solución se encuentra en los límites de la región factible, siendo algunas de las variables enteras y reales las demás. Esta metodología es comúnmente resuelta mediante la técnica de *Branch and Bound* donde el modelo de programación lineal entera es resuelto a través del método simplex basado en la premisa de que la solución tiene que encontrarse en un punto extremo del área de solución factible (Figura 12) y en donde se ha relajado la condición de todas o algunas variables.

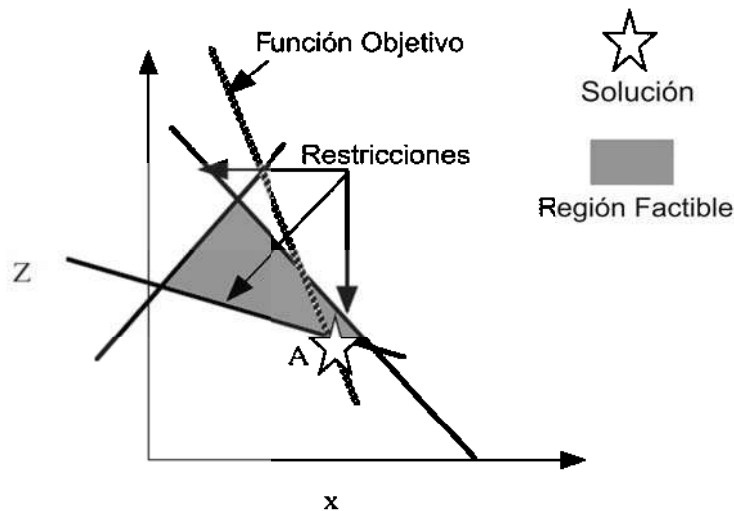


Figura 12: Programación Lineal

El método consiste en ir añadiendo restricciones al programa lineal hasta encontrar la solución óptima, para ello se procede en dos pasos: ramificación (*Branch*) y acotamiento (*Bound*). La ramificación trata de añadir restricciones al modelo que fuercen a que una de las variables sea entera y por consiguiente la solución, para esto se añade 1 de 2 restricciones lo que genera dos problemas lineales, uno para cada restricción que son resueltos mediante el método simplex; si al resolverlos no se llega a una solución, el proceso se repite teniendo como consecuencia una serie de ramificaciones en forma excesiva. Para evitar una serie de ramificaciones sin sentido, se llega al segundo paso de acotamiento que sigue un razonamiento, al hacer la ramificación hemos encontrado dos alternativas posibles para la solución. Los valores óptimos de la función objetivo de cada uno de los programas lineales resueltos en la etapa anterior serán una cota superior de las posibles soluciones obtenidas en posteriores ramificaciones, a partir de este modelo, por consecuencia, solo tendría sentido continuar con el procedimiento de ramificación a partir del problema lineal que tenga la menor función objetivo de las dos, la otra ramificación obtendrá con toda seguridad valores mayores para la función objetivo y por lo tanto sub-óptimos. El método *Branch and Bound* anterior se simplifica en la Figura 13.^{17, 18}

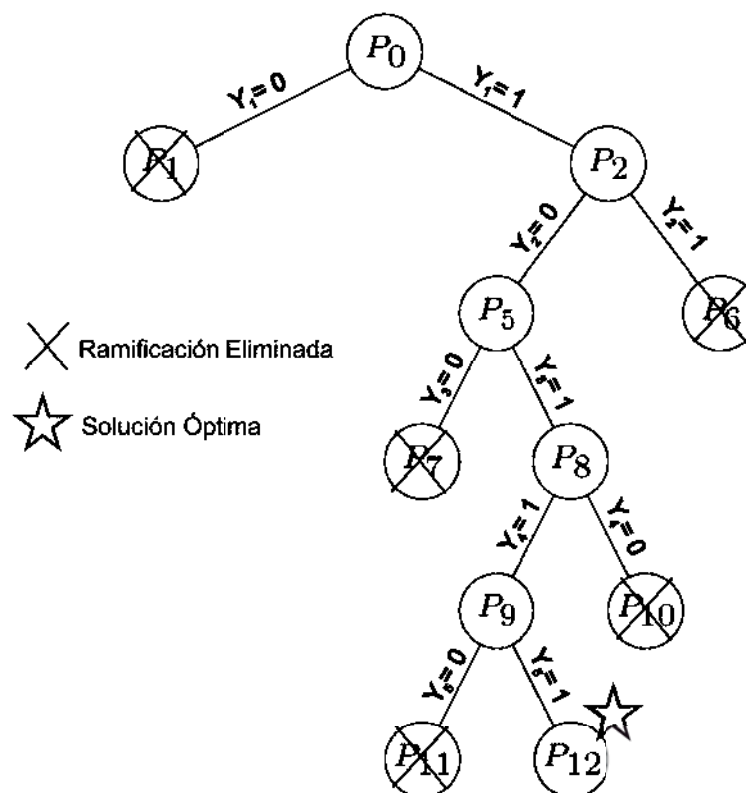


Figura 13: Método Branch and Bound

Los parámetros preestablecidos o función objetivo que para este caso es la menor diferencia entre la actividad calculada y la experimental, siendo este el parámetro buscado, y así obteniendo un modelo ("mejor modelo"). Es deseable que un estudio QSAR se realice con modelos matemáticos que contengan el menor número de descriptores posibles; sin embargo, es factible una mejor interpretación cuando se cuenta con modelos que contengan diversidad en el número de descriptores. Para los fines de esta tesis, se decidió obtener modelos que tuviesen uno, dos y tres descriptores y, compararlos estadísticamente para seleccionar el mejor de ellos. Los modelos obtenidos se indican en los Modelos 1, 2 y 3 respectivamente con uno, dos y tres descriptores respectivamente:

Modelo 1:

$$-\log(1/IC_{50}) = 0.20596 \text{ RDF105m} - 1.80863$$

$$n=15; R^2=0.59; F=18.88; s=0.22$$

La comparacion entre la IC_{50} experimental y calculada para el modelo 1, para los 15 compuestos, se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Datos del Modelo 1

Compuesto	Log(1/IC ₅₀)Exp	Log(1/IC ₅₀)Calc	Descriptor RDF105m	Residuo
1	-1.55	-1.64	0.835	0.09
2	-1.65	-1.80	0.036	0.15
3	-1.34	-1.39	2.013	0.05
4	-1.83	-1.74	0.342	0.09
5	-1.99	-1.78	0.135	0.21
6	-1.62	-1.74	0.335	0.12
7	-1.15	-1.19	3.017	0.04
8	-0.98	-1.22	2.846	0.24
9	-1.23	-1.65	0.765	0.42
10	-1.93	-1.81	0.001	0.12
11	-1.62	-1.52	1.383	0.09
12	-1.7	-1.57	1.165	0.13
13	-1.74	-1.59	1.069	0.15
14	-1.17	-1.20	2.974	0.03
15	-1.6	-1.25	2.697	0.35

IC: Concentración Inhibitoria

EL gráfico de los resultados comparando los datos experimentales contra los calculados, se pudo observar de mejor manera la dispersión de estos en la Figura 14.

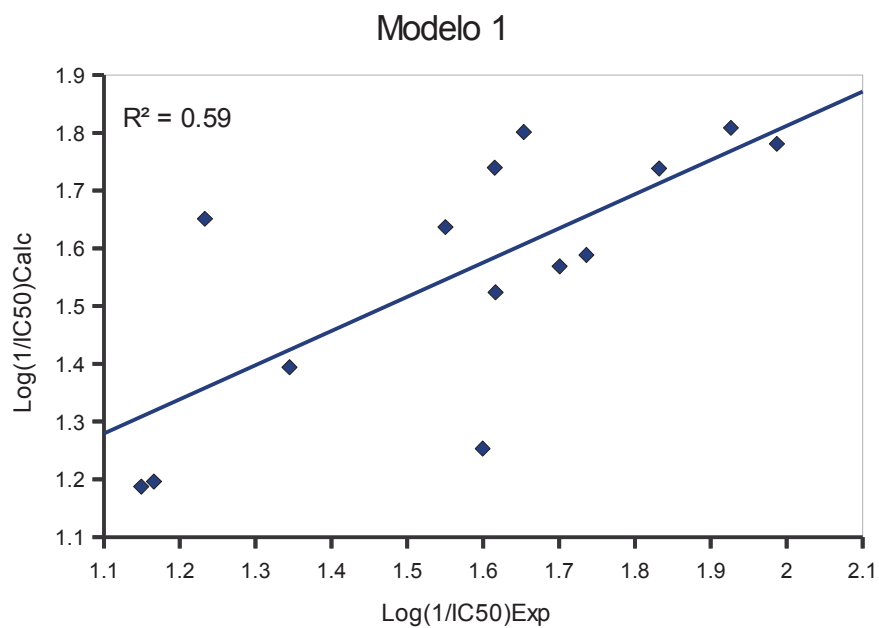


Figura 14: Relacion de $\log(1/IC_{50})_{Exp}$ contra $\log(1/IC_{50})_{Exp}$ Modelo 1

Modelo 2:

$$-\log(1/IC_{50}) = -0.02387 \text{ TIC4} + 0.00854 \text{ QYYp} + 0.38450$$

$$n=15; R^2=0.66 ; F=11.68 ; s=0.24$$

Asimismo; la comparación entre los datos experimentales y calculados así como los valores de los descriptores se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos del modelo 2

Compuesto	Log(1/IC ₅₀)Exp	Log(1/IC ₅₀)Calc	Descriptores		Residuo
			TIC4	QYYp	
1	-1.55	-1.53	189.38	304.71	0.02
2	-1.65	-1.35	167.53	265.41	0.31
3	-1.34	-1.49	167.53	249.06	0.14
4	-1.83	-1.45	167.53	253.71	0.38
5	-1.99	-1.96	197.38	277.21	0.03
6	-1.62	-1.70	175.53	246.29	0.09
7	-1.15	-1.20	167.53	282.8	0.05
8	-0.98	-1.00	167.53	306.63	0.02
9	-1.23	-1.48	167.53	249.36	0.25
10	-1.93	-1.85	173.53	223.47	0.08
11	-1.62	-1.68	190.67	290.87	0.07
12	-1.7	-1.62	175.53	255.97	0.08
13	-1.74	-1.70	175.53	246.24	0.03
14	-1.17	-1.44	167.53	255.01	0.27
15	-1.6	-1.64	175.53	253.05	0.04

IC: Concentración Inhibitoria

La comparacion entre los datos experimentales y los calculados, se muestra en la Figura 15.

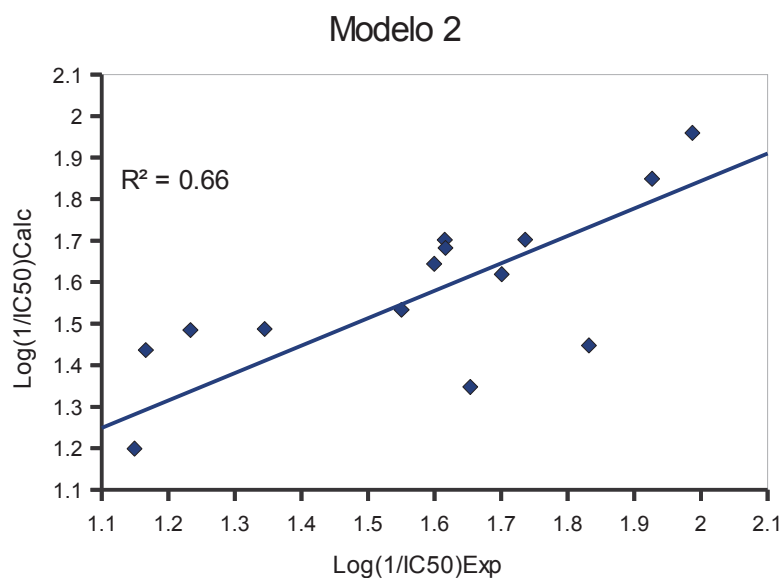


Figura 15: Relación de $\log(1/IC_{50})Exp$ contra $\log(1/IC_{50})Exp$ Modelo 2

La relación entre los dos descriptores se muestra en la Tabla 3 donde la correlación entre estos es menor a 0.5 por lo que se determina que no hay relación significativa entre ellos.

Tabla 3. Relación Entre Descriptores

	TIC4	QYYp
TIC4	1	
QYYp	0.38	1

Modelo 3:

$$-\log(1/IC50) = -0.42732 \text{ Mor07u} + 0.00248 \text{ Mor01m} + 0.00697 \text{ VRA1} - 1.83630$$

$$n=15; R^2=0.74; F=10.64; s=0.25$$

La Tabla 4 muestra los datos de experimentales contra los calculados con respecto al modelo 3, así como los valores de los respectivos descriptores.

Tabla 4. Datos del Modelo 3

Compuesto	Log(1/IC ₅₀)Exp	Log(1/IC ₅₀)Calc	Descriptores			Residuo
			Mor07u	Mor01m	VRA1	
1	-1.55	-1.56	3.91	347.65	155.03	0.01
2	-1.65	-1.60	3.12	319.30	111.06	0.05
3	-1.34	-1.58	2.63	245.85	111.06	0.23
4	-1.83	-1.81	3.09	245.85	106.57	0.03
5	-1.99	-1.73	3.10	240.51	119.71	0.26
6	-1.62	-1.68	2.77	245.85	104.88	0.06
7	-1.15	-1.17	2.16	310.98	116.85	0.02
8	-0.98	-0.90	2.02	395.04	116.85	0.07
9	-1.23	-1.48	2.69	279.87	116.85	0.25
10	-1.93	-1.94	3.34	245.85	102.63	0.01
11	-1.62	-1.68	3.04	272.66	110.93	0.07
12	-1.7	-1.41	2.63	310.98	110.93	0.29
13	-1.74	-1.59	2.85	279.87	110.93	0.15
14	-1.17	-1.30	2.87	384.33	115.84	0.14
15	-1.6	-1.65	3.49	349.29	115.84	0.05

IC: Concentración Inhibitoria

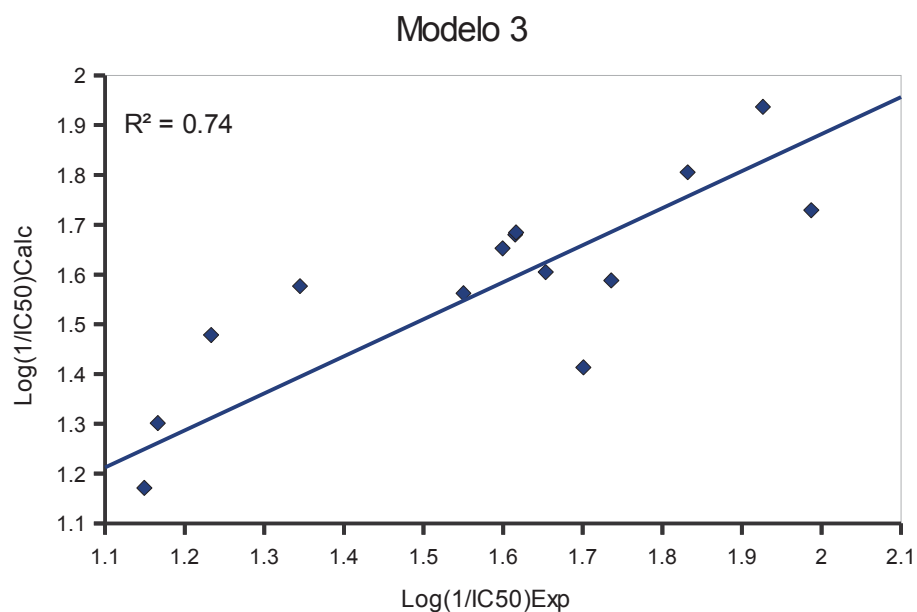


Figura 16: Relación de $\log(1/IC_{50})Exp$ contra $\log(1/IC_{50})Exp$ Modelo 3

La comparación de correlación entre los 3 descriptores del modelo 3 se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Relación Entre Descriptores

	Mor07u	Mor01m	VRA1
Mor07u	1		
Mor01m	-0.11	1	
VRA1	0.41	0.44	1

Con la finalidad de validar el modelo, se realizó una validación interna a los 3 modelos, consistiendo esta en eliminar un compuesto al azar, en este caso el 15, con lo cual se hace un ajuste mediante una regresión lineal con el resto de los compuestos y sus respectivos datos experimentales. Los resultados se describen a continuación.

Modelo 1a:

$$-\log(1/IC_{50}) = 0.238982 \text{ RDF105m} - 1.82381$$

$$n=14; R^2=0.71 ; F=28.85 ; s=0.25$$

Modelo 2a:

$$-\log(1/IC_{50}) = -0.023963 \text{ TIC4} + 0.00862411 \text{ QYYp} + 0.375582$$

$$n=14; R^2=0.66 ; F=10.74 ; s=0.24$$

Modelo 3a:

$$-\log(1/IC_{50}) = -0.453458 \text{ Mor07u} + 0.002258 \text{ Mor01m} + 0.007788 \text{ VRA1} - 1.793408$$

$$n=14; R^2=0.75; F=9.81; s=0.26$$

Hecho el ajuste a los modelos se realiza la predicción de la actividad a la molécula que fue eliminada (Tabla 6), quedando de la siguiente manera.

Tabla 6. Validación interna

	Compuesto	Log(1/IC ₅₀)Exp	Log(1/IC ₅₀)Calc	Residuo
Modelo 1a	15	-1.6	-1.18	0.42
Modelo 2a	15	-1.6	-1.65	0.05
Modelo 3a	15	-1.6	-1.68	0.08

IC: Concentración Inhibitoria

Se sumaron los residuos de los modelos lo que permite observar que modelo posee una cantidad de error menor, estos datos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Suma de Residuos

Moldelo	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 1a	Modelo 2a	Modelo 3a
Suma del Residuo	2.27	1.86	1.69	1.87	1.8	1.63

Una validación interna consiste en eliminar un compuesto de los que se tomaron en cuenta para la regresión lineal, al eliminarlo se ajustan de nuevo los modelos a través de una nueva regresión. Una vez hecho, se aplica el modelo obtenido al compuesto eliminado para

predecir su actividad con los modelos. De acuerdo a dicha validación, se apreció que el **Modelo 2a** posee mejor capacidad predictiva, al menos para el compuesto **15**, con respecto a los otros modelos; sin embargo, el **Modelo 3a** es mejor en lo que refiere a la sumatoria de los residuos que, como se aprecia en la Tabla 7, es significativamente menor que para los modelos **1a** y **2a**. Este dato, aunado al mejor ajuste estadístico, R^2 , F y s, nos inclinaron a considerarlo el mejor modelo para continuar con el estudio QSAR. Convencionalmente se consideran estos descriptores estadísticos como parámetros de ajuste. R^2 es el coeficiente de correlación, término que indica asociación lineal entre dos variables en este caso, actividad observada contra los descriptores moleculares. El valor de R^2 para este modelo es de 0.75 lo cual indica que la actividad es explicada en un 75 % por los descriptores **Mor07u**, **Mor01m** y **VRA1**. El valor de F (Fisher) proporciona información de la varianza de la población mientras este valor sea más alto menor varianza habrá o dicho de otra forma los resultados no estarán sujetos al azar. Por su parte, el descriptor estadístico s (desviación estándar) es una medida de dispersión que mide cuanto se separan los datos en medias distancias con respecto a su media aritmética, en el caso de los modelos la máxima diferencia entre este valor es 0.02 por lo que se considera un dato poco significativo en cuanto a la decisión de optar por el mejor modelo.

El **Modelo 3a** presenta los siguientes descriptores **Mor07u**, **Mor01m** y **VRA1**, los primeros 2 pertenecen a la misma familia *3D-MoRSE(3D Molecule Representation of Structures based on Electron diffraction)*, aun siendo de la misma familia no presentan correlación significativa. Estos se basan en una representación tridimensional de la estructura basada en difracción de electrones y son obtenidos usando una simulación a través de un espectro de infrarrojo. Los descriptores **MoRSE** se denotan usualmente *Morsw* donde s tiene un valor de 1 a 32 y representa la señal, w puede representar: *unweighted(u)*, *weighted by atomic masses(m)*, *weighted by atomic van der Waals volumes(v)*, *weighted by atomic Sanderson electronegativities(e)*, *weighted by atomic polarizabilities(p)*, en los descriptores obtenidos **Mor07u** donde 07 es la señal correspondiente y u representaría un valor sin definir y **Mor01m** en que 01 igualmente corresponde a la señal y m al valor de las masas atómicas.¹²

En el caso del tercer descriptor correspondiente a la familia *eigenvalue-based indices* para la mejor comprensión de esta familia hay que definir lo que es un eigenvector (vector propio) que sería todo vector que durante alguna deformación o transformación lineal del espacio ya sea rotación, reflexión, el ensanchamiento, o cualquier combinación de las anteriores se mantiene sin cambio de dirección, mientras la magnitud de este correspondería a un *eigenvalue* (valor propio) los cuales se definen formalmente a través de la ecuación 2.

Ecuación 2

$$Av = \lambda v$$

Donde A es la matriz, v es el vector propio y λ es el valor propio.

La matriz es representación de las conexiones entre un par de átomos adyacentes siendo así que la entrada a_{ij} de una matriz valdrá 1 si los vértices v_i y v_j son adyacentes, en otras palabras si el átomo i y j se encuentran enlazados de no ser así el valor será cero, esta matriz es llamada matriz de adyacencia, los *eigenvalue* pueden ser valores positivos o negativos. En particular para descriptor **VRA1**, es definido en términos de coeficientes (es decir cargas) de los vértices invariantes locales de los vectores propios (*eigenvector*) asociados al mayor valor negativo.¹³

4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El modelo obtenido y considerado como el mejor tiene parámetros estadísticos aceptables que permiten considerarlo como un modelo predictivo para la actividad de diversos análogos de las moléculas estudiadas, ahorrando tiempo y recursos al hacer una síntesis y pruebas biológicas solo de aquellos compuestos que demuestren a través de la aplicación del modelo buenos resultados.

Los descriptores encontrados en el modelo 3 son descriptores que señalan la importancia de la conformación tridimensional de la molécula y que pueden explicar su actividad frente al sitio activo de *L. chagasi*,. Esto puede ayudar a comprender en donde

radica el sitio activo de la molécula y así diseñar una síntesis de compuestos que permitan el mejoramiento de la actividad.

La nueva metodología empleada para la obtención de los modelos predictivos demuestra ser efectiva y cumplir con el propósito al obtener modelos con valores estadísticos aceptables.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MODELADO MOLECULAR

El Modelado molecular implica métodos teóricos y técnicas computacionales para imitar el comportamiento de una o varias moléculas. Para la realización del presente trabajo se utilizó el software HyperChem 8.0.3 para windows, utilizando para la optimización geométrica de cada una de los compuestos mecánica molecular (MM+) y métodos semi-empíricos específicamente AM1 (Figura 17). Las estructuras con geometría optimizada, guardadas como archivos con extensión .hin, son las que se exportan directamente, para la obtención de descriptores en el programa DRAGONv 5.3 mediante el cual es posible calcular hasta 1664 descriptores, que se encuentran divididos en 20 familias. (Figura 18)

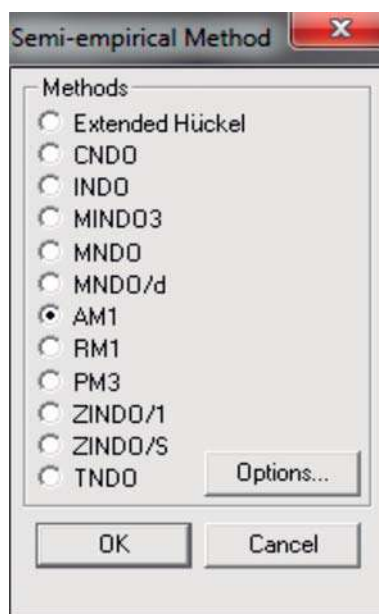


Figura 17: Metodo

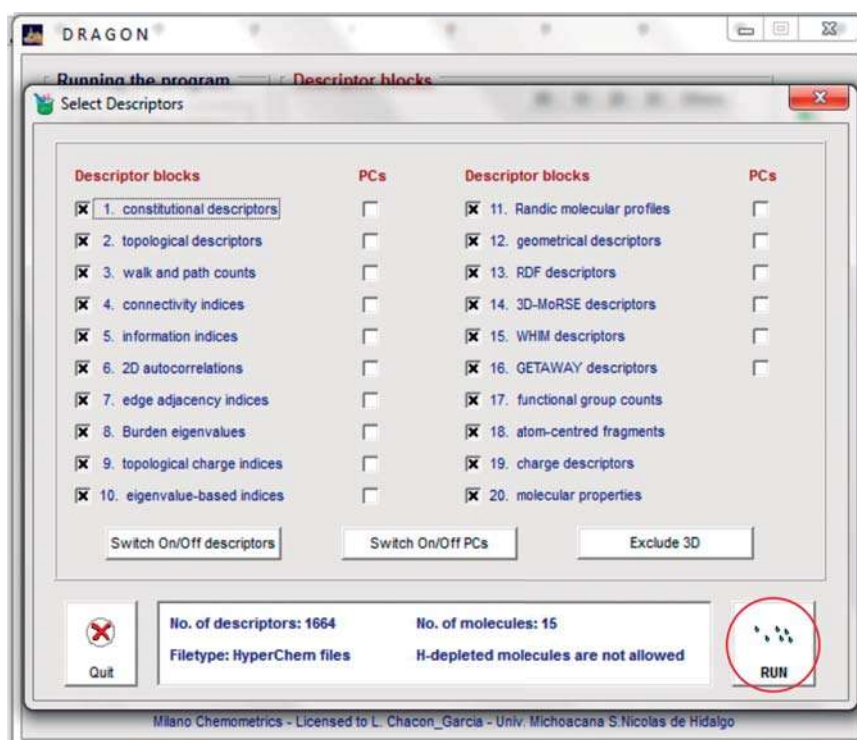


Figura 18: Familias de descriptores manejadas por DRAGON

Posteriormente se guarda cada una de las familias (Figura 19).

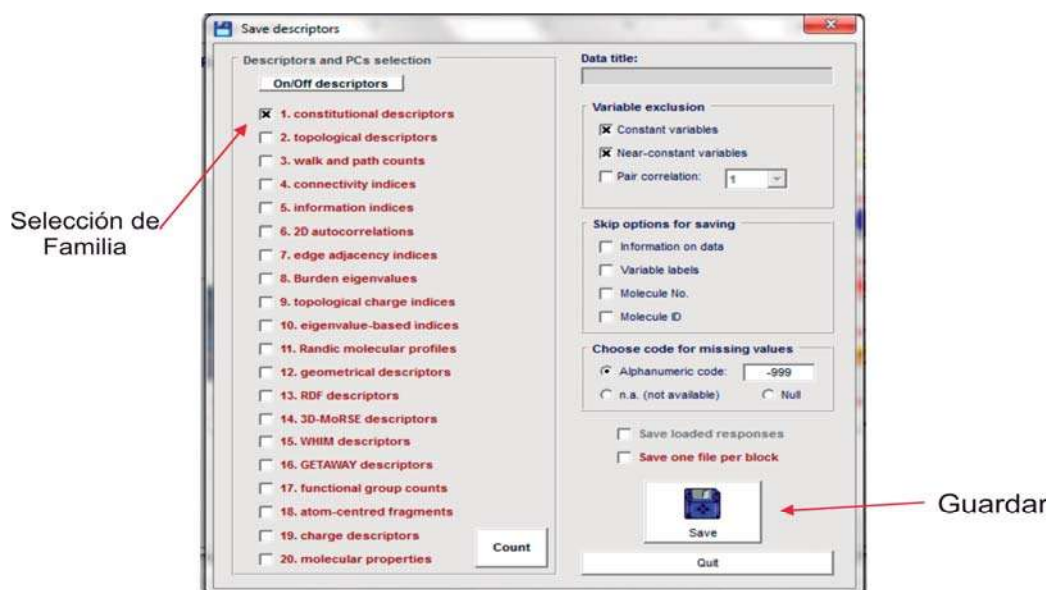


Figura 19: Guardar Descriptores

5.2 OBTENCIÓN DEL MODELO

En la obtención del modelo QSAR se utiliza un software diseñado para programación matemática (*The General Algebraic Modeling System* (GAMS)), Primeramente, se ingresan los datos guardados en los archivos del software DRAGON (Figura 20).

gamside: C:\Users\Jose\Documents\gams\prog\gmisproj.gpr - [C:\Users\Jose\Desktop\Sandra\Serie 7\L chagai\Gamo\L chagai 7.gms]

File Edit Search Windows Utilities Help

744

L chagai 7.gms L chagai 7.gms

TABLE D (2, J)

*SOFTEXT

*1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	322.340	5.290	24.730	40.250	25.580	65.560	0.630	1.030	0.660	2.050	39	29
2	316.230	9.090	23.370	34.730	24.900	59.580	0.670	0.990	0.710	2.080	35	19
3	273.780	7.820	22.990	34.820	24.410	40.940	0.660	0.990	0.700	2.150	35	19
4	273.780	7.820	22.990	34.820	24.410	40.940	0.660	0.990	0.700	2.150	35	19
5	269.370	6.910	24.400	38.710	25.770	42.330	0.630	0.990	0.660	2.120	39	20
6	273.780	7.820	22.990	34.820	24.410	40.940	0.660	0.990	0.700	2.150	35	19
7	308.220	8.810	23.690	35.150	25.270	44.720	0.680	1	0.720	2.240	35	20
8	352.670	10.080	24.070	35.050	25.760	43.340	0.690	1	0.740	2.170	35	20
9	291.770	8.340	23.100	35.390	24.350	48.610	0.660	1.010	0.700	2.490	35	20
10	273.780	7.820	22.990	34.820	24.410	40.940	0.660	0.990	0.700	2.150	35	19
11	287.010	7.570	24.590	37.710	26.170	42.610	0.650	0.990	0.690	2.130	38	20
12	308.220	8.810	23.690	35.150	25.270	44.720	0.680	1	0.720	2.240	35	20
13	291.770	8.340	23.100	35.390	24.350	48.610	0.660	1.010	0.700	2.490	35	20
14	342.660	9.790	24.390	35.470	26.130	49.500	0.700	1.010	0.750	2.310	39	21
15	326.210	9.320	23.600	35.660	25.200	52.390	0.680	1.020	0.720	2.490	35	21

*SOFTEXT

*2

	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
1	122	402	139	346	18	16.296	1.878	2.031	0.248	53	8	36	106.508
2	100	203.067	116	215.037	15	14.216	2	2.113	0.265	39.250	6	31	80.576
3	100	203.605	116	217.111	15	14.216	2	2.113	0.265	39.833	6	31	80.576
4	100	203.605	116	217.111	15	14.216	2	2.113	0.265	39.833	6	31	80.509
5	104	240	121	246	15	14.909	2	2.107	0.259	42.500	6	33	86.507
6	100	203.605	116	217.111	15	14.216	2	2.113	0.265	39.833	6	31	80.493
7	106	211.210	129	226.222	16	14.622	1.999	2.077	0.262	42.167	7	39	86.977

66: 1 Insert

Datos del DRAGON

Figura 20: Ingreso de Datos

Se colocan todos los datos obtenidos por DRAGON de manera manual. Una vez dispuestos los datos, se ajustan los parámetros necesarios para una correcta solución, que son: Número de Descriptores, número de descriptores a usar, numero de moléculas y su actividad (Figura 21).

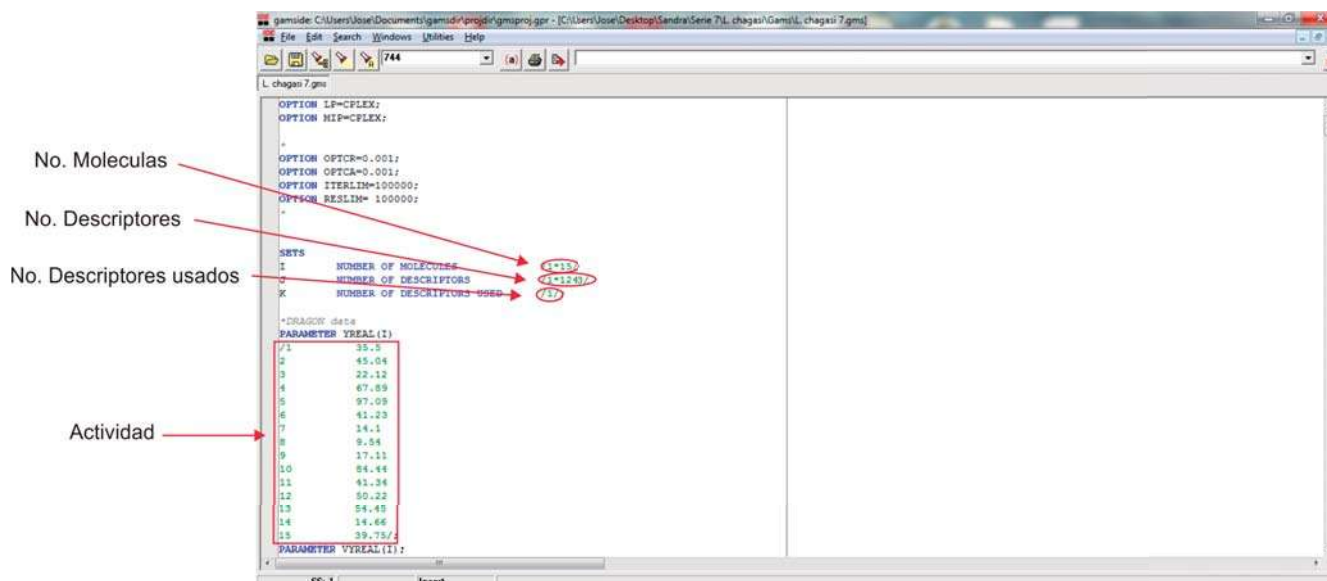


Figura 21: Ajuste de Parametros

Una vez concluido el ajuste de estos parámetros se procede a ejecutar el programa, mediante la opción “File” del menú del software que despliega a su vez un submenú donde se selecciona la opción “Run” (o mediante la tecla F9).

Terminados los cálculos, se abrirá un archivo en una pestaña en el mismo software, que tiene una extensión “lst”. Dentro de este archivo se dirige al sub menu “ VAR Y BINARY VARIABLES” donde se encuentran el descriptor o descriptores dependiendo de los usados, que fueron considerados como los óptimos, para su identificación. Se pondrá atención a la columna “LEVEL” donde aparecerá una valor de 1 para los considerados como los óptimos, todo valor diferente a 1 será omitido (Figura 22).

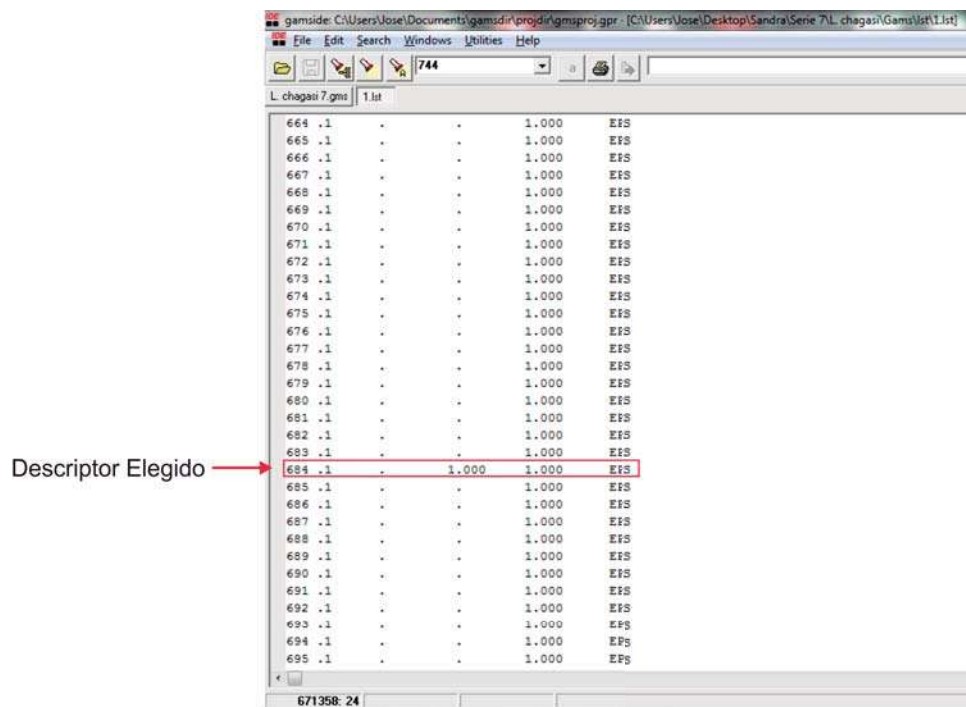


Figura 22: Búsqueda del Descriptor

Para completar el modelo, al final del archivo se encuentran la constante así como el coeficiente faltante en el modelo bajo los menús “VARIABLE ADCONST.L” y “VARIABLE A.L ADJUSTED VARIABLES” respectivamente (Figura 23).

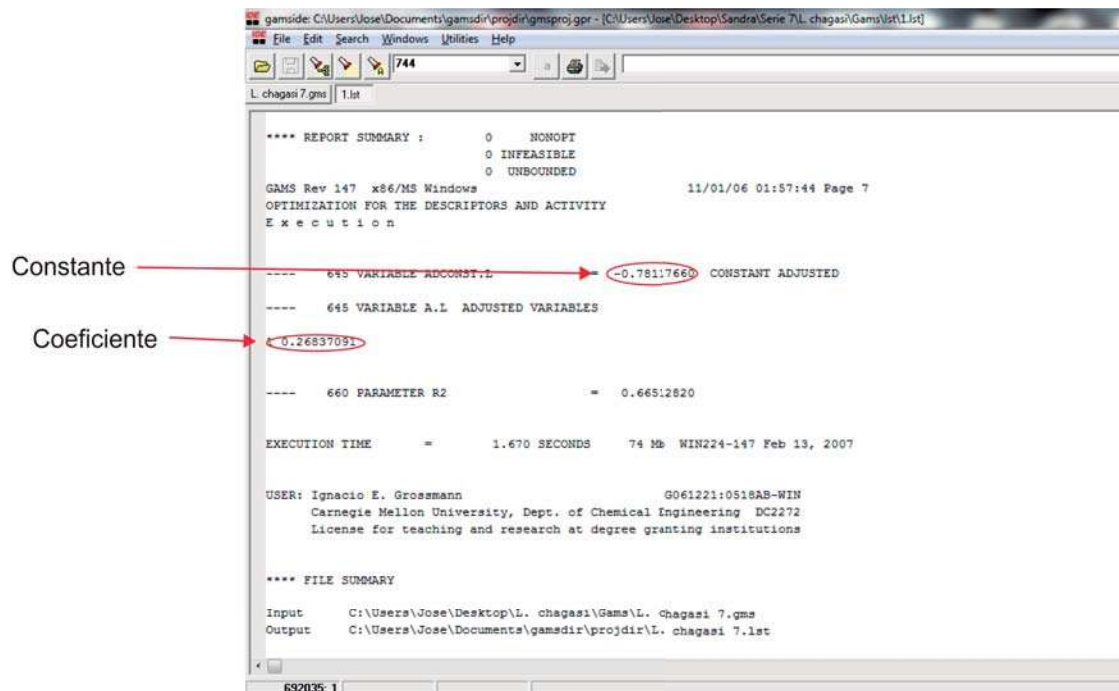


Figura 23: Constante y Coeficiente

Tanto la constante como el coeficiente son ajustados en Excel mediante una regresión lineal con lo que obtiene el modelo.

6. BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.who.int/leishmaniasis/en/index.html> Fecha de acceso: 21/06/10.
2. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/protozoos/leishmaniosis.php> Fecha de acceso: 21/06/10.
3. L. Sánchez-Saldaña; E. Sáenz-Anduaga; J. Pancorbo-Mendoza; R. Zegarra-Del-Carpio; N. Garcés-Velasco; A. Regis-Roggero; *Leishmaniasis*; Dermatología Peruana **2004**; vol 14, No 2.
4. http://www.who.int/leishmaniasis/disease_epidemiology/en/index.html Fecha de acceso: 21/06/10.
5. Stalin, Moreno-Villacis; Anita, Buestán-Cedill; Eduardo, Garzón-Aldás; *Leishmaniasis Cutánea: Presentación en Placa Verrucosa a Propósito de un Caso*; Revista Científica sociedad ecuatoriana de dermatología **2007**; vol 4, No.1.
6. Organizacion Panamericana de la Salud; *Leishmaniasis: Actualización 2007*.
7. J.M. Ramos; M. Segovia; *Estado actual del tratamiento farmacológico de la leishmaniasis*; Revista Española de Quimioterapia **1997**; Vol. 10, No.1.
8. Eric, S. GIL; Luiz, C. CUNHA; Aurélia, L.S. GONÇALVES; Aparecido, R. SOUZA ; Ana, C. VALDERRAMA NEGRÓN; *Importancia de los Compuestos Inorgánicos en el Tratamiento de la Leishmaniasis*; Latin American Journal of Pharmacy **2007**; ISSN 0326-2383.
9. María Font; Antonio Monge; *Métodos variacionales*; Monografías de la Real Academia

Nacional de Farmacia; Monografía I. Diseño de medicamentos.

10. Juan Antonio Galbis Pérez; *Panorama actual de la química farmacéutica*; Universidad de Sevilla: Sevilla, **2004**.
11. M. Pastor; J. Álvarez Builla; *Técnicas QSAR en el diseño de fármacos*; Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia; Monografía I. Diseño de medicamentos.
12. Strand Life Sciences; *Sarchitect Designer version 2.5 (User Guide)*; **2008**.
13. Roberto Todeschini; Viviana Consonni; *Molecular Descriptors for Chemoinformatics, Volumes I & II*; WILEY-VCH, **2009**.
14. Software *Hiper Chem 8.0.3 for Windows*; HiperCube Inc., **2007**.
15. Software *Dragón Versión 5.3 profesional para Windows*; Talete srl: Italy, **2004-2005**.
16. Software GAMS 2.0.35.10 para Windows; GAMS Development Corporation, **2007**.
17. Urmila M. Diwekar; *Introduction to Applied Optimization*; Carnegie Mellon University Pittsburgh, PA 15213.
18. José M. Sallán; Albert Suñé; Vicenç Fernández; Joan B. Fonollosa; *Métodos cuantitativos de organización industrial I*; Edicions de la Universitat Politècnica de Catalunya, SL Jordi Girona Salgado 31, 08034 Barcelona, **2002**.