

---

# Diseño molecular asistido por ordenador

---

J. Quintana

Unidad de Modelización Molecular. Laboratorios Dr. Esteve, S.A., Barcelona.

## Introducción

Durante los últimos 15 años se han incorporado a los laboratorios de investigación de las principales industrias farmacéuticas de todo el mundo una serie de técnicas computacionales que permiten racionalizar el diseño de nuevos medicamentos. Estas técnicas, que reciben la denominación general de *Computer-Assisted Drug Design* (diseño de fármacos asistido por ordenador) y también *Molecular Modeling* (modelización molecular), se han extendido gracias al desarrollo continuo de la memoria y capacidad de computación de los ordenadores gráficos (*workstations*), y al desarrollo de programas (*software*), que permiten la simulación de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y de la interacción de dichos fármacos con macromoléculas presentes en las células de los organismos vivos<sup>1</sup>. Los crecientes costes asociados a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, así como la limitación en los años de protección de las patentes de producto, unidos a la necesidad de obtener fármacos más innovadores, selectivos y con menores efectos secundarios, han sido también factores importantes para el desarrollo de las técnicas englobadas en el diseño molecular asistido por ordenador. En esta ponencia se resumen algunos métodos utilizados en este campo, así como la utilización de bases de datos para el diseño de fármacos, y se describe el potencial futuro del uso de ordenadores en el diseño molecular en relación a los últimos avances en especialidades científicas como la química combinatoria, la determinación estructural de macromoléculas biológicas, la ingeniería genética y la bioinformática.

## Métodos utilizados en el diseño molecular asistido por ordenador

El sueño del químico medicinal es diseñar fármacos que tengan una actividad farmacológica específica. En las empresas farmacéuticas

se sintetizan miles de compuestos, y para cada uno de ellos se evalúan sus parámetros de actividad farmacológica. Muy pocos de esos compuestos, potenciales fármacos, seguirán adelante y alcanzarán el mercado, tras un largo proceso de entre 10 y 15 años que supone múltiples estudios en las fases preclínica y clínicas, con un elevado coste económico de desarrollo. El proceso de descubrimiento de nuevos fármacos se ha originado en muchos casos en la capacidad de los equipos de síntesis química para proveer una gran cantidad de nuevas moléculas para el análisis de su actividad farmacológica (*screening*). Esto ha llevado a afirmar a algunos investigadores que el desafío de la química médica actual no está en cómo sintetizar nuevos compuestos, sino en qué compuestos deben sintetizarse. Se deberían esperar grandes avances terapéuticos y beneficios comerciales si pudieran predecirse los efectos farmacológicos de una nueva molécula y si pudieran diseñarse moléculas con un objetivo terapéutico específico<sup>2</sup>.

El diseño molecular asistido por ordenador se sitúa al comienzo de la tarea investigadora de un nuevo fármaco. Su objetivo fundamental es la predicción de la actividad biológica de nuevas moléculas. El diseño de los denominados compuestos «cabeza de serie» (*lead compounds*) requiere el análisis de una gran cantidad de información interdisciplinaria (química, biológica, farmacológica, clínica) en muchos casos presente en bases de datos especializadas (estructurales, farmacológicas, bibliográficas). Una vez determinada la «diana» biológica (receptor, enzima, sistema) sobre la que se desea actuar, se desarrollan unas ideas de nuevos compuestos basadas en el conocimiento generado por toda la información recopilada. Tras la síntesis y la evaluación farmacológica de la serie de compuestos sintetizados es posible optimizar dicha serie para acabar escogiendo las moléculas candidatas para el desarrollo clínico tras varios ciclos del proceso síntesis-evaluación farmacológica-optimización. El diseño molecular asistido por

ordenador se integra en este proceso en la generación de ideas para nuevos compuestos y en la optimización de series (análisis de las relaciones estructura-actividad), permitiendo la reducción del número de moléculas a sintetizar y la

racionalización del tipo de moléculas sintetizadas para obtener una mayor especificidad.

Los métodos utilizados para diseñar nuevos fármacos pueden dividirse en dos grandes grupos: a) cuando no se conocen los detalles es-

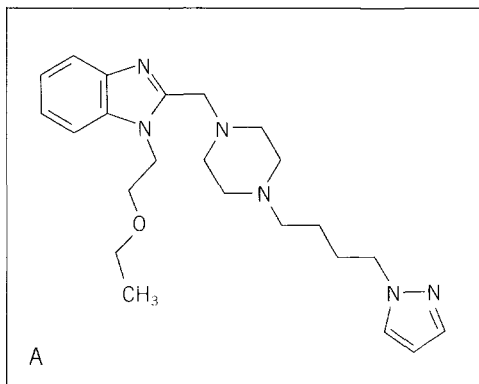
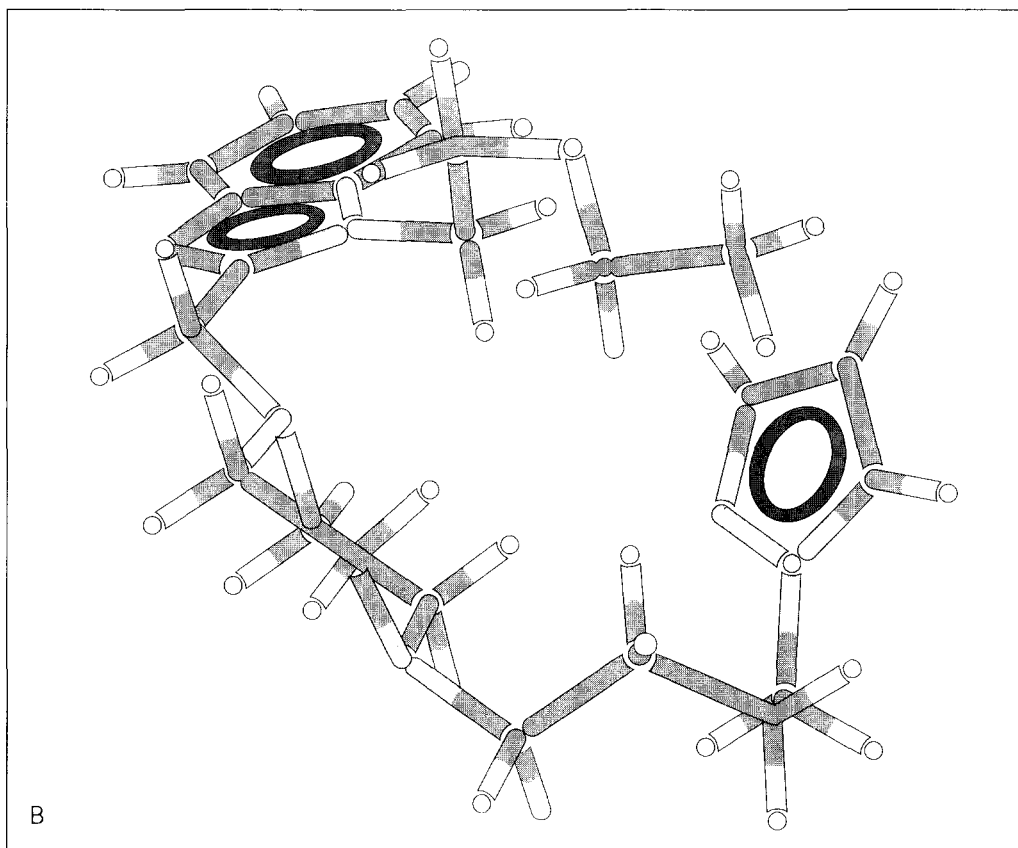


Fig. 1. a) Estructura química en 2D de la mapinastina, un nuevo antihistamínico; y b) estructura de la mapinastina en 3D, optimizada mediante técnicas de diseño molecular asistido por ordenador.



tructurales de la interacción fármaco-receptor, las nuevas moléculas pueden diseñarse comparando en el espacio tridimensional las propiedades geométricas, electrónicas y físico-químicas de otras moléculas que actúan sobre el receptor estudiado, y *b*) cuando se conocen experimentalmente los detalles estructurales de la interacción entre uno o varios fármacos y el receptor, pueden diseñarse nuevas moléculas basadas en dichas estructuras fármaco-receptor. A continuación se describen las posibilidades y utilización de cada uno de estos métodos.

#### *Cuando no se conoce la estructura fármaco-receptor*

*Técnicas generales.* Los químicos están acostumbrados a utilizar gráficos bidimensionales para la representación de las estructuras químicas de las moléculas (fig. 1a). Sin embargo, la mayoría de las moléculas no son planas, sino que tienen una estructura tridimensional (fig. 1b) que es precisamente la responsable de las propiedades fisicoquímicas de dichas moléculas y de su interacción con otras moléculas tridimensionales, como en el caso de la interacción fármaco-receptor, que produce una respuesta farmacológica determinada.

El diseño molecular asistido por ordenador, para simular y comparar las propiedades de las moléculas en 3 dimensiones, utiliza una serie de cálculos y parámetros para convertir las estructuras químicas en 2D a estructuras químicas en 3D. La generación de estructuras 3D se puede considerar como la construcción de un modelo, en el que se determinan las distancias de enlace, los ángulos de enlace y los ángulos diedros aproximados que relacionan los átomos de las moléculas, y posteriormente se minimiza la energía de las moléculas así construidas<sup>3</sup>.

La optimización de la estructura tridimensional generada puede realizarse con el ordenador mediante una diversidad de técnicas como la mecánica molecular, la dinámica molecular, los cálculos semiempíricos y los cálculos ab initio, y puede considerarse también la optimización de la estructura tridimensional en un medio solvente, normalmente acuoso, que también se simula computacionalmente (para la revisión sobre estas técnicas de optimización estructural, véase referencia bibliográfica 4).

La mayoría de las moléculas, como es el caso de la representada en la figura 1, tienen en su estructura varios enlaces simples alrededor de los cuales puede girar el resto de los grupos unidos a dicho enlace. En consecuencia, una es-

tructura en 2D (fig. 1a) tiene en realidad muchas estructuras 3D compatibles. La técnica del análisis conformacional<sup>4</sup> puede generar las estructuras 3D posibles (denominadas conformeros) por rotación alrededor de enlaces, y ordenarlas en función de su estabilidad teórica (siendo el conformero teórico más estable el de menor energía relativa). Si se dispone de la estructura tridimensional experimental del compuesto estudiado es posible comparar la estructura empírica y la teórica.

*Relaciones estructura-actividad.* Muchas moléculas con una actividad farmacológica selectiva se han descubierto por optimización de la actividad de una molécula original (denominada «cabeza de serie») que a su vez se había obtenido por cribado general o por análisis de sustancias naturales. Las técnicas estadísticas que hacen posible dicha optimización se denominan relaciones estructura-actividad<sup>5</sup>, y pueden abarcar desde una relación simplemente cualitativa (qué sustituciones en un núcleo común a varias moléculas favorecen la actividad), a una predicción cuantitativa (QSAR) de la actividad (una ecuación que indique qué sustituciones en la molécula tendrán una mayor importancia para mejorar la actividad). Existen también técnicas computacionales denominadas 3D-QSAR que, basadas en una superposición tridimensional de moléculas activas, permiten calcular aquellas zonas de las moléculas que presentarán una interacción favorable o desfavorable con un receptor<sup>6</sup>.

*Obtención de farmacóforos.* Cuando varios laboratorios trabajan en un mismo campo terapéutico, es frecuente que se desarrollen nuevas moléculas activas con una gran similitud estructural (fig. 2a). Sin embargo, es también posible que diversas aproximaciones químicas generen moléculas activas y selectivas para un mismo receptor, y que aparentemente no presenten una similitud estructural en la representación química bidimensional (fig. 2b). Las técnicas computacionales de identificación de farmacóforos<sup>7</sup> permiten establecer cuáles son las funciones químicas importantes para una interacción favorable fármaco-receptor y cuál es la distribución espacial de dichas funciones químicas (fig. 3).

*Búsqueda en bases de datos de estructuras químicas tridimensionales.* Si es posible obtener un farmacóforo que explique la actividad farmacológica selectiva de una serie de moléculas

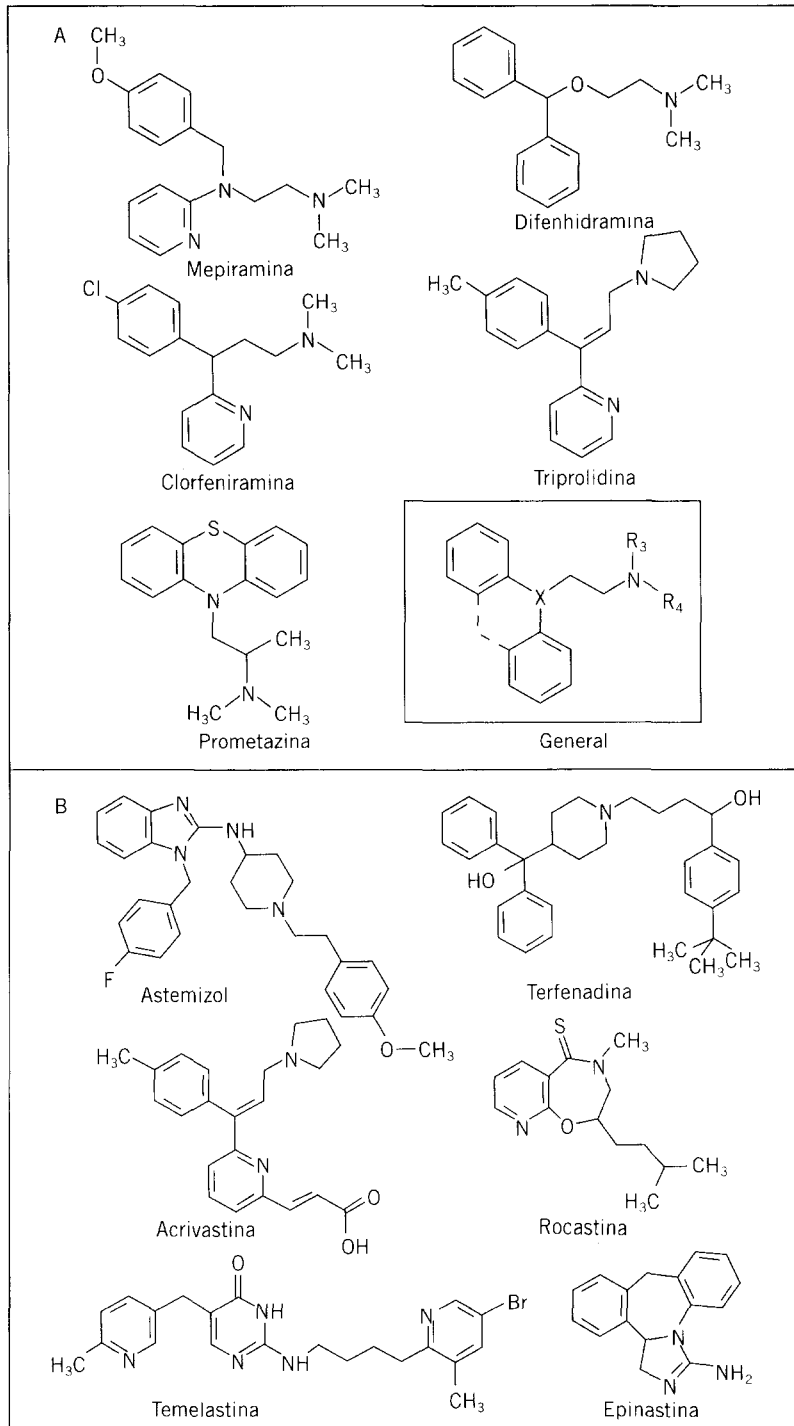


Fig. 2. a) Estructuras químicas de algunos compuestos antihistamínicos clásicos, con una gran similitud estructural en 2D; y b) estructuras químicas de algunos compuestos antihistamínicos no clásicos (no producen sedación), con estructuras 2D diferenciadas.

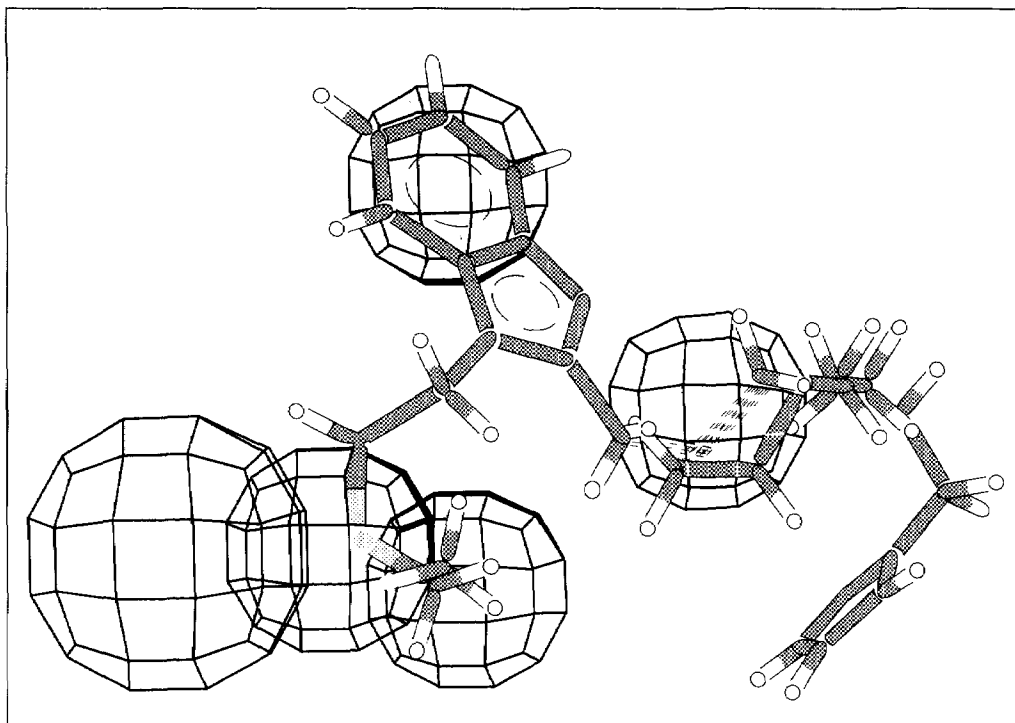


Fig. 3. La molécula de mapinastina superpuesta en el farmacóforo para antihistamínicos selectivos del receptor  $H_1$  de histamina.

las estructuralmente diversas (fig. 3), es posible utilizarlo para buscar en una base de datos que contenga estructuras químicas tridimensionales (experimentales o calculadas teóricamente) mediante las técnicas descritas anteriormente). Si en la búsqueda se introduce cierta flexibilidad conformacional<sup>18</sup>, se pueden obtener nuevos compuestos «cabeza de serie» que presenten una estructura química diferente a la de los compuestos desarrollados previamente y que contengan los elementos químicos que predigan una actividad selectiva. La ventaja de este método es que las moléculas extraídas de la base de datos ya han sido sintetizadas previamente o bien son adquiribles comercialmente, por lo que puede evaluarse su actividad farmacológica rápidamente.

#### Quando se conoce la estructura fármaco-receptor

Si se conoce la estructura tridimensional del receptor o enzima sobre los que actúan una serie de fármacos selectivos, bien la estructura na-

tiva (sin ligandos) o bien la estructura de un complejo receptor-ligando, es posible utilizar todas las técnicas computacionales de diseño molecular resumidas en el apartado anterior. Sin embargo, la información estructural experimental de una macromolécula, obtenida generalmente por difracción de rayos X o por resonancia magnética nuclear, nos ofrece una imagen detallada del volumen y las características químicas y electrostáticas del centro activo de dicha enzima o receptor. Se han desarrollado una serie de técnicas computacionales para aprovechar esta información estructural en 3D en el diseño de fármacos, englobadas en el término *structure-based drug design*<sup>9</sup>. Estas técnicas permiten un análisis geométrico, energético y electrostático de las interacciones ligando-receptor, y predecir la actividad de nuevas moléculas incorporadas al centro activo (*docking*) por su mayor o menor estabilidad energética del complejo con la macromolécula.

La técnica denominada diseño *de novo* en un espacio tridimensional definido (centro activo) consiste en utilizar moléculas o fragmentos de

moléculas de bases de datos estructurales tridimensionales, y unirías para generar un nuevo compuesto «cabeza de serie» en el que se magnifiquen las interacciones energéticamente favorables entre la molécula diseñada y su receptor.

En el caso de muchos receptores, como los del sistema nervioso central, es difícil determinar la estructura tridimensional de estas macromoléculas mediante las técnicas experimentales habituales, debido a sus características hidrofóbicas como proteínas de membrana. Sin embargo, en estos casos es aún posible obtener un modelo tridimensional de los receptores mediante las técnicas computacionales de homología de proteínas y modelización de receptores<sup>10</sup>. Si se puede validar el modelo teórico de receptor obtenido, mediante técnicas experimentales como la mutagénesis, se pueden diseñar nuevos compuestos «cabeza de serie» basados en la estructura del receptor.

#### Uso de bases de datos en el diseño molecular asistido por ordenador

Las bases de datos con información relevante al tipo de fármacos que queremos investigar y a la interacción de dichos fármacos con su receptor pueden utilizarse para analizar los compuestos en fase preclínica, clínica o en el mercado, tanto en lo que se refiere a sus estructuras químicas como a su actividad farmacológica, y definir nuevas moléculas basadas en esta información y la utilización de los métodos descritos de diseño molecular asistido por ordenador.

Algunas de las bases de datos más frecuentemente usadas en la investigación farmacéutica y la información que contienen se resumen en el siguiente ejemplo. La información que puede extraerse de dichas bases de datos puede ser unidimensional (1D) (texto, actividad), bidimensional (2D) (subestructuras químicas) o tridimensional (3D) (estructuras de fármacos y receptores, parámetros geométricos que relacionan funcionalidades químicas en el espacio tridimensional). Es frecuente el uso combinado de instrucciones de búsqueda en 1D, 2D y 3D para acotar el número de compuestos y cantidad de información obtenida en las bases de datos.

Como ejemplo en el campo de los antagonistas específicos del receptor H<sub>1</sub> de la histamina, se realizó una búsqueda de compuestos que presentaran dicha actividad y que estuvieran en diferentes fases de desarrollo clínico, o bien en el mercado, en las bases de datos estructurales

TABLA I  
COMPUESTOS UTILIZADOS PARA EL  
CRIBADO DE LOS FÁRMACOS  
ANTI-HISTAMÍNICOS

| Compuesto           | K <sub>i</sub> <sup>a</sup> | pA <sub>2</sub> <sup>b</sup> | DE <sub>50</sub> <sup>c</sup> |
|---------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Neobenodina (S)     | 12,3                        | 6,87                         |                               |
| Mepiramina          | 1,15                        | 9,0                          | 5,4                           |
| Clorfeniramina (R)  | 209,0                       | 7,84                         |                               |
| Clorfeniramina (S)  | 4,79                        | 9,30                         | 0,77                          |
| Tripolidina (trans) | 1,66                        | 9,94                         | 8,8                           |
| Cetirizina          | 29,5                        |                              |                               |
| Descloretadina      | 4,07                        |                              |                               |
| Loratadina          | 155,0                       |                              |                               |
| Prometazina (S)     | 1,82                        | 8,93                         | 0,45                          |
| Dimetindeno (R)     | 0,62                        | 9,1                          |                               |
| Dimetindeno (S)     | 79,4                        | 7,8                          |                               |
| Epinastina          | 1,41                        |                              |                               |
| Fenindamina (S)     | 6,31                        |                              |                               |
| Terfenadina (S)     | 106,0                       |                              |                               |
| Terfenadina (R)     | 74,1                        | 7,8                          | 1,3                           |
| Astemizol           | 5,25                        | 8,6                          | 0,2                           |
| Cicletanida (S)     | 28,0                        | 7,2                          |                               |
| Cicletanida (R)     | 42.700                      | 5,2                          |                               |
| Mapinastina         | 8,0                         | 9,0                          | 0,02                          |
| E-4649              |                             |                              | 30,0                          |
| Clemastina (R, R)   |                             | 9,45                         | 0,04                          |
| Clemastina (R, S)   |                             | 9,40                         | 0,28                          |
| Clemastina (S, S)   |                             | 7,99                         | 11,0                          |
| Clemastina (S, R)   |                             | 8,57                         | 5,0                           |
| Ebastina            |                             | 8,1                          | 1,6                           |
| Difenhidramina      | 18,3                        | 8,14                         | 5,4                           |
| Ketotifeno          |                             | 9,49                         | 0,89                          |
| Noberastina         |                             |                              | 0,02                          |
| Temelastina         | 1,62                        | 9,55                         |                               |
| Levocabastina       | 17,4                        |                              | 0,003                         |
| Tripolidina (cis)   |                             | 6,88                         |                               |
| Carbinoxamina (R)   |                             | 7,02                         |                               |
| Carbinoxamina (S)   |                             | 9,0                          |                               |
| Neobenodina (R)     | 1,5                         | 8,76                         |                               |
| Azelastina          |                             | 8,24                         |                               |
| Emedastina          | 9,9                         |                              | 0,2                           |
| AD-3264             |                             | 9,0                          |                               |
| Tazifilina          |                             | 9,15                         |                               |
| Acrivastina         |                             | 9,20                         | 0,9                           |
| Rocastina           |                             | 8,89                         |                               |

<sup>a</sup>Unión al receptor H<sub>1</sub> (nM); <sup>b</sup>En ileo de cobaya; <sup>c</sup>Actividad in vivo (mg/kg).

Drug Data Report (Prous Science Publishers, Barcelona) y Patent Fast Alert (Current Drugs, Ltd., Londres, Reino Unido). En las mismas bases de datos, así como en las bases de datos bibliográficas, se buscaron las actividades farmacológicas de los compuestos de interés en tres ensayos (dos *in vitro* y uno *in vivo*) frecuentemente utilizados para el cribado de los compuestos antihistamínicos (tabla I). Mediante técnicas de diseño molecular asistido por ordenador (programa Catalyst, de Biosym/Molecular Simulations), se calcularon las conformaciones más probables de cada uno de los compuestos en la lista y se obtuvo un farmacóforo (fig. 3) que representa la disposición común en el espacio tridimensional de una serie de funcionalidades químicas presentes en los antihistamínicos más potentes. Se utilizó entonces la información geométricoquímica expresada en este farmacóforo para buscar compuestos químicos en bases de datos tridimensionales (National Cancer Institute [NCI], Derwent World Drug Index, Medchem, Maybridge) que satisficieran las condiciones estructurales y funcionales del farmacóforo obtenido.

Los compuestos obtenidos en esta búsqueda tridimensional de bases de datos con el farmacóforo antihistamínico pueden clasificarse en 3 grupos: a) compuestos antihistamínicos en el mercado o en fases de desarrollo clínicas; b) compuestos con otras actividades farmacológicas distintas a la del antagonista histamínico  $H_1$ , en el mercado o en fases de desarrollo, y c) otros compuestos en fase de investigación preclínica. Obviamente, los compuestos del grupo «a» no son interesantes para desarrollar nuevas cabezas de serie antihistamínicos, dado que ya están siendo desarrollados con dicha actividad por otros grupos. Sin embargo, el hecho de extraer dichos compuestos de las bases de datos implica una validación, no sólo del método informático de búsqueda, sino también de la correcta definición del farmacóforo utilizado en la búsqueda. Los compuestos del grupo «b» permiten explorar experimentalmente la actividad antihistamínica de fármacos que han sido desarrollados para otras aplicaciones terapéuticas. Por último, los compuestos del grupo «c» predicen una actividad antihistamínica para unas moléculas conocidas generalmente a través de patentes y, en consecuencia, pueden sintetizarse, comprobar de manera experimental su actividad antihistamínica y servir como nuevas moléculas «cabezas de serie».

Otras bases de datos de interés en el análisis de relaciones estructura-actividad son las que incluyen propiedades fisicoquímicas teóricas y

experimentales, como el pKa o los coeficientes de partición (logP) contenidos en la base de datos Medchem (Daylight Information, Nuevo México, EE.UU.). Una de sus principales utilidades es la de predecir las propiedades de un fármaco en un medio determinado (ionización o transporte), así como su metabolismo probable o su relativa facilidad para cruzar la barrera hematoencefálica.

También existen dos bases de datos que contienen resultados experimentales de la estructura tridimensional (cristalográfica) de pequeñas moléculas (Cambridge Crystallographic Database, Cambridge, Reino Unido) y de macromoléculas (Protein Data Bank, Brookhaven, NY, EE.UU.), respectivamente. La primera permite comparar las estructuras experimentales de los fármacos de interés con aquellas obtenidas mediante diseño molecular (optimización geométrica y análisis conformacional). La segunda permite conocer las características geométricas y la funcionalidad química de los centros activos de las macromoléculas sobre las que actúan los fármacos. Ambas bases de datos estructurales en 3D permiten el diseño de nuevas moléculas asistido por ordenador mediante las técnicas del diseño *de novo*, o las basadas en la obtención de un farmacóforo.

Una vez definidos los compuestos cabeza de serie y las series de moléculas a sintetizar, existen bases de datos de reacciones químicas (ChemInform, Molecular Design Ltd., San Leandro, CA, EE.UU.), que permiten la búsqueda informatizada de los diversos procedimientos sintéticos que se han utilizado previamente para compuestos similares. Una vez determinados los reactivos a utilizar para llevar a cabo la síntesis química, otras bases de datos como la del Available Chemicals Directory (ACD, Molecular Design Ltd.) nos ofrecen informáticamente la dirección de las compañías suministradoras y precio de dichos reactivos.

La utilización de bases de datos estructurales y bibliográficas se convierte así, no sólo en un componente fundamental del diseño de nuevas moléculas asistido por ordenador, sino que participa también en otros aspectos fundamentales en la investigación preclínica, como la síntesis y la evaluación farmacológica.

### **Nuevas perspectivas del diseño molecular asistido por ordenador**

Los diversos métodos descritos en esta ponencia permiten racionalizar el proceso de diseño y selección de nuevos fármacos. En los úl-

timos 5 años ha tenido un crecimiento espectacular en la industria farmacéutica la utilización de una nueva tecnología, la química combinatoria, que ha recibido la denominación de «diseño irracional» de nuevas moléculas. El método consiste en la automatización de la síntesis química de una gran cantidad de moléculas que presentan un núcleo común y una amplia variedad de sustituyentes, y su evaluación farmacológica (también automatizada), para la selección de la molécula cabeza de serie que presente la máxima actividad. Si bien en este proceso «automático» parece no intervenir el conocimiento acumulado sobre las interacciones fármaco-receptor, se están desarrollando métodos computacionales que permiten racionalizar las series de moléculas sintetizadas en base a dicho conocimiento, así como técnicas estadísticas y de gestión de bases de datos que permiten la máxima diversidad estructural con un menor número de moléculas sintetizadas.

Por otro lado, las técnicas de ingeniería genética han posibilitado en los últimos años la obtención en el laboratorio de proteínas puras, en cantidades que permiten la determinación de la estructura tridimensional de estas macromoléculas por métodos de difracción de rayos X o de resonancia magnética nuclear. De esta manera, el diseño racional de nuevas moléculas basado en la estructura de las macromoléculas diana está generando un buen número de nuevos compuestos «cabeza de serie» que se diferencian estructuralmente de los ya conocidos y que, teóricamente, presentan una mayor especificidad en la interacción fármaco-receptor por los métodos empleados en su diseño.

La ingeniería genética tiene también un papel fundamental en el conocimiento de la secuencia de nucleótidos que componen el genoma humano. Este macroproyecto de investigación está ya generando una gran cantidad de información que permite la definición de los genes potencialmente responsables de la aparición de muchas enfermedades, así como el planteamiento de nuevas terapias para controlar dichas enfermedades, incluyendo la terapia génica. Se ha desarrollado una especialidad científica, la bioinformática, que intenta racionalizar y facilitar el acceso a la gran cantidad de información contenida en bases de datos genómicas y secuencias de aminoácidos en proteínas, mediante el uso de ordenadores gráficos y superordenadores y programas que gestionan dichas bases de datos. La definición de nuevas macromoléculas «diana» ofrece así múltiples oportunidades para el diseño molecular asistido por

ordenador, un campo que se ha denominado medicina molecular.

Finalmente, cabe resaltar la importancia del uso creciente de las denominadas autopistas de la información en el acceso a bases de datos estructurales, bibliográficas, genómicas, etc. El acceso a la red Internet a través de las funcionalidades que ofrece la utilidad *World Wide Web* permite no sólo una rápida transferencia electrónica de información sobre fármacos y receptores a través de esta red, sino también la difusión electrónica de nuevos métodos computacionales, programas, bases de datos estructurales y resultados científicos. La sinergia entre estas nuevas técnicas (química combinatoria, estructura de macromoléculas, bioinformática) y la rápida difusión de conocimientos y datos a través de las redes de comunicación hacen prever un futuro aún más positivo para las técnicas de diseño molecular asistido por ordenador en la industria farmacéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Krieger JH. New software expands role of molecular modeling technology. *Chem Eng News* 1995; 73: 30-40.
2. Burt C. Molecular similarity calculations for the rational design of bioactive molecules. En: Vinter JG, Gardner M, editores. *Molecular modelling and drug design*. Londres: MacMillan, 1994: 305-332.
3. Pearlman RS. 3D molecular structures: generation and use in 3D searching. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 41-79.
4. Real Academia de Farmacia. *Monografías. Diseño de medicamentos*. Madrid: Farmaindustria, 1994.
5. Pastor M, Álvarez-Builla J. Técnicas QSAR en diseño de fármacos. En: Real Academia de Farmacia. *Monografías. Diseño de medicamentos*. Madrid: Farmaindustria, 1994; 69-98.
6. Kim KH. Comparison of classical and 3D QSAR. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 619-642.
7. Wermuth CG, Langer T. Pharmacophore identification. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 117-136.
8. Martin YC, Bures MC, Willet P. Searching databases of three-dimensional structures. En: Boyd D, Lipkowitz K, editores. *Reviews in computational chemistry*. Nueva York: VCH Publishers, 1990; 213-263.
9. Böhm HJ. Ligand design. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 386-405.
10. Hoflack J, Trumpp-Kallmeyer S, Hibert M. Molecular modelling of G protein-coupled receptors. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 355-372.



## DISCUSIÓN

- S. ERILL: Pensar que un fármaco ejerce efectos por interacción con un solo receptor puede llevar a un cierto reduccionismo. Evidentemente un fármaco ejerce efectos por interacción con un receptor pero a menudo también con otros, y a veces el efecto farmacológico será el resultado de un equilibrio de varias acciones. Estos casos limitarían el empleo tanto de técnicas de diseño racional como irracional para la obtención de nuevos fármacos.
- J. QUINTANA: Es cierto, dado que el diseño racional permite la obtención de fármacos diferentes y más selectivos cuando se conoce sobre qué particular enzima o receptor se pretende actuar. Por otro lado, a partir de fármacos que actúan sobre diversos receptores, dichas técnicas permiten aumentar su selectividad para un único sitio de fijación. También puede analizarse estadísticamente cómo actúan los fármacos sobre los diversos receptores e intentar deducir, en función de la especificidad de acción, los que promueven una mejor actividad farmacológica y los que presentan menores efectos secundarios.
- J. GÉRVAS: Al igual que sucede con estas técnicas, me parece que también es excesivamente simplista la visión que se transmite en general, acerca de las inmensas posibilidades de actuación sobre el genoma, que suponen que habitualmente el genotipo es de expresión unigénica cuando la mayor parte de lo que se expresa es de herencia poligénica. La secuencia gen-proteína y proteína-fármaco es una simplificación que supongo puede emplearse como ejemplo, pero tiene poco que ver con la realidad. Además, ello obvia la participación del fenotipo que depende del ambiente físico-químico y cultural, y está clarísimo su papel en las diversas enfermedades.
- J. QUINTANA: Igual que he respondido antes, creo que la aplicación realmente interesante del diseño de fármacos basado en el genoma humano se puede desarrollar cuando verdaderamente se conozca la existencia de un error de codificación específico. Es decir, cuando existe un conocimiento claro de una relación entre genoma defectuoso y proteína alterada que se corresponde con un problema clínico. Aunque se haya presentado de una forma muy simplificada, creo que en el diseño racional de fármacos deben confluir diversidad de conocimientos que permitan el adecuado avance científico.
- A. SALINAS: Imagino que, al igual que se persigue el diseño de fármacos para la obtención de determinados efectos terapéuticos, paralelamente se recoge información a fin de reducir los posibles efectos adversos.
- J. QUINTANA: Sí, pienso que el análisis del farmacóforo tiene muchísimas limitaciones pero, a partir del conocimiento acumulado, puede optimizarse cada vez más su perfil. Ello, partiendo de información sobre la actividad farmacológica de varios compuestos y las características de diversos farmacóforos, nos permitirá diseñar moléculas que concuerden con éste pero no con otro, es decir, el diseño racional específico para una actividad pero evitando efectos indeseables. Todo esto es posible conforme se van acumulando conocimientos de nuevos farmacóforos, a partir de las nuevas sustancias sintetizadas.
- J. ELGUERO: Me alegro de que hayas introducido al final el tema de la química combinatoria, aunque parece una contradicción con todo lo demás. A pesar de que hayas intentado justificar que no es tan contradictorio, ¿crees que realmente no lo es?
- J. QUINTANA: Parece que las compañías responsables de la distribución del *software* de gestión de bases de datos no pretenden generar bibliotecas de compuestos a partir de las que sugerir uno en concreto a desarrollar, sino que se orientan a responder qué se conoce sobre una actividad particular, con la idea de diseñar una biblioteca específica para dicha actividad. Desde mi punto de vista, ello introduce elementos de racionalidad en la química combinatoria y contribuye a obtener una diversidad estructural que quizá por síntesis de series hubiera sido más difícil de lograr.