

Indice de Conectividad Molecular y Actividad Antitumoral de Aminoácidos-QSAR

LUIS ENRIQUE BRUNO BLANCH y MARIA VERONICA MILESI

Cátedra de Farmacoquímica. Departamento de Ciencias Biológicas.

Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata.

Calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina

RESUMEN. Se aplicó QSAR a la actividad antitumoral de derivados de N-benzoilfenilalanina. El análisis del índice de conectividad como variable predictora demuestra muy buena correlación con la actividad inhibitoria.

SUMMARY. "Molecular Connectivity Index and Antitumoral Activity of Amino Acids. QSAR". QSAR has been applied to grown inhibitory activity of N-benzoil derivatives of phenylalanine. The molecular connectivity valence delta-values give a very good correlation with that activity.

INTRODUCCION

La Relación Estructura Actividad Cuantitativa ¹ (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) es un modelo matemático que describe la variación de la actividad biológica de una serie de compuestos en función de la variación de la estructura química de los mismos. Este modelo es ampliamente usado en el diseño de drogas ² ya que permite que las distintas potencias de los compuestos de la serie, para una actividad biológica dada, se correlacionen con variables descriptoras de estructuras. Mediante tal correlación estructura-actividad se intenta predecir, a través del diseño, el cambio estructural que conducirá con mayor seguridad a la droga más potente. Esta planificación previa, que es una parte del Diseño Racional de Drogas ³, logra una reducción de costos, mediante la disminución

del número de compuestos sintetizados en la optimización de la serie de congéneres. Nos brinda a su vez información adicional, como es el conocer las propiedades fisicoquímicas fundamentales responsables de la actividad biológica analizada.

La aproximación de la energía libre de Hansch y Fujita ⁴ emplea propiedades fisicoquímicas como variables descriptoras de estructuras, en función de las cuales se parametriza la actividad encontrada. Tales variables pueden provenir tanto de medias experimentales (Log P, π de Hansch, σ de Hammett, E_s de Taft, etc.) ⁵ como de cálculos de complejidad variable, que comprenden métodos simples como índices topológicos, particularmente el Índice de Conectividad Molecular χ^v ^{6, 7} o cálculos semiempíricos basados en la teoría de orbitales moleculares ⁸.

PALABRAS CLAVE: Conectividad Molecular; Actividad Antitumoral; Aminoácidos; Relación Estructura-Actividad Cuantitativa

KEY WORDS: Molecular Connectivity; Antitumoral Activity; Amino Acids; QSAR

Una vez aclaradas estas variables descriptivas, un sencillo análisis de regresión permite obtener una ecuación que describe, de manera cuantitativa, la relación entre la actividad biológica de un compuesto y su estructura química.

Centrando la atención en el Índice de Conectividad Molecular como variable descriptiva, a pesar de su extendido uso^{6, 7, 9, 10, 11}, no se encontró en la literatura aplicación a la actividad antitumoral de aminoácidos.

Es propósito de este trabajo analizar la viabilidad de tal correlación, empleando datos publicados, relativos a la acción de N-benzoilfenilalaninas¹².

CALCULOS

En un trabajo reciente, Otani y Briley¹² informan la actividad inhibitoria del crecimiento (test antitumoral) de una serie de N-benzoilfenilalanina en el sistema *Lactobacillus casei* 7469. Expresan esta actividad como dosis inhibitoria 50 (DI₅₀), o sea la concentración de droga necesaria para producir el 50% de inhibición.

La conectividad molecular es un método para cuantificar la estructura molecular, propuesto por Randić¹³ y posteriormente desarrollado por Kier y Hall^{6, 7}.

El método describe la estructura molecular por un conjunto de índices obtenidos mediante algoritmos que definen la estructura a través de números característicos, asignando valores numéricos a cada átomo adyacente, desde orden cero en adelante, sin considerar los átomos de hidrógeno.

El índice de conectividad molecular de primer orden que incluye uniones interatómicas se obtiene por:

$$\chi^{\nu} = \sum (\delta_i^0 \delta_j^0)^{-1/2}$$

en donde el valor empírico asignado a δ_i^0 (valencia de conectividad del átomo *i*) se deriva de la expresión general

$$\delta_i^0 = \frac{Z^{\nu} - h}{Z - Z^{\nu} - 1}$$

Z^{ν} es el número de electrones de valencia del átomo *i*, *h* es el número de átomo de hidrógeno y *Z* es el número total de electrones del átomo *i*. La conectividad molecular permite comparar la topología molecular de la serie y sus variaciones por variación de sus sustituyentes.

Para cada uno de los compuestos de esa serie se calculó el valor de χ^{ν} .

El parámetro DI₅₀ expresado como log 1/DI₅₀ es la variable predictiva independiente.

Mediante un análisis de regresión lineal de orden N, empleando una microcomputadora HP-85, se encontraron ecuaciones que vinculan la actividad inhibitoria con χ^{ν} .

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 1 figuran los índices χ^{ν} , calculados de acuerdo al procedimiento antes indicado, para cada uno de los compuestos en estudio, derivados de la N-benzoilfenilalanina, junto con los valores de DI₅₀ tomados de referencia 12. Se indica con *R* el sustituyente sobre el grupo fenilo (fig. 1). Se estudió la correlación entre la actividad biológica y el parámetro χ^{ν} . Considerando en primer término Log 1/DI₅₀ versus χ^{ν} , el análisis de regresión indica el mejor ajuste

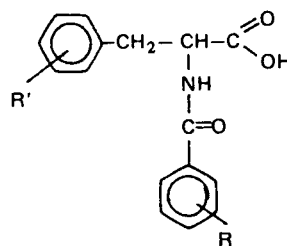


Figura 1.

N°	Compuesto	DI ₅₀	log 1/DI ₅₀	χ ^v
1	m-clorobenzoil-p-fluor-DL-fenilalanina	1.15	-0.06	6.851
2	m-clorobenzoil-m-fluor-DL-fenilalanina	1.2	-0.079	6.851
3	o-fluorbenzoil-m-fluor-DL-fenilalanina	1.25	-0.097	6.499
4	m-clorobenzoil-o-fluor-DL-fenilalanina	1.3	-0.114	6.856
5	p-clorobenzoil-m-fluor-DL-fenilalanina	1.3	-0.114	6.851
6	p-clorobenzoil-o-fluor-DL-fenilalanina	1.4	-0.146	6.856
7	p-clorobenzoil-p-fluor-DL-fenilalanina	1.4	-0.146	6.851
8	m-nitrobenzoil-m-fluor-DL-fenilalanina	1.9	-0.279	6.875
9	m-nitrobenzoil-o-fluor-DL-fenilalanina	1.95	-0.29	6.88
10	p-nitrobenzoil-o-fluor-DL-fenilalanina	2.1	-0.322	6.88
11	m-nitrobenzoil-p-fluor-DL-fenilalanina	2.32	-0.365	6.875
12	p-nitrobenzoil-p-fluor-DL-fenilalanina	2.34	-0.369	6.875
13	o-fluorbenzoil-o-fluor-DL-fenilalanina	2.6	-0.415	6.504

Tabla 1. Valores de DI₅₀ (de referencia 12) y de χ^v (calculados según Kier y Hall, ref. 8) para cada uno de los compuestos analizados. Más detalles en el texto.

para una ecuación lineal del tipo

$$\text{Log } 1/\text{DI}_{50} = a + b \chi^v \quad (1)$$

En cada caso

n = número de compuestos

*r*² = coeficiente de correlación

e.s. = error estándar

En una primera etapa se tuvieron en cuenta todos los derivados de la tabla 1, llegando a la ecuación

$$\text{Log } 1/\text{DI}_{50} = 0.6581 + (-0.0650) \chi^v \quad (2)$$

n = 13 *r*² = 0.069 *e.s.* = 0.132

En tabla 1 se observa que para una misma sustitución sobre el grupo fenilo, la posición del sustituyente sobre el grupo benzoilo produce alteraciones en la respuesta biológica en grado suficiente para demostrarse dependiente de la posición de sustitución.

Analizando los valores de los derivados, se pueden identificar valores menores y semejantes entre sí para los *o*-benzoilderivados. Esto lleva a considerar en el análisis que el efecto orto¹⁴ sería el responsable de esos valores dispersos, probablemente a través del efecto estérico y modificación de la distribución electrónica en la interacción del sustituyente con el grupo carbonilo del resto benzoilo; lo que nos lleva a postular que el χ^v no logra describir el efecto orto en este tipo de compuestos. Por lo tanto excluimos del análisis de regresión los derivados *o*-benzoil (3 y 13) y se obtiene la siguiente ecuación

$$\text{Log } 1/\text{DI}_{50} = 58.2319 + (-8.5142) \chi^v$$

n = 11 *r*² = 0.934 *e.s.* = 0.044

En la cual se observa una buena correlación entre la actividad y el descriptor molecular (χ^v).

CONCLUSIONES

Se presenta un nuevo parámetro predictivo para el diseño de nuevas drogas antitumorales. Tiene la ventaja de ser fácilmente calculable, constituyendo así una etapa previa a la síntesis de los derivados y a su vez reducir el método prueba-error, lográndose minimizar los costos en tiempo y dinero. Aporta, además, información adicional sobre las porciones estructurales de mayor incidencia en la actividad biológica.

Deben tomarse con precaución, según se indicó antes, los derivados cuya distribución electrónica se encuentre fuertemente afectada debido a la posición del sustituyente.

AGRADECIMIENTOS. Este trabajo ha sido patrocinado por el Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires (Argentina) y COFARQUIL (Cooperativa Farmacéutica de Quilmes).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chu, K.C. (1979) "*The Basis of Medicinal Chemistry*", Wiley-Interscience, págs. 393-418
2. Fujita, T. (1987) *Acta Pharm. Yugosl.* 37: 43-51
3. Austel, V. y E. Kutter (1980) "*Practical Procedures in Drug Design*", Drug Design X Ed., E.J. Ariens-Academic Press, págs. 1-67
4. Hansch, C. y T. Fujita (1964) *J. Am. Chem. Soc.* 86: 1616
5. Hansch, C. (1971) "*Drug Design I*", Ed. E.J. Ariens, Academic Press, págs. 270-337
6. Kier, L.B. y L.H. Hall (1981) *J. Pharm. Sci.* 70: 583-9
7. Kier, L.B. y L.H. Hall (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 1170
8. Richards, W.G. (1977) "*Quantum Pharmacology*", Butterworth y Co., págs. 3-185
9. Kupcnik, E.J. (1985) *Quant. Struct.-Act. Relat.* 4: 123-8
10. Kupcnik, E.J. (1986) *Quant. Struct.-Act. Relat.* 5: 95-8
11. Kupcnik, E.J. (1988) *Quant. Struct.-Act. Relat.* 7: 57-9
12. Otani, T.T. y M.R. Briley (1985) *J. Pharm. Sci.* 74: 40-3
13. Randic, M. (1975) *J. Am. Chem. Soc.* 97: 6609
14. Morrington, F.E., R.M. Hyde, S.G. Williams y R. Wooton (1975) *J. Med. Chem.* 18: 604-13