

Trabajos de revisión en un campo de frontera, de manera que sea utilizable para la docencia.

Diseño de fármacos asistido por computadora

José Luis Medina-Franco,¹ Fabián López-Vallejo² y Rafael Castillo²

Abstract (Computer-Aided Drug Design)

This communication introduces Chemistry teachers and students to the basic concepts of the so-called Computer-Aided Drug Design (CADD). The objective is to contribute to the better understanding of the computational strategies currently used in the drug design process. CADD is a growing and very important Chemistry research area as reflected by the increasing number of applications and scientific publications. However, the basic strategies used in CADD are not covered yet in many undergraduate and graduate programs of universities around the world.

Introducción

Desde el nacimiento del diseño de fármacos asistido por computadora (DiFAC) en la década de los sesenta, el uso de técnicas computacionales aplicadas al desarrollo de fármacos va en aumento. En un gran número de trabajos de investigación publicados actualmente se hace uso de uno o varios métodos del DiFAC.

Además de la importancia que van adquiriendo los métodos computacionales como herramientas para el diseño racional de fármacos, muchos estudiantes se ven atraídos por esta área. Sin embargo, se les dificulta la lectura de los reportes científicos relacionados por la carencia del conocimiento básico de las estrategias del DiFAC. En gran parte, esto se debe a que en la mayoría de los planes de estudio a nivel licenciatura, y aun de posgrado, no están incorporados estos temas. Además, aunque la literatura relacionada con el DiFAC es cada vez más abundante, no es fácil para los estudiantes que inician en esta área identificar lecturas generales que

les permita adentrarse en forma sistematizada en este campo.

El objetivo de esta comunicación es presentar los principios básicos del DiFAC incluyendo sus objetivos, estrategias generales y metodologías más comunes. Al final se da una serie de lecturas recomendadas como una guía que sirva a estudiantes y profesores para profundizar sobre los principios aquí expuestos.

1. ¿Qué es el Diseño de Fármacos Asistido por Computadora?

El diseño de fármacos asistido por computadora consiste en aplicar algún procedimiento realizado por una computadora para relacionar la actividad de un compuesto con su estructura química (Hopfinger, 1985). Los objetivos principales del DiFAC son tres: descubrir moléculas activas, optimizar moléculas activas ya conocidas y seleccionar, de un grupo dado de estructuras, a los candidatos que tengan mayor o menor probabilidad de convertirse en fármacos exitosos. De esta manera, el uso de la computadora puede ayudar a descubrir y diseñar estructuras químicas que tengan las propiedades adecuadas para entrar en el proceso de desarrollo de un fármaco (Jorgensen, 2004; Ooms, 2000).

2. Evolución histórica

Los orígenes del DiFAC pueden remontarse a los estudios de Corwin Hansch quien, en la década de los sesenta, inició el desarrollo del método de relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) (Hansch, 1963). En los primeros años de la década de los setenta se inició el uso de las gráficas moleculares generadas por computadoras. Esto condujo al desarrollo del modelado molecular en tres dimensiones, que puede definirse como la generación, manipulación, cálculo y predicción de estructuras químicas reales y sus propiedades fisicoquímicas y biológicas asociadas (Leach, 2001). En la década de los ochenta y noventa comenzó a crecer el número de aplicaciones de diseño de fármacos que utilizan la información estructural de las macromoléculas biológicas con las que interactúan los fármacos (Tropsha, 2001). Actualmente hay un mercado inte-

¹ Instituto BIO5, Universidad de Arizona, Tucson, AZ, 85721, EUA.

² Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., México.

Correo electrónico: medina@pharmacy.arizona.edu, fabianhlv@correo.unam.mx, rafaelc@servidor.unam.mx

Recibido: 22 de agosto 2005; aceptado: 7 de febrero de 2006.

rés en desarrollar métodos computacionales, no solamente para descubrir moléculas activas y optimizar a los fármacos ya existentes, sino también para la predicción de la absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad de moléculas bioactivas (Waterbeemd, 2003).

3. Estrategias generales

Muchos fármacos ejercen su acción debido a su interacción con una macromolécula presente en el organismo. Tomando este principio, las estrategias del DiFAC se dividen en dos partes principales (Tropsha 2001) (figura 1).

a) Diseño basado en la estructura del ligando. Los métodos que se agrupan en esta área se centran en el estudio de la estructura química de la molécula con actividad biológica. A esta última nos referimos como *ligando*.

b) Diseño basado en la estructura del receptor. Los métodos que corresponden a esta estrategia consideran la estructura tridimensional de la macromolécula o biomolécula con la que interactúa el ligando. Nos referimos a la macromolécula como *receptor*.

De esta manera, la elección del método computacional empleado depende, en primera instancia, si se conoce o no la estructura del ligando y del receptor. Cuando se conocen ambas se puede hacer uso de las dos estrategias. Sin embargo, cuando no se conoce ninguna, hay que generar primero información experimental (figura 1).

4. Diseño basado en la estructura del receptor

Recientemente se han identificado macromoléculas que juegan un papel importante en procesos metabólicos y rutas biosintéticas. Debido a que la estructura tridimensional de muchas de estas macromoléculas se conoce experimentalmente, se pueden aplicar procedimientos computacionales para el diseño de moléculas con actividad biológica (Oshiro, 1998). Una fuente muy común de obtención de estructuras tridimensionales de biomoléculas es el *Protein Data Bank* (RCSB). Esta base de datos pública contiene la estructura tridimensional de miles de proteínas obtenidas por cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear.

Uno de los métodos de diseño basado en la estructura del receptor es el llamado diseño *de novo* que consiste en construir moléculas directamente en el receptor (Schneider, 2005). Otro método, que hoy en día es más empleado, es el acoplamiento (del

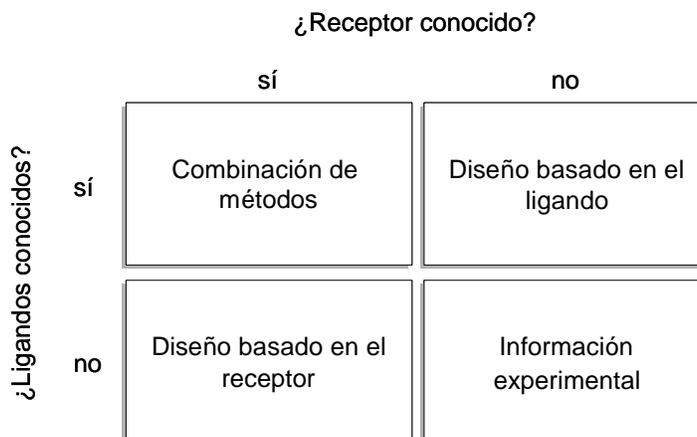


Figura 1. Estrategias generales del DiFAC.

inglés *docking*) molecular automatizado (Kitchen, 2004).

4.1. Acoplamiento (*docking*) molecular

El objetivo del acoplamiento molecular es encontrar el modo de unión más favorecido de un ligando con el receptor (Kitchen, 2004). El acoplamiento molecular requiere de dos componentes que pueden ser caracterizados, en forma general, como la etapa de “búsqueda” y la etapa de “evaluación” (Brooijmans, 2003). La búsqueda se refiere a la exploración del espacio configuracional accesible para el ligando dentro del receptor. El objetivo de esta exploración es encontrar la orientación y conformación del ligando que corresponda al mínimo global de la energía libre de unión (Sotriffer, 2003). Por su parte, la etapa de evaluación se refiere a la asignación de un valor numérico a cada una de las configuraciones generadas durante la etapa de búsqueda (Sotriffer, 2003). Esto permite establecer un orden entre las diferentes posiciones y configuraciones encontradas. Generalmente, aquella posición con la mejor evaluación es la que representa el modo de unión más probable (figura 2).

La predicción o cálculo del modo de unión de un ligando con su receptor es muy valiosa para el entendimiento del modo de acción de moléculas con actividad biológica. Como consecuencia, el acoplamiento molecular es un auxiliar muy útil para el diseño de nuevas estructuras.

Otra aplicación del acoplamiento molecular muy usado actualmente es la evaluación en la computadora de una gran cantidad de moléculas organizadas en lo que se conocen como bibliotecas virtuales

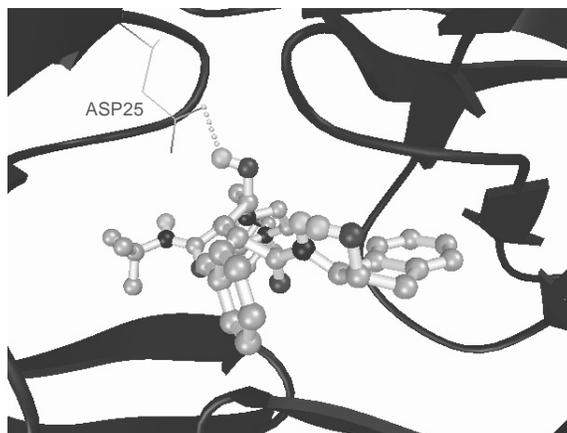


Figura 2. Modo de unión más probable del indinavir (ver su estructura en la tabla 1) con la proteasa de VIH-1, virus causante del SIDA. Se muestra un puente de hidrógeno que se forma entre el indinavir y un ácido aspártico (AutoDock).

(Leach, 2000). Éstas son colecciones de miles o hasta millones de compuestos cuya interacción con alguna macromolécula involucrada en una enfermedad puede ser predicha en pocas horas, o a veces en minutos, antes de hacer pruebas biológicas. Aunque hay que hacer pruebas experimentales para comprobar las predicciones, los experimentos se realizan con un número reducido de compuestos. De esta manera, el acoplamiento molecular se emplea para hacer más eficiente y reducir los costos de la investigación.

5. Diseño basado en la estructura del ligando

Cuando no se conoce la estructura del receptor se utilizan los métodos basados en el ligando. Estos métodos dependen de la información experimental disponible para una serie de estructuras químicas con actividad biológica conocida. Un método muy común en esta área son los estudios QSAR.

5.1. Relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR)

Cualquier método QSAR puede definirse, en general, como la aplicación de métodos matemáticos y estadísticos al problema de encontrar relaciones empíricas (modelos QSAR) de la forma $P_i = k(D_1, D_2, \dots, D_n)$, donde P_i son las actividades biológicas (o alguna otra propiedad de interés) de las moléculas; D_1, D_2, \dots, D_n son propiedades estructurales calculadas (o algunas veces medidas experimentalmente) de los compuestos, las cuales se conocen comúnmente con el

nombre de descriptores. En la expresión, k representa alguna transformación matemática establecida empíricamente que habría que aplicar a los descriptores para calcular el valor de la propiedad P_i de todas las moléculas. La relación entre los descriptores D y la propiedad P puede ser lineal, donde la propiedad puede calcularse directamente a partir del valor de los descriptores, o no lineal, donde el valor de los descriptores se utilizan para caracterizar la similitud química entre las moléculas, lo cual se usa para predecir la propiedad P de los compuestos (Tropsha, 2003).

Desde los primeros trabajos de Hansch se han desarrollado diferentes estrategias para hacer estudios QSAR (Kubinyi, 1998). Los diferentes métodos que se han desarrollado pueden analizarse desde dos puntos de vista: 1) los tipos de parámetros estructurales que se utilizan para caracterizar a las moléculas, desde simple fórmulas químicas a estructuras tridimensionales; y 2) los procedimientos matemáticos que se emplean para obtener las relaciones cuantitativas entre los descriptores moleculares y la actividad biológica.

De acuerdo con el origen de los descriptores moleculares usados en los cálculos, los métodos QSAR pueden dividirse en tres grupos. Un grupo usa un número relativamente pequeño de propiedades fisicoquímicas y parámetros que describen, por ejemplo, efectos hidrófobos, estéricos y electrostáticos. Estos métodos son conocidos en la literatura con el nombre de análisis de Hansch. Otro grupo se basa en características cuantitativas de las fórmulas estructurales. Debido a que las fórmulas estructurales son bidimensionales, estos métodos se conocen como estudios QSAR en dos dimensiones o QSAR-2D (Tropsha, 2003). Un tercer grupo de métodos se basa en los descriptores obtenidos de la representación tridimensional de las estructuras de las moléculas. A estos estudios se les conoce como QSAR en tres dimensiones o QSAR-3D (Greco, 1997). Probablemente, el ejemplo más conocido de QSAR-3D es el análisis comparativo de campos moleculares (del inglés *Comparative Molecular Field Analysis*, CoMFA) (Cramer, 1988). Esta metodología puede mostrar los resultados en forma gráfica, interpretándose en términos de las interacciones estéricas y electrostáticas importantes para que el ligando se una al receptor (figura 3).

Los estudios QSAR también pueden ser clasificados por el tipo de métodos de correlación usados en el desarrollo de los modelos. Éstos pueden ser

métodos lineales, como es el caso de la regresión lineal o regresión lineal múltiple, y no lineales. Ejemplo de este último es el análisis de k -vecinos más cercanos (Medina-Franco, 2005).

Después de desarrollar a un modelo que correlacione la actividad biológica con los descriptores, la siguiente etapa de un estudio QSAR es la validación de los modelos. Esta etapa es necesaria debido a la posibilidad de que las correlaciones encontradas sean producto de la casualidad (Topliss, 1972). La validación consiste en evaluar la capacidad que tiene el modelo QSAR para predecir con exactitud la propiedad de interés (por ejemplo, la actividad biológica) de los compuestos que no fueron utilizados en el desarrollo del modelo. La predicción es uno de los objetivos más importantes de los modelos QSAR (Oprea, 1997).

Las diferentes metodologías QSAR han tenido aplicaciones exitosas al diseño de fármacos. Numerosos ejemplos de estas aplicaciones pueden encontrarse en la literatura (Hansch, 1995). Hoy en día, una de las aplicaciones más importantes que tienen los estudios QSAR es la predicción de alguna propiedad, como la actividad biológica, de una gran cantidad de compuestos en forma rápida. Esto se debe al creciente desarrollo de la química combinatoria (Rivero, 2005) y a las pruebas biológicas de alto rendimiento. De esta manera, se puede predecir en forma virtual la actividad de compuestos que podrán ser sintetizados posteriormente.

6. Combinación de métodos

Si, además de conocer la estructura del receptor, se cuenta con información experimental sobre relaciones estructura-actividad para un grupo de moléculas que se unen al mismo receptor, se pueden combinar técnicas de diseño basado en el receptor y diseño basado en el ligando (Sipl, 2002). Un ejemplo de esta combinación son estudios QSAR-3D con acoplamiento molecular (Medina-Franco, 2004). De esta manera, los resultados gráficos del estudio QSAR-3D pueden visualizarse junto con estructura del receptor y se obtiene mayor información del sistema (figura 4).

7. Aplicaciones exitosas y perspectivas

Desde sus primeras aplicaciones al diseño de fármacos, las herramientas computacionales han contribuido significativamente al desarrollo de fármacos que se han aprobado para su uso clínico. Uno de los primeros casos de éxito lo constituyó el antibacteriana-

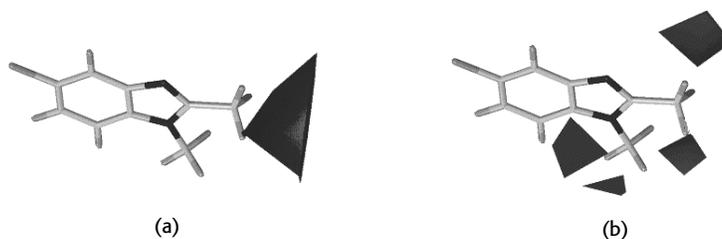


Figura 3. Modelos de CoMFA desarrollados para correlacionar la estructura de los benzimidazoles con la actividad antiparasitaria. (a) Campos electrostáticos que desfavorecen la actividad biológica por sustituyentes ricos en electrones; (b) campos electrostáticos que favorecen la actividad biológica por sustituyentes ricos en electrones (López-Vallejo, 2006).

no norfloxacin. Estudios QSAR ayudaron al desarrollo de este fármaco que se comercializó por primera vez en 1983 con el nombre de Noroxin®. Ejemplos de otros fármacos que se han comercializado con la asistencia de métodos computacionales se encuentran resumidos en la tabla 1 (Boyd, 1999).

Además de los fármacos que han llegado al mercado con la asistencia de computadoras, se reportan constantemente casos en donde el acoplamiento molecular, estudios QSAR o algún otro método del DiFAC, han tenido impacto en el proyecto sugiriendo nuevas moléculas activas que se encuentran actualmente en desarrollo (Jorgensen, 2004).

El empleo de técnicas computacionales para el desarrollo de fármacos se ha visto favorecido por la disponibilidad de equipos de cómputo cada vez más rápidos y más baratos. Asimismo, el número de programas computacionales va creciendo en forma acelerada habiendo muchos programas disponibles

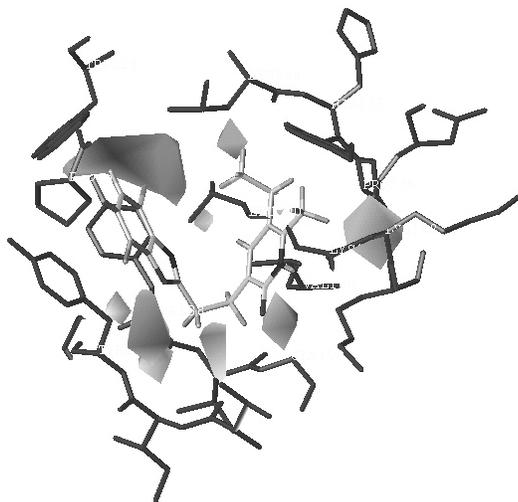


Figura 4. Estudio QSAR-3D combinado con un estudio de acoplamiento molecular.

Tabla 1. Algunos fármacos comerciales desarrollados con la ayuda de métodos computacionales.

Compuesto (nombre comercial)	Estructura	Uso terapéutico	Método computacional
Norfloxacina (NOROXIN®)		Antibacteriano	QSAR
Sal de potasio de losartan (COZAAR®)		Tratamiento de la hipertensión	Modelado molecular y QSAR
Clorhidrato de dorzolamida (TRUSOPT®)		Tratamiento del glaucoma	Diseño basado en la estructura y cálculos <i>ab initio</i>
Mesilato de nelfinavir (VIRACEPT®)		Tratamiento del SIDA	Diseño basado en la estructura
Zolmitriptán (ZOMIC®)		Tratamiento de la migraña	Modelado molecular
Sulfato de indinavir (CRIXIVAN®)		Tratamiento del SIDA	Diseño basado en la estructura

gratuitamente. Hoy en día, la industria farmacéutica y muchos grupos de investigación alrededor del mundo, incorporan herramientas computacionales al descubrimiento y desarrollo de fármacos (Balbes, 1994; Jorgensen, 2004).

El tratamiento de las enfermedades se ve con optimismo. Es de esperarse, en un futuro no muy lejano, la creación de fármacos más específicos, menos tóxicos y más económicos para la prevención de enfermedades, para curar y conservar la salud de los humanos y animales. En gran medida, esto será posible gracias al diseño de nuevos fármacos asistido por computadora. ▣

Lecturas recomendadas

Se sugieren las siguientes lecturas para profundizar en los aspectos generales del DiFAC y algunos de sus métodos más comunes.

Diseño de Fármacos Asistido por Computadora

Boyd, D. B., Drug design. En *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer, P. V. R., Ed., John Wiley and Sons, West Sussex, UK, 1998, vol. 1, p. 795-804.

Reddy, M. R. y Parrill, A. L., Overview of rational drug design. En *Rational Drug Design: Novel Methodology and Practical Applications*, Parrill, A. L. y Reddy, M. R., Eds., ACS Symposium Series 719, American Chemical Society, Washington, DC, 1999, p. 1-11.

Acoplamiento molecular

Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R. y Bajorath, J., Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**[11], 935-949, 2004.

Muegge, I. y Rarey, M., Small molecule docking and scoring. En *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K. y Boyd, D., Eds., VCH Publishers, Nueva York, 1994, vol. 17, p. 1-60.

Relaciones cuantitativas estructura-actividad

Kubinyi, H., Quantitative structure-activity relationships in drug design. En *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer, P. V. R., Ed., John Wiley and Sons, West Sussex, UK, 1998, vol. 4, p. 2309-2320.

Cruciani, G.; Carosati, E. y Clementi, S., Three-dimensional quantitative structure-property relationships. En *The practice of medicinal chemistry*, Wermuth, C., Ed., Academic Press, Londres, 2003, p. 405-416.

Referencias

AutoDock. <http://autodock.scripps.edu>

Balbes, L. M., Mascarella, S. W. y Boyd, D. B., A perspective of modern methods in computer-aided drug design. En *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K. y Boyd, D., Eds., VCH Publishers, Nueva York, 1994, vol. 5, p. 337-379.

Boyd, D. B., Is rational design good for anything? En *Rational Drug Design: Novel Methodology and Practical Applications*, Parril, A. L. y Reddy, M. R., Eds., ACS Symposium Series 719, American Chemical Society, Washington, DC, 1999, p. 347-356.

Brooijmans, N. y Kuntz, I. D., Molecular recognition and docking algorithms, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **32**, 335-373, 2003.

Cramer, R. D. III., Patterson, D. E. y Bunce, J. D., Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**[18], 5959-5967, 1988.

Greco, G., Novellino, E. y Martin, I. C., Approaches to three-dimensional quantitative structure-activity relationships. En *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K., Boyd, D., Eds., VCH Publishers, Nueva York, 1997, vol. 11, p. 183-240.

Hansch, C., Muir, R. M., Fujita, T., Maloney, P. P., Geiger, E. y Streich, M., The correlation of biological activity of plant growth regulators and partition coefficients with Hammett constants and partition coefficients, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**[18], 2817-2824, 1963.

Hansch, C. y Leo, A., *Exploring QSAR-fundamentals and applications in chemistry and biology*, American Chemical Society, Washington, DC, 1995.

Hopfinger, A. J., Computer-assisted drug design, *J. Med. Chem.*, **28**[9], 1133-1139, 1985.

Jorgensen, W. L., The many roles of computation in drug discovery, *Science*, **303**, 1813-1818, 2004.

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R. y Bajorath, J., Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**[11], 935-949, 2004.

Kubinyi, H., From narcosis to hyperspace: The history of QSAR, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **21**[4], 348-356, 2002.

Leach, A. R. y Hann, M. M., The *in silico* world of virtual libraries, *Drug Discov. Today*, **5**[8], 326-336, 2000.

Leach, A. R., *Molecular modeling. Principles and Applications*, Pearson Education Limited, Essex, Inglaterra, 2001, p. 2.

López-Vallejo, F., Medina-Franco, J. L., Hernández-Campos, A., Rodríguez-Morales, S., Yépez, L., Cedillo, R., y Castillo, R., Molecular modeling of some 1H-benzimidazole derivatives with biological activity against *Entamoeba histolytica*: A comparative molecular field analysis study, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, en prensa.

Medina-Franco, J. L., Rodríguez-Morales, S., Juárez-Gordiano C., Hernández-Campos, A. y Castillo, R. A docking based CoMFA study of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-1 of the pyridinone derivative type. *J. Comput.-Aided. Mol. Des.*, **18**[5], 345-360, 2004.

Medina-Franco, J. L., Golbraikh, A., Oloff, S., Castillo, R., Tropsha, A., Quantitative structure-activity relationships analysis of pyridinone HIV-1 reverse transcriptase inhibitors using the *k* nearest neighbor method and QSAR-based database mining, *J. Comput.-Aided. Mol. Des.*, **19**[4], 229-242, 2005.

Ooms, F., Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry, *Curr. Med. Chem.*, **7**[2], 141-158, 2000.

Oprea, T. y Waller, C. L., Theoretical and practical aspects of three-dimensional quantitative structure-activity relationships. En *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K. y Boyd, D., Eds., VCH Publishers, Nueva York, 1997, vol. 11, p. 127-182.

Oshiro, C. M., Kuntz, I. D. y Knegtel, R. M. A., Molecular docking and structure-based design. En *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer, P. V. R., Ed., John Wiley and Sons, West Sussex, UK, 1998, vol. 3, p. 1606-1612.

RCSB. Brookhaven Protein Data Bank.

<http://www.rcsb.org/pdb/welcome.do>

Rivero Espejel, I. A., Química combinatoria, *Ciencia (México)*, **2005**, **56**[2], 55-64.

Schneider, G. y Fechner, U., Computer-based *de novo* design of drug-like molecules, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005 **4**[8], 649-663.

Sippl, W. Development of biologically active compounds by combining 3D QSAR and structure-based design methods, *J. Comput.-Aid. Mol. Des.*, **16**[11], 825-830, 2002.

Sottriffer, C., Klebe, G., Stahl, M. y Böhm, H.-J., Docking and scoring functions/virtual screening. En *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Abraham, D. J., Ed., John Wiley and Sons, Hoboken, Nueva Jersey, 2003, vol. 1, p. 281-331.

Topliss, J. G. y Costello, R. J., Chance correlations in structure-activity studies using multiple regression analysis, *J. Med. Chem.*, **15**[10], 1066-1068, 1972.

Tropsha, A. y Zheng, W., Computer aided drug design. En *Computational Biochemistry and Biophysics*, Becker, O. M., Mackrell, Jr. A. D., Roux, B. y Watanabe, M., Eds., Marcel Dekker, Nueva York, 2001, p. 351-369.

Tropsha, A., Recent trends in quantitative structure-activity relationships. En *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Abraham, D. J., Ed., John Wiley and Sons, Hoboken, Nueva Jersey, 2003, vol. 1, p. 49-76.

Waterbeemd, van de H. y Gifford, E., ADME *in silico* modelling: towards prediction paradise?, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2**[3], 192-204, 2003.