

DEFINICIÓN DE DROGAS

Droga o Fármaco:

Puede ser definida de varias formas. Una forma general en el campo médico es la que establece que es toda sustancia química usada para la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades del hombre.

Desde el punto de vista biológico, una droga es toda sustancia química cuya acción es capaz de modificar, o interferir en el funcionalismo celular y producir un efecto o respuesta biológica de las células o tejidos. El mecanismo de acción de las drogas puede ser a través de la interacción con un receptor farmacológico, un efecto enzimático o por sus propiedades fisicoquímicas, etc, y las respuestas celulares pueden ser variadas, dependiendo del sistema celular o tejido (una relajación de un músculo liso, el incremento o la inhibición de una secreción glandular, etc.).-

El concepto de droga o fármaco incluye en medicina, a todas las sustancias químicas biológicamente activas:

- 1) Autacoides: son agentes producidos por el propio organismo como por ejemplo histamina, prostaglandinas, angiotensina, serotonina, etc.
- 2) xenobióticos: agentes químicos extraños al organismo que administrados son capaces de producir efectos biológicos.

Por medicamento se entiende la forma farmacéutica o principio activo debidamente acondicionado para su utilización por los pacientes. La droga o principio activo es así la parte constitutiva fundamental del medicamento o presentación farmacéutica, que a su vez facilita su administración a los pacientes (vehículos, excipientes, correctivos, etc).

Farmacología molecular: es el estudio de la acción de los fármacos a nivel molecular. Los fármacos son moléculas químicamente bien definidas. Introducidos en el organismo tienen la propiedad de atravesar las membranas siguiendo mecanismos establecidos, y llegar al nivel celular donde a su vez interaccionan con otras moléculas.

Para muchas drogas ya se han establecido en la actualidad los sitios de acción activos en la molécula, la forma de combinación con las otras moléculas celulares, y las características de la formación del complejo droga-componente celular y las acciones que

se desencadenan en el funcionamiento celular, como consecuencia de la formación del complejo mencionado y que constituyen en definitiva el efecto farmacológico. También se conocen en general, los cambios moleculares de la droga por la acción de enzimas (metabolización o biotransformación); las formas de transporte plasmático de las moléculas de los fármacos o sus metabolitos y los mecanismos de excreción o eliminación de los mismos.

Así la farmacología molecular es un conocimiento biológico en permanente expansión.

Farmacología celular: La unidad biológica de la materia viva es la célula, que está compuesta por una gran cantidad de moléculas, las funciones biológicas de la vida residen en la célula y los fármacos al interactuar con la estructura molecular de la misma pueden modificar su funcionalismo, produciendo diferentes efectos celulares. El estudio de las acciones de los fármacos a este nivel constituye la farmacología celular.

FARMACOQUIMICA o QUIMICA MEDICINAL : Es la rama de la farmacología que estudia la relación estructura química acción farmacológica. Las drogas producen sus efectos y desarrollan sus mecanismos de acción de acuerdo con su estructura, los enlaces químicos entre las moléculas del fármaco y el receptor, por ejemplo, ocurren por afinidad química que solo se desarrolla entre receptores y fármacos con una estructura química definida. De ahí la relación entre la estructura química y la acción farmacológica desencadenada y porque drogas con una constitución similar también producen efectos semejantes.

En la actualidad el conocimiento profundo de la estructura química de las drogas y los sitios activos necesarios para las uniones con los componentes celulares ha permitido el desarrollo de numerosas nuevas drogas por síntesis química, muchas de ellas con mayor actividad que el agente original. De la misma manera agentes farmacológicos naturales obtenidos de vegetales o animales cuya estructura química fue totalmente dilucidada, puede ser modificada parcialmente en el laboratorio bioquímico farmacológico, dando lugar a agentes con mayores acciones que la droga natural o con menos efectos indeseables, preservando la acción farmacológica útil (Drogas semisintéticas).

Un ejemplo clásico de la importancia del conocimiento de la estructura química en relación a los efectos farmacológicos-terapéuticos es el de los glucocorticoides suprarrenales. Pequeñas modificaciones químicas de la estructura del cortisol, que es la

forma natural, como metilación, deshidrogenación o fluoración, producen profundas modificaciones en la acción farmacológica con incremento marcado de las acciones antiinflamatorias útiles y disminuye o desaparece el efecto mineralocorticoide, que generalmente es indeseable.

La farmacoquímica es una ciencia en permanente evolución y ha permitido a la industria farmacéutica el desarrollo de una gran cantidad de agentes sintéticos o semisintéticos de gran valor terapéutico. En farmacología médica sin embargo solo tiene una trascendencia relativa y en el estudio de las distintas drogas o familias de drogas la farmacoquímica solo será considerada en relación a la utilidad terapéutica que el conocimiento químico pueda poseer.

MÉTODOS GENERALES PARA LA OBTENCIÓN DE DROGAS

Un medicamento o droga es una sustancia usada con objetivos terapéuticos. Medicamento es, también, sinónimo de medicina, preparación farmacéutica empleada con igual propósito, y droga puede designar un producto adictivo tomado con fines intoxicantes. En la que sigue nos ocuparemos de sustancias con propiedades útiles para tratar enfermedades y sólo utilizaremos las denominaciones droga y medicamento en ese sentido.

La industria farmacéutica atiende la salud del 36% de la población mundial (1900 millones de personas) con drogas sintéticas o descubiertas en productos naturales, mayoritariamente plantas. En esa empresa, moviliza más de cien mil millones de dólares por año. El resto de los habitantes del planeta (3800 millones) no tiene acceso a tales medicinas y utiliza regularmente, para tratar sus enfermedades, plantas con supuestas propiedades medicinales. Es así como existe un muy importante acervo tradicional de sabiduría popular, aprovechado por los sectores académico e industrial para descubrir y establecer el potencial terapéutico de productos naturales.

Un estudio realizado en 1985, que recibió apoyo de la Organización Mundial de la Salud, identificó 119 sustancias, aisladas de plantas superiores, que los países desarrollados usaban en sus medicinas. Ese número de drogas todavía se extrae comercialmente de alrededor de 90 especies de tales plantas, pero, dado que existen más de 250.000 especies de ellas en el planeta, y que se ignora el potencial médico de, por lo menos, el 95%, el sentido común indica que numerosas sustancias utilizables como medicamentos

aún esperan ser descubiertas. La búsqueda sistemática de esta clase de compuestos en las plantas ha sido lenta, costosa y de bajo rendimiento. Por ejemplo, el National cancer Institute de los EE.UU. inició, en 1950, un programa de prospección de productos naturales con propiedades anticancerosas. Treinta y dos años después, en 1982, luego de haber examinado más de 35.000 compuestos provenientes de plantas, sólo había hallado el taxol, sustancia compleja, aislada de la corteza del árbol *Taxus brevifolia*, con propiedades antitumorales y antileucémicas que la convirtieron en medicamento apto para uso humano.

En la actualidad, la búsqueda de productos naturales con atributos terapéuticos se ha acelerado mucho, aprovechando indicios proporcionados por ciertos grupos étnicos, que tradicionalmente asignan cualidades curativas a plantas y otros compuestos naturales (lo cual dio origen a la etnobotánica y la etnofarmacología). A ello se suman los avances en la automatización de las pruebas farmacológicas, que permiten realizar hasta cincuenta mil ensayos in vitro por mes, y el empleo, para identificar sustancias activas, de receptores específicas y de cultivos de células. En todos los casos, lo que se busca es información sobre sustancias activas llamadas líderes, las que luego se intenta transformar en drogas útiles someténdolas a modificaciones químicas.

La búsqueda de sustancias con actividad biológica no sólo se hace en productos naturales sino, además, en familias de compuestos obtenidos por síntesis química. El procedimiento tiene, igualmente, bajo rendimiento: en la experiencia de la compañía farmacéutica Merck, de los EE.UU., para lograr un medicamento apto para uso humano, es necesario examinar más de 10.000 compuestos sintéticos. En promedio, ello demanda doce años de trabajo y tiene un costo de 300 millones de dólares

Hasta 1950, los procedimientos accesibles a los químicos para buscar drogas estaban limitados por el escaso conocimiento de los mecanismos moleculares de acción de los fármacos. En ese entonces, uno de uso frecuente consistía en utilizar reacciones químicas para producir compuestos heterocíclicos poco explorados. con la esperanza de que algunos tuvieran propiedades interesantes. A pesar de que ese enfoque logró algunos éxitos espectaculares, como la síntesis de las benzodiazepinas, se lo utiliza poco ahora, pues la química medicinal actual se caracteriza por planificar cuidadosamente las estructuras a sintetizar, para obtener una familia de sustancias análogas. Entre los

procedimientos modernos, cabe mencionar el diseño específica y la química combinatoria, los dos más novedosos para la búsqueda de nuevas drogas.

Por su racionalidad, el diseño específico es intelectualmente el más atractivo. Se basa en el hecho de que las drogas ejercen su efecto uniéndose a determinadas moléculas biológicas; por ejemplo, a enzimas o a receptores celulares. Dicha unión es posible porque, en sentido amplio, la composición química y la conformación (esto es, el arreglo en el espacio de los átomos) de la droga son complementarias de las de las moléculas biológicas. De ahí que, en teoría, conociendo la estructura de la molécula biológica a la que se debe vincular una droga para actuar, sea posible inferir cómo debe ser esta químicamente. Como las enzimas y los receptores son proteínas, el uso del diseño específico debió esperar que, en la segunda mitad del siglo, se realizaran progresos en la purificación y determinación de las estructuras de las proteínas. Un temprano ejemplo de diseño específico, ya clásico, fue el desarrollo del inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina, que culminó con la obtención de un medicamento de gran aplicación actual en el tratamiento de la hipertensión arterial. En nuestros días, numerosas compañías farmacéuticas están usando este método para el diseño de drogas.

Los métodos combinatorios, utilizados para producir bibliotecas químicas (conjuntos sistemáticos de sustancias químicas), son una variante perfeccionada de los procedimientos de síntesis. Se caracterizan por ser más eficientes que los tradicionales, ya que permiten elaborar cantidades pequeñas de numerosos compuestos nuevos en poco tiempo. Se ha dicho que, con estos procedimientos, la química se reencuentra con Darwin, pues el proceso de producción al azar de gran número de moléculas distintas y la posterior selección de las que poseen una actividad farmacológica determinada tienen analogías con la evolución biológica. Los métodos combinatorios también se llaman edisonianas, porque recuerdan los miles de ensayos, ejecutados más o menos al azar, que realizaba Thomas Alva Edison para solucionar algún problema, por ejemplo, hallar el mejor material para el filamento de su lámpara eléctrica.

Las primeras bibliotecas fueron de polímeros de aminoácidos (péptidos) o de nucleótidos (oligonucleótidos); para formarlas se realizaron síntesis químicas múltiples simultáneas. La química combinatoria de producción de péptidos u oligonucleótidos provee compuestos

líderes interesantes que, por modificaciones posteriores, pueden transformarse en medicamentos. Un inconveniente importante es que, en general, los péptidos y los oligonucleótidos no pueden administrarse por vía oral. El peso molecular típico de un medicamento que se toma oralmente oscila entre 500 y 700. Todas las posibles maneras de ordenar cuatro de diecinueve aminoácidos naturales en una cadena lineal, de modo que formen un tetrapéptido, ascienden a 194 (aproximadamente 130.000); es decir, hay ese número de tetrapéptidos diferentes cuyo peso molecular estará entre 500 y 700. A pesar de que se trata de un valor muy grande, la cantidad de estructuras posibles no peptídicas del mismo peso molecular es enormemente mayor. Una estimación prudente de la cantidad de compuestos que se podrían formar combinando al carbono con todos los elementos de la tabla periódica afines con él llegaría a 10^*200 (un uno seguido de doscientos ceros), de los que sólo unos pocos serán eficaces para influir en una función biológica. La tarea del farmacoc químico es hallarlos.

INVESTIGACIÓN FARMACEÚTICA

Hasta que un nuevo medicamento llega a la farmacia para ser comercializado tienen que recorrer, por lo general, un largo camino que puede durar una media de 8 años y puede suponer un coste de unos 400 millones de dólares, aparte del trabajo de decenas de investigadores especializados en muy diversas disciplinas (clínicos, expertos en química orgánica, bioquímicos, biólogos moleculares, toxicólogos, farmacólogos o expertos en simulación informática, por ejemplo).

Cada nuevo fármaco tiene su propia historia, pero en líneas generales es fruto de hallazgos pioneros en el estudio y comprensión de la enfermedad o de programas específicos en empresas de biotecnología que estratégicamente exploran aquellas líneas de investigación que consideran con más posibilidades científicas o económicas.

Búsqueda de un nuevo principio activo

La labor comienza con la búsqueda de los posibles principios activos, bien en la naturaleza o bien en las llamadas bibliotecas de moléculas, aunque también es factible el diseño virtual del fármaco en el ordenador.

Para hacerse una idea del trabajo que supone la búsqueda de principios activos en la naturaleza, puede servir este ejemplo: en 1960, el Instituto del Cáncer de Estados Unidos inició un programa de recolección de plantas en diversos continentes; se examinaron 13.000 especies durante más de dos décadas, así como la actividad de 114.000 extractos fue analizada en células humanas cultivadas en laboratorio para poder comprobar su actividad antitumoral. De todo ese largo proceso de investigación surgió el fármaco paclitaxel, extraído de las raíces del tejo del Pacífico y que hoy es usado como una quimioterapia contra el cáncer de mama. En esta línea, los analistas aseguran que el futuro se encuentra en el fondo del mar, ya que 80 por ciento de los recursos oceánicos están todavía sin explotar.

No obstante, los investigadores advierten de que cada vez es más difícil encontrar nuevos fármacos en la naturaleza empleando las búsquedas y métodos tradicionales por lo que tratan de abrir vías alternativas. Así, científicos de todo el mundo están buscando productos farmacológicos a partir de materias primas naturales pero obtenidos con alteración genética.

Otra de las vías de obtención de nuevos fármacos es el perfeccionamiento de los ya existentes, es decir, el reciclaje y recuperación de las drogas ya conocidas.

Por otro lado, hay que destacar los avances derivados del estudio del genoma humano, que en el futuro va a permitir diseñar fármacos personalizados. Las multinacionales farmacéuticas vienen investigando ya las variaciones específicas de nuestros genes, que harán posible el diseño de medicamentos a la medida de cada persona.

La síntesis de la molécula

En cualquier caso, una vez que se localiza el principio activo a desarrollar (de la naturaleza, de otras moléculas, etc.) los químicos tratarán de sintetizar unos gramos de moléculas candidatas. Para lograr una droga eficaz y sin excesivos efectos adversos es necesario producir en ocasiones miles de compuestos químicos. Por regla general, estas moléculas muestran gran actividad en el tubo de ensayo, pero la gran mayoría van cayendo en la estricta criba que suponen los ensayos clínicos en sus distintas fases. Según los informes de analistas del sector farmacéutico norteamericano, sólo cinco de

cada cinco mil compuestos que comienzan la investigación en laboratorio acaban probándose en humanos. Y de esos cinco, sólo uno será lo suficientemente eficaz y seguro como para llegar a la clínica médica.

Experimentación preclínica

El paso siguiente es la experimentación básica o preclínica: el principio activo se prueba con animales de laboratorio y este proceso puede durar de 2 a 4 años.

Ensayos clínicos

A continuación, los químicos ponen a punto la tecnología necesaria para la obtención del principio activo a nivel industrial. Es entonces cuando el nuevo fármaco se somete a los ensayos clínicos en hospitales. Tratarán de demostrar, en primer lugar, la seguridad de la molécula, después su eficacia y, a continuación, la dosis adecuada en términos terapéuticos. Los ensayos clínicos se realizan en varias fases. En la fase I los médicos determinarán en sujetos sanos la dosis máxima tolerable, así como sus efectos secundarios. En la fase clínica II, el fármaco es administrado a los enfermos para probar su eficacia terapéutica.

Los ensayos más rigurosos son aquellos que constan de un mayor número de pacientes y centros hospitalarios, y siguen un protocolo llamado "doble ciego". Se trata de pruebas en las que un grupo de pacientes recibe el fármaco y otro una sustancia inocua (placebo) o bien otro medicamento.

Paralelamente, los expertos trabajan en las diferentes formas farmacéuticas en que será presentado el medicamento (comprimidos, jarabes, inyecciones, etc.) y en su producción industrial.

Autorización

Por último la administración sanitaria de cada país tiene que registrar y autorizar el nuevo fármaco para su puesta a la venta en las farmacias.

Numerosos laboratorios de síntesis orgánica están explorando la aplicación de métodos combinatorios para originar bibliotecas de moléculas estructuralmente relacionadas. No se trata de la unión al azar de aminoácidos o nucleótidos, sino de producir variaciones químicas programadas partiendo de un núcleo inicial común. De esta manera, el químico

clásico podrá preparar cientos o miles de compuestos en el tiempo que, antes, le tomaba sintetizar unos pocos con los métodos ortodoxos.

Actividad interactiva:

Se le sugiere con el fin de utilizar esta monografía como sinopsis temática, ejecutar las siguientes actividades:

- 1.-Investigue sobre etnofarmacología , cual es el campo de esta disciplina?
- 2.-Investigue aspectos sobre la síntesis química . A que se denominan sintones ? Como se plantean procesos por sintónes?
- 3.-Investigue la definición de química combinatoria? Que tipos de compuestos son los aptos para el uso de este sistema

OBTENCION DE LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE UN COMPUESTO

Los espectros de difracción de rayos X constituyen el método experimental más habitual para determinar con precisión la estructura tridimensional de las moléculas. Dichos espectros se realizan mediante cristales de dichas moléculas, puesto que un cristal es una repetición ordenada de unidades de la estructura molecular y ello hace que las difracciones que sufren los rayos X al atravesarlo reflejen dicha estructura. Los rayos X son especialmente indicados por su corta longitud de onda, que es aproximadamente la mitad de la distancia de enlace carbono-carbono.

En el caso de las proteínas, las estructuras determinadas por rayos X son menos precisas que las relativas a moléculas pequeñas. Ello se debe a la relativa flexibilidad que poseen algunas partes de aquéllas, la cual les permite ocupar diferentes posiciones, incluso en el cristal.

En cualquier caso, la obtención de geometrías moleculares mediante difracción de rayos X de estructuras cristalinas, aunque proporciona una información muy valiosa, no resuelve completamente el problema que nos ocupa, pues para cualquiera que conozca

minimamente las fuerzas que determinan la estructura molecular, es obvio que dicha estructura será distinta en un cristal homogéneo que en la molécula en disolución, o cuando ésta se encuentre frente a su receptor biológico. A este respecto, los últimos avances en espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) permiten la comparación de estructuras en disolución con las cristalinas. Esta técnica permite estudiar, entre otros aspectos, los efectos del solvente, la rotación de anillos aromáticos, la variación de la estructura con el pH, y las interacciones intra e intermoleculares (por ensanchamiento de determinadas señales en este último caso).

Resultan especialmente atractivos los datos de difracción de rayos X que en los últimos años se están obteniendo a partir de cristales constituidos por complejos fármaco~receptor*, como, por ejemplo, el formado por el metotrexato y la dihidrofolato reductasa. Sin embargo, aún resulta difícil disponer de cristales adecuados correspondientes a proteínas con interés biológico. Por ello, existen programas informáticos que, a partir de la secuencia de aminoácidos de la proteína que interesa y de datos de rayos X de otras proteínas similares sobre técnicas de homología, hacen predicciones de la estructura deseada.

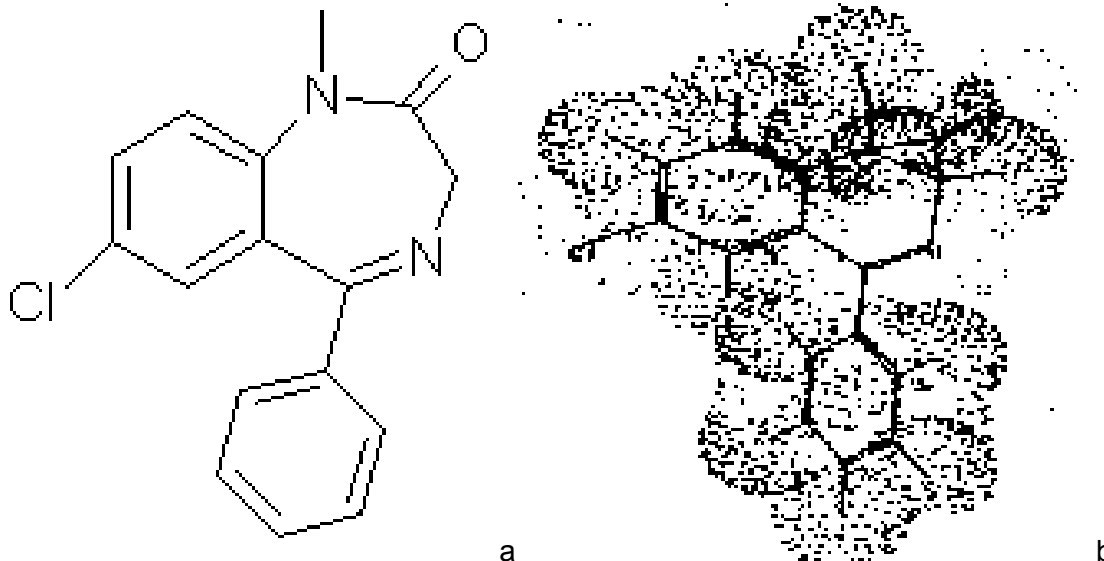
Existen actualmente dos bases de datos que contienen geometrías moleculares obtenidas mediante rayos X. La primera de ellas, la Cambridge Structural Database, contiene más de 50.000 estructuras cristalinas. La segunda, la Brookhaven Protein Data Bank está dedicada a estructuras cristalográficas de macromoléculas como proteínas y ácidos nucleicos y contiene más de 300. Ambas bases de datos incluyen coordenadas atómicas, conectividades y referencias bibliográficas.

Otra forma de disponer de una estructura tridimensional aproximada consiste en definir sus coordenadas internas mediante datos estándar como los que se proporcionan en tablas generales. Estas en general son las longitudes de enlaces y el tipo de hibridación de los carbonos, de otros átomos, etc.

Para simplificar la construcción de estructuras moleculares a partir de datos y ángulos estándar, la mayoría de los programas de modelización molecular que existen en el mercado incorporan un módulo que permite realizar dicha construcción en forma gráfica e interactiva a partir de átomos o fragmentos moleculares predefinidos. Así, por ejemplo, construir la estructura del fenol es algo tan sencillo como señalar gráficamente uno de los hidrógenos del benceno y sustituirlo por un hidroxilo, el cual se coloca automáticamente formando un ángulo de aproximadamente 108° con el carbono. En cuanto a los ángulos

diedros, los mejores programas los citan en valores razonables prefiriendo ,por ejemplo isómeros trans antes que cis.

Veamos el siguiente ejemplo : en la imagen a usted tiene la estructura de una benzodiacepina (diazepam), si bien es un dibujo convencional plano, es sencillo convertirlo en una figura tridimensional por medio de cálculos matemáticos (ver mas adelante), incluso estos gráficos son muy cercanos a la disposición y volumen molecular



a.-Imagen estructural del diazepam (obt. con ISIS2,3 por el autor)

b.-Imagen tridimensional de a.- (obt en AM1 / Hyperchem por el autor)

El rápido incremento de la potencia computacional y gráfica de los ordenadores ha permitido plantearse un problema de gran interés científico que hasta ahora necesitaba de complejas técnicas empíricas para su estudio, la estructura espacial de moléculas. Este problema es ahora objetivo prioritario de gran cantidad de científicos, lo que se manifiesta en la gran cantidad de técnicas y métodos nuevos que surgen constantemente para su estudio.

En éste sentido, sobresalen investigaciones en Biología Molecular, Química Computacional, diseño de farmacóforos, y posibles áreas futuras, como son las nanoestructuras, la nanorobótica y la nanoelectrónica, como analiza

Las coordenadas de un sistema molecular son imprescindibles para iniciar cálculos teóricos sobre su energía , su función de onda u otras propiedades a las que nos

referiremos a continuación. Al pie de esta página nos referiremos al tipo de manejo matemático y vectorial que permite construir modelos tridimensionales.

OPTIMIZACION GEOMETRICA

El rápido incremento de la potencia computacional y gráfica de los ordenadores ha permitido plantearse un problema de gran interés científico que hasta ahora necesitaba de complejas técnicas empíricas para su estudio, la estructura espacial de moléculas. Este problema es ahora objetivo prioritario de gran cantidad de científicos, lo que se manifiesta en la gran cantidad de técnicas y métodos nuevos que surgen constantemente para su estudio. En éste sentido, sobresalen investigaciones en Biología Molecular, Química Computacional, diseño de farmacóforos, y posibles áreas futuras, como son las nanoestructuras, la nanorobótica y la nanoelectrónica

Denominamos estructura espacial como la conformación tridimensional que un agregado molecular toma en un espacio tridimensional. La estructura espacial de un agregado no tiene un uso directo a priori, pero es imprescindible conocerla para deducir parámetros tan importantes como todos los parámetros electromagnéticos, la reactividad química, la estabilidad de un agregado, espectro infrarrojo, visible y ultravioleta, y gran cantidad de otros parámetros necesitados por la Ciencia y la Ingeniería.

Conocida la estructura tridimensional de un agregado es relativamente sencillo obtener todas sus propiedades físicas, químicas y electrónicas en comparación de la complejidad que supone obtener su estructura espacial. Y, una vez conocida la estructura espacial, podemos deducir propiedades interesantes con nuevas aplicaciones en Ingeniería o Ciencia.

En un primer enfoque, puede parecer que la resolución directa mediante **métodos mecanico-cuánticos** es la solución preferible. Para ello disponemos de los **métodos ab-initio**, que nos permiten realizar complejos cálculos de energía atendiendo a los primeros principios, y sin tener en cuenta más que pequeñas simplificaciones que para los agregados moleculares no suponen pérdida de generalidad. Sin embargo, no es tan sencilla la tarea. El altísimo coste computacional asociado a los métodos ab-initio hace ya casi imposible el cálculo de energías para moléculas mayores que compuestos aromáticos sencillos -benceno y derivados- y compuestos cíclicos -lactonas, lactamas.

Frente a éstos, contamos con los **métodos semiempíricos**. Estos métodos, si bien permiten calcular la energía asociada a agregados moleculares de tamaño razonablemente grande, no son computacionalmente razonables para calcular estructuras espaciales. Esto se debe a que, si la estructura no es conocida, tenemos un problema de optimización sobre un espacio de posibles soluciones real y multidimensional, para el que el tiempo que se tarda en realizar un solo cálculo de energía de una sola configuración - del orden de horas o hasta días- hace difícil el estudio usando estos métodos de cálculo de energía.

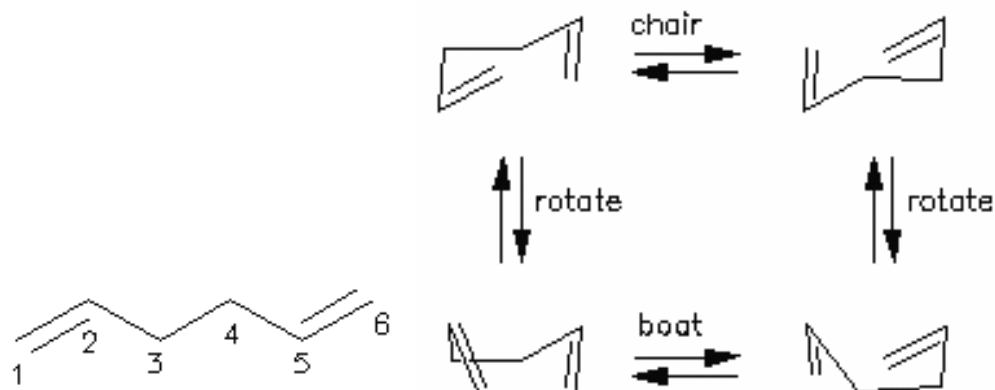
Por último, tenemos los métodos basados en **mecánica molecular: funciones de potencial empíricas**. La idea de estos métodos es inventarse una función de potencial tal que, aplicando las leyes de Newton y suponiendo los átomos como bolas rígidas y unitarias, se comporte de forma parecida a como lo hace en la realidad. Estos métodos pueden llegar a tener una precisión muy grande, resultando los cálculos obtenidos idénticos a los experimentales. Sin embargo, es peligroso confiar ciegamente en ellos, ya que son métodos en los que se desarrolla la ecuación a posteriori de que se conozca el agregado y se creen unas funciones de potencial y unos parámetros ajustados para que los valores numéricos coincidan con la curva. Por ello, una vez conocida la estructura espacial de los átomos y los fenómenos que se producen dentro del agregado, podemos aplicar estos métodos para simular comportamientos. Es el caso del análisis conformacional -como fue estudiado en, de los estudios de las interacciones enzima-sustrato, de la dinámica molecular de proteínas - usando métodos de Monte Carlo - estudiado incluso los más atrevidos cálculos de energía libre --. Sin embargo, aunque son perfectos para estudiar fenómenos ya conocidos en sistemas ya conocidos, cualquier resultado extraño o innovador obtenido por ellos debemos poner en duda el método, y volver a las ecuaciones de Mecánica Cuántica para validar lo que estamos haciendo. Por lo tanto estos métodos, aunque puedan ser empleados de apoyo en un proceso de optimización no generan resultados lo suficientemente fiables si lo que hacemos es buscar nuevos agregados con nuevas propiedades.

A partir de la geometría molecular inicial obtenida mediante uno de los métodos explicados anteriormente, conviene hallar la que minimiza la energía de la molécula, o

sea, aquella que es energéticamente más estable. Dicha energía puede ser obtenida a través de cálculos de mecánica molecular o mediante la función de onda, técnicas que se explicarán someramente en secciones posteriores.

La energía de un sistema molecular, sea cual sea la aproximación usada para el cálculo de dicha energía, es una función de su geometría, y el proceso de búsqueda del mínimo de dicha función toma el nombre de «optimización geométrica». Dicha búsqueda no se hace por métodos analíticos, sino que se hace por métodos numéricos, entre los cuales el más corriente es el llamado «método del gradiente».

En dicho método, cada uno de los parámetros geométricos independientes que definen un compuesto o sea cada una de sus coordenadas internas, recibe el nombre de «grado de libertad». Así, en la molécula de agua existen tres grados de libertad, que pueden ser: las distancias entre los tres núcleos, o bien dos distancias y un ángulo (por ejemplo, las distancias de los dos átomos de hidrógeno al del oxígeno y el ángulo H-O-H). Dada una molécula, podremos elegir distintos parámetros geométricos como grados de libertad pero su número será constante. La energía molecular es una función de dichos grados de libertad. A continuación vemos las diferentes configuraciones posibles del 1,5 hexadieno. En esta molécula se pueden encontrar 6 grados de libertad (los enlaces carbono-carbono sp^3 entre sí (3) más 2 ángulos diedros (3 y 4)). En moléculas de mayor complejidad determinar los grados de libertad es más compleja.



Diferentes tipos de conformaciones hexadieno

El método del gradiente procede a localizar el mínimo energético introduciendo pequeños movimientos en los grados de libertad y analizando las variaciones que ocasionan en la

energía. Si ésta disminuye, significa que estamos cambiando en la dirección correcta y haremos nuevos movimientos en el mismo sentido, en el caso contrario, los movimientos se harán en el sentido opuesto. A medida que nos acercamos al mínimo, lo cual se detecta por una disminución de la pendiente, o sea, del cociente entre el cambio en la energía y el cambio en los grados de libertad, haremos movimientos menores hasta alcanzar un mínimo con la precisión deseada

Cualquier método de optimización basado en el gradiente, es decir, en la pendiente hacia el mínimo. presenta el grave inconveniente de que puede conducirnos a «mínimos locales», tal como se muestra en la figura.

La forma de disminuir la probabilidad de caer en ellos es partir de una geometría inicial no demasiado alejada de la óptima. Otra estrategia consiste en probar distintas geometrías iniciales.

ANÁLISIS CONFORMACIONAL

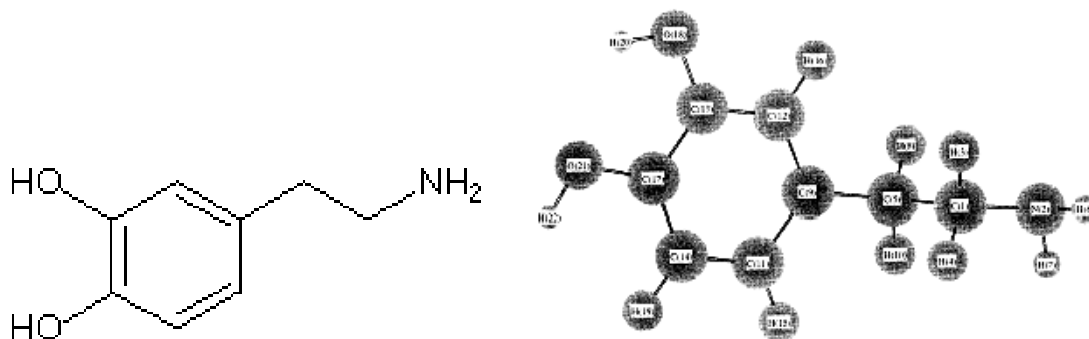
Recibe el nombre de conformero cada una de las geometrías de un mismo compuesto que se obtienen mediante giros alrededor de enlaces simples. Naturalmente, existe un determinado conformero que presenta la energía mínima y éste debería coincidir con la geometría que se obtiene al hacer una optimización geométrica global, a no ser que dicha optimización haya conducido a un mínimo local. Sin embargo, hay que señalar que no siempre es la conformación de energía mínima la que el compuesto adopta cuando interacciona con su receptor. Así, en moléculas que presentan flexibilidad conformacional pueden existir conformeros distintos del de energía mínima que se complementen adecuadamente con la geometría del receptor, y puede ser que la energía de dichos conformeros «activos» no esté demasiado alejada de la mínima. Hay que tener en cuenta que sólo en el cero absoluto de temperatura, una molécula estaría congelada en la conformación de energía mínima. A cualquier temperatura superior, y en concreto a la temperatura fisiológica del cuerpo humano (310 K, aproximadamente), los átomos de una molécula tienen una serie de movimientos, siendo los de tipo conformacional los más fáciles de lograr. Mediante la ecuación de Boltzmann se puede averiguar qué fracción de moléculas se hallarán en un momento dado en conformaciones que tienen a lo sumo una determinada diferencia de energía respecto a la mínima.

Por todo ello, conviene examinar las geometrías moleculares que resultan al hacer giros conformacionales, así como los cambios en la energía molecular que conllevan. Dichos

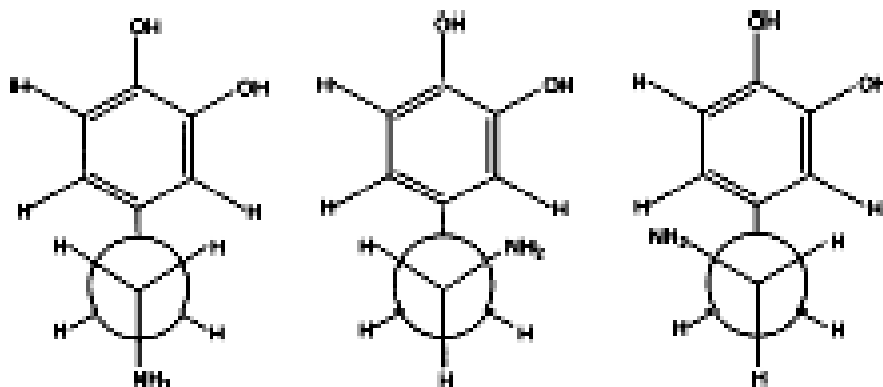
análisis conformacionales se visualizan mediante curvas que muestran el cambio de la energía al variar un grado de libertad conformacional o mediante mapas en los que se presentan líneas isoenergéticas en el plano definido por los dos grados de libertad conformacionales considerados

Aparte de intentar adaptar la forma de un sustrato al sitio activo de su receptor mediante torsiones alrededor de sus enlaces simples, el análisis conformacional se usa en diseño de fármacos de otras maneras, como, por ejemplo, observando cómo varía la distancia entre dos puntos reactivos de la molécula al cambiar de conformación, e intentando que dicha distancia llegue a ser la misma que en el fármaco de referencia y controlando que el cambio de conformación no comporte un gran coste energético. Para realizar este tipo de análisis son muy útiles programas informáticos de modelización molecular que están disponibles comercialmente, y de los cuales existen versiones para ordenadores personales de precio muy asequible.

Otro ejemplo interesante de aplicación del análisis conformacional al estudio de las relaciones estructura-actividad es el descrito en el libro de W. G. Richards (véase la bibliografía incluida al Final de este capítulo). En él se comparan los mapas conformacionales de un conjunto de compuestos relacionados, superponiendo unas representaciones gráficas en las que únicamente se señalan los límites de aquellas áreas que corresponden a conformaciones en las que, a temperatura fisiológica, se encontrarán el 99 por ciento de las moléculas de acuerdo con la ecuación de Boltzmann. Dichas conformaciones se consideran «posibles». Considerando, por ejemplo, una serie de conformeros de la dopamina, vemos los diferentes átomos constituyentes de la molécula



Análisis de posibilidades conformacionales de la dopamina



Confórmeros rotacionales sobre enlaces sp³ en la molécula de dopamina

Dopamine Neutral Base	trans	<i>gauche</i> ⁺	<i>gauche</i> ⁻
HF/6-31G**	$\Delta E_{elec}/kcal/mol^*$ 0.116	0.000	0.021
ZPC/Hartree	0.196171	0.196386	0.196358
$\Delta E_T/kcal/mol$	0.094	0.000	0.016
$\Delta H_T/kcal/mol$	0.094	0.000	0.016
$\Delta G_T/kcal/mol$	0.000	0.239	0.215
Dipole/Debye	3.6259	3.4291	2.8607

Tabla general de resultados energéticos obtenidos para los tres confórmeros : en la quinta fila podemos ver que el ΔG total (sumatoria de todas las interacciones) favorece al confórmero trans , aún cuando algunas interacciones favorecen a otros confórmeros (por ejemplo interacciones dipolo dipolo que favorecen al gauche) Extraído de “Introducción a Química Farmacéutica” . C. Avendaño. Interamericana Mac Graw Hill 1993

Este ejemplo es la resultante de un gran número de cálculos de propiedades geométricas y de interacciones entre átomos de la molécula. En los siguientes títulos analizamos algunas de las herramientas que permiten este tipo de análisis. Recuerde lo siguiente (a partir de la complejidad de los algoritmos aplicados) :

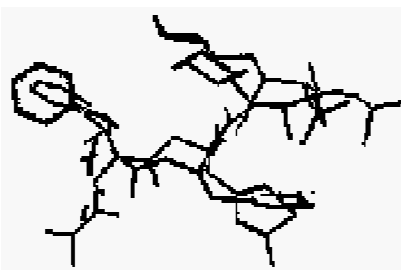
1.- Estos cálculos solo son aplicables a pequeñas moléculas , el cálculo de conformaciones para proteínas en general , por la complejidad y número de átomos utiliza otros métodos como difracción de Rx o termocalorimetría molecular.

2.- Estos cálculos nos dan lugar a modelos conformacionales en el vacío pero cabe la siguiente pregunta: Si las estructuras químicas actuando como drogas lo hacen en una forma solvatada y en interacción con una biofase por tanto: ¿Es posible extrapolar estos modelos obtenidos de cálculos teóricos relativos al vacío a fenómenos biológicos?

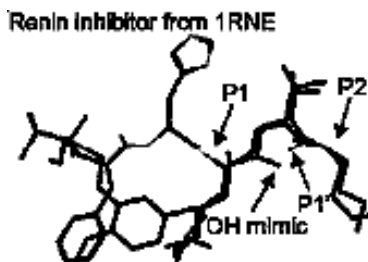
Existen dos respuestas para la pregunta anterior :

a.- En general no se consideran los valores obtenidos sino en forma relativa y se correlaciona simplemente en forma estadística con los resultados farmacológicos buscándose una correlación que puede ser existente o no.

b.- Se efectúan los cálculos de estructura considerando un micro ambiente de solvatación en torno a la molécula e incluyendo en los cálculos constantes dieléctricas correspondientes a este campo de solvatación (así como descartando el potencial z al vacío)



Comparación de dos conformeros de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ver imágenes superpuestas)



Comparación de conformero de un inhibidor de la enzima convertidora de la renina, con su sustrato natural (peptido terminal de la angiotensina ver imágenes superpuestas)

De todas maneras cualquier modelo obtenido corresponde a una tesis a comprobar y correlacionar los resultados obtenidos con los provenientes de la farmacología, constituyen en sí otra tarea científica solo posible para algunos tipos de fármacos, por ejemplo inhibidores enzimáticos.

HERRAMIENTAS MATEMÁTICAS PARA EL CALCULO DE MODELOS EN EL ESPACIO

En los módulos didácticos siguientes le explicaremos el tipo de ecuaciones matemáticas que se utilizan para construir moléculas en forma gráfica, pero sin embargo es necesario una herramienta matemática que nos permita "dibujar" esos datos matemáticos como una estructura tridimensional. Ello determina, independientemente de las fórmulas y teorías que rijan el cálculo de los módulos de cada vector, un sistema que fije coordenadas. A continuación describimos esta herramienta en forma somera, recuerde que todas estas herramientas topológicas se utilizan en programas informáticos, con lo cual la complejidad algebraica es minimizada.

Las ecuaciones que relacionan el xyz atómico coordinan la geometría molecular de la estructura:

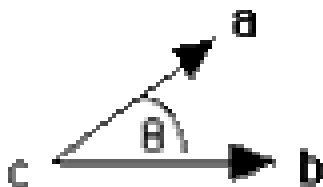
La longitud de enlaces

La longitud de la atadura se da por la distancia entre átomo 1 y átomo 2 como calculo del producto cartesiano de los vectores xyz (coordenadas para las ubicación del átomo en el espacio).

$$d = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2}$$

Angulos de enlace

donde los vectores \mathbf{a} y \mathbf{b} se definen para tres átomos a , b y c como sigue:



$$\theta = \cos^{-1} \frac{\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}}{|\mathbf{a}| |\mathbf{b}|}$$

el producto escalar es

$$\mathbf{a} \cdot \mathbf{b} = (a_x - c_x)(b_x - c_x) + (a_y - c_y)(b_y - c_y) + (a_z - c_z)(b_z - c_z)$$

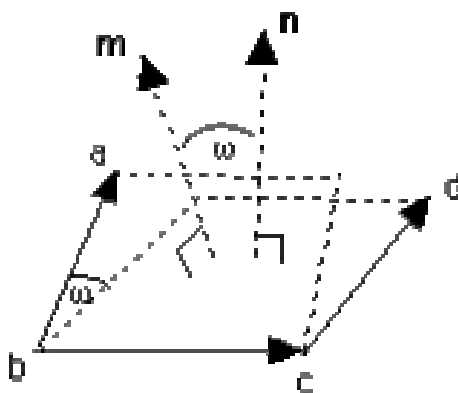
y las magnitudes del vector

$$|\mathbf{a}| = \sqrt{(a_x - c_x)^2 + (a_y - c_y)^2 + (a_z - c_z)^2}$$

$$|\mathbf{b}| = \sqrt{(b_x - c_x)^2 + (b_y - c_y)^2 + (b_z - c_z)^2}$$

Ángulos diedro entre enlaces:

Esto puede encontrarse calculando el ángulo entre dos vectores, uno que es perpendicular al plano definido por el juego de puntos (los átomos) $\{a, b, c\}$ y el otro que es perpendicular al plano definido por el juego de puntos $\{b, c, d\}$.



Un vector que es perpendicular al plano se llama un vector normal. El vector normal para el plano abc se denominará m y el normal al plano bcd será n.

$$\mathbf{m} = \mathbf{a} \times \mathbf{c} \quad \text{y} \quad \mathbf{n} = \mathbf{c} \times \mathbf{d}$$

El producto de $\mathbf{a} \times \mathbf{c}$:

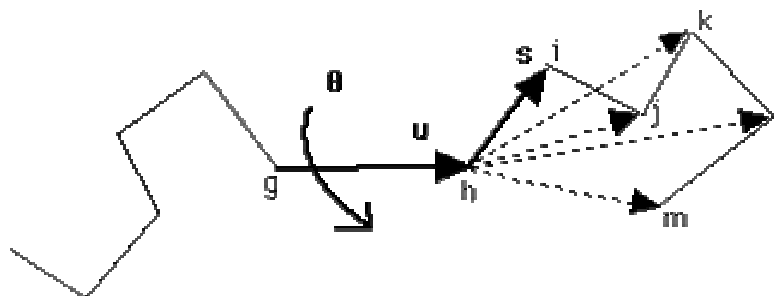
$$\mathbf{a} \times \mathbf{c} = \left[\left(a_y c_z - a_z c_y \right) \mathbf{i} - \left(a_x c_z - a_z c_x \right) \mathbf{j} + \left(a_x c_y - a_y c_x \right) \mathbf{k} \right]$$

El ángulo diedro por que ω se da entonces:

$$\omega = \cos^{-1} \frac{\mathbf{m} \cdot \mathbf{n}}{|\mathbf{m}| |\mathbf{n}|}$$

Las rotaciones de ángulos diedros:

Para el calculo de la energía involucradas en la rotación angular es necesario utilizar un modelo matemático que permita calcular las nuevas coordenadas para los átomos que constituyen la parte de la molécula que está rodándose relativo a los átomos en la parte fija de la molécula.



Una rotación del ángulo diedro que φ definió por los 4 átomos f, g, h, i produce la rotación los átomos i, j, k, l y m sobre el eje definido por los átomos g y h. Los cálculos del vector para la transformación de la coordenada para i, j, k, l y m es como sigue.

1) normalice el vector del eje (u)

$$\mathbf{u}_r = \frac{\mathbf{u}}{|\mathbf{u}|}$$

2) calcule dos vector los productos cruzados

$$\mathbf{v} = \mathbf{u}_r \times \mathbf{s}$$

$$\mathbf{w} = \mathbf{u}_r \times \mathbf{v}$$

donde s se define por los dos átomos h e i

3) las nuevas coordenadas para el átomo h al girar

$$i_{h, \text{rot}} = i_{h, \text{old}} + \mathbf{v}_x \sin \theta + \mathbf{w}_x (1 - \cos \theta)$$

$$j_{h, \text{rot}} = j_{h, \text{old}} + \mathbf{v}_y \sin \theta + \mathbf{w}_y (1 - \cos \theta)$$

$$k_{h, \text{rot}} = k_{h, \text{old}} + \mathbf{v}_z \sin \theta + \mathbf{w}_z (1 - \cos \theta)$$

4) Este proceso se repite para los átomos j, k, l y m donde el vector **s** se define por los pares del átomo (h,j), (h,k), (h,l) y (h,m) respectivamente.

Actividad interactiva:

Se le sugiere con el fin de utilizar esta monografía como sinopsis temática, ejecutar las siguientes actividades:

4.-Investigue la definición de **confórmero**

5.-Investigue aspectos sobre la energía de confórmeros , le sugerimos que se refiera a los ejemplos clásicos . Plantee los confórmeros del **ciclohexano** , respecto a los conformeros tipo **bote y silla**, **cual es el significado energético de este factor?**

MECANICA MOLECULAR

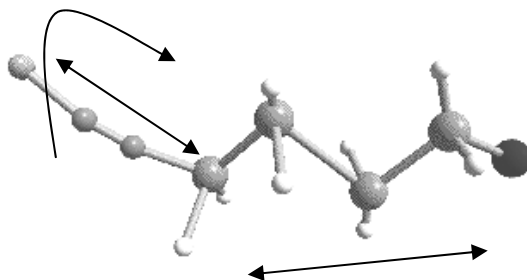
Existen diversos procedimientos para hallar un valor más o menos exacto para la energía molecular . En cualquier caso , dichos valores difícilmente tiene significado en su valor absoluto, sino que generalmente se usan para hallar diferencias de energía obtenida entre dos geometrías distintas de la misma molécula con el mismo método.

La mecánica molecular, es un método para calcular la estructura y energía de moléculas basadas en los movimientos nucleares. No se consideran los electrones explícitamente, sino es supuesto que que ellos encontrarán su distribución óptima una vez que las posiciones de los núcleos son conocidas. Esta asunción es basada la aproximación de Boor-Oppenheimer de la ecuación de Schrödinger. La aproximación de Boor-Oppenheimer declara que los núcleos son mucho más pesados y mueven más despacio que los electrones. Así, pueden estudiarse movimientos nucleares, vibraciones y rotaciones separadamente de los electrones; se asume que los electrones se mueven bastante rápidamente para ajustarse a cualquier movimiento de los núcleos.

Además recuerde lo siguiente que por el principio de indeterminación los electrones "no se mueven" estrictamente sino que poseen zonas de alta probabilidad de presencia.

En un sentido muy crudo se puede ejemplificar el modelado molecular de una molécula como una colección de pesos conectada con resortes dónde los pesos representan los núcleos y las resortes representan los enlaces.

En el siguiente grafico veremos, ejemplificado el tipo de fenómeno que estudiamos mediante el método de mecánica molecular : recuerde se basa en el estudio de movimientos considerando puramente las zonas de masa (concepto físico).



Modelo de molécula quimérica obtenida con CS Chem3D/POWRAY/GIFAnim por Dr
Juan C.Falkowski

Una forma relativamente sencilla de obtener una energía relativa de una determinada geometría molecular consiste en usar el formalismo de la «mecánica molecular»,

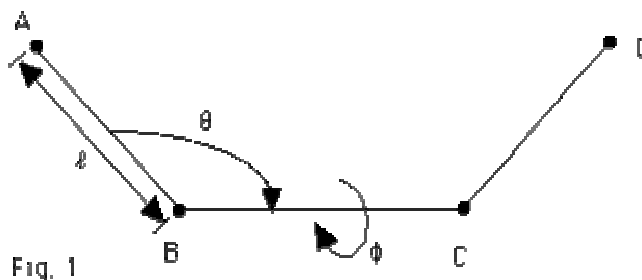
Dicho formalismo consiste en calcular la energía potencial de la molécula mediante una visión pragmática que supone que los núcleos están sometidos a un campo de fuerza («force field»), que se compone de la suma de una serie de términos que modelizan las tensiones de los enlaces, de sus ángulos, sus torsiones, las interacciones de Van der Waals, las electrostáticas y las de los puentes de hidrógeno

$$V = V \text{ enlaces} + V \text{ ángulos} + V \text{ diedros} + V \text{ vdw} + V \text{ elect.} + V \text{ H}$$

Dichos términos corresponden a distintos aspectos que influyen en la energía molecular en función de su geometría. Así, el primer término intenta modelizar la variación de la energía potencial al alterar la longitud de cualquier enlace la molécula, mediante una expresión del tipo:

$$E_{\text{enlace}} = \sum_{i=1}^{\text{Número de enlaces}} k_{i,e} (l_{0,i} - l_i)^2$$

en la cual l es la distancia entre dos átomos enlazados de acuerdo con la geometría molecular que estamos considerando, l_0 es la longitud de referencia para dicho tipo de enlace, y K , es una constante apropiada



El segundo término modeliza en forma análoga el coste energético de las deformaciones de los ángulos de enlace:

$$E_{\text{ángulo}} = \sum_{i=1}^{\text{Número de ángulos}} k_{i,a} (Q_i - Q_0)^2$$

siendo Q_i el valor que toma cada ángulo, Q_0 el valor de referencia correspondiente, y K_0 la constante oportuna.

El tercer término hace lo propio con todos los ángulos diedros que definen cada cuatro átomos enlazados consecutivamente.

$$E_{\text{diedro}} = \sum_{i=1}^{\text{Número de diedros}} \left[\frac{V_1}{2} (1 + \cos(\phi_i - \mu_i)) + \frac{V_2}{2} (1 + \cos(2\phi - \mu_i)) + \frac{V_3}{2} (1 + \cos(3\phi - \mu_i)) \right]$$

Las interacciones tipo cuatro son típicamente para átomos que están separados por más de 3 Å y representan las interacciones a través del espacio. Hay dos tipos de interacciones planteadas. Primero es las fuerzas atractivo-repulsivas debido a la nube de electrones de los átomos individuales que entran en íntima proximidad. Segundo, nosotros tenemos en cuenta las fuerzas electrostáticas debido a los átomos con cargas parciales que actúan recíprocamente con otros átomos cargados.

$$U_{\text{total}} = U_{\text{vdw}} + U_{\text{electrostática}} \quad (D)$$

El modelo de atracción-repulsión usado aquí es debido a Lennard-Jones donde el término de atracción tiene una dependencia a la sexta potencia de la distancia que separa los átomos. El término repulsivo es importante a distancias separación más cortas y de algunos átomos que planteen una "capa dura de repulsión" que tiene una dependencia a la doceava potencia de los átomos. Hay dos formas de estas ecuaciones, que uno encontrará en la literatura. Uno se da por lo que se refiere a los parámetros σ y ϵ que habían sido previamente las menciones. Esta forma de la ecuación trabaja bien cuando los dos átomos son del mismo tipo.:

$$U_{\text{vdw}} = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N 4 \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

Cuando hay átomos de más de uno tipo entonces que es más conveniente usar la ecuación con la forma siguiente:

$$U_{\text{vdw}} = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left[\frac{-A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \right]$$

en el que r_{ij} la distancia entre el par de átomos i y j considerados, y A_{ij} y B_{ij} son unas constantes que no varían siempre que los dos átomos son del mismo tipo (por ejemplo. un carbono en hibridación sp^2 y el oxígeno de un carbonilo).

El segundo término de la ecuación (D) corresponde a la repulsión electrostática antes citadas (recuerde la siguiente ecuación de Coulombs)

$$E_{\text{electrostático}} = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left[\frac{q_i q_j}{4 \pi \epsilon_0 r_{ij}} \right]$$

Cabría introducir otros términos en la expresión de la energía que modelizaran otros aspectos, como, por ejemplo, los puentes de hidrógeno. Cuanto más términos se consideren, mejor será el valor obtenido para la energía. En cualquier caso, la perfección de este formalismo es limitada y los resultados obtenidos de su aplicación deben ser usados con prudencia, especialmente cuando la estructura molecular presenta sistemas conjugados de electrones π .

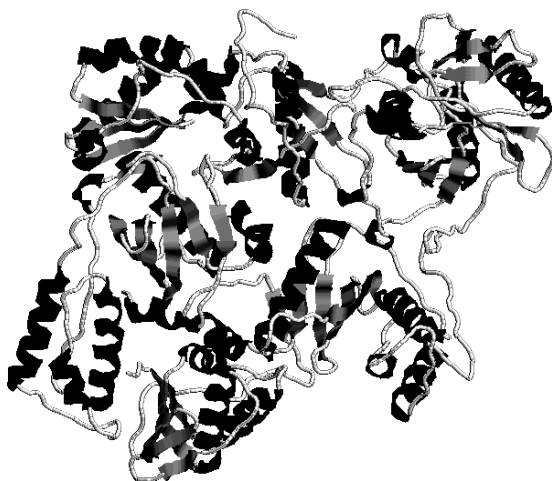
Aparte de su limitada exactitud, los métodos de mecánica molecular presentan el inconveniente del elevadísimo número de constantes o parámetros que se deben conocer para proceder al cálculo de la energía de una molécula. Así, por ejemplo, deberemos conocer tantas constantes K para términos angulares como combinaciones distintas de tipos de átomos se presenten en el compuesto. El problema de la parametrización es el caballo de batalla de estos métodos,

En contraposición, la ventaja que ofrece esta metodología es lo rápido que resulta su cálculo (en relación al número de átomos considerados) con los ordenadores corrientes hoy día. Por esta razón, con este método se pueden abordar sistemas de miles de átomos, constituidos por una molécula aislada o por un conjunto de ellas que interactúan entre sí. Cuando se conoce la estructura de un receptor, se pueden calcular energías de interacción de fármacos con el mismo. Cuando dicha estructura es desconocida, la mecánica molecular puede usarse para encontrar las conformaciones de baja energía de los ligandos y utilizarlas en los procesos de «mapeo» del receptor («receptor mapping»).

Este es el método que los programas de modelización molecular que están disponibles comercialmente llevan incorporado para el cálculo de la energía, pues con él se puede obtener casi instantáneamente una representación gráfica muy vistosa de una estructura «energéticamente optimizada» de la molécula analizada. El entrecomillado anterior pretende llamar la atención sobre la posible falsedad de dicha optimización por culpa de la imperfección del método y por la posibilidad de obtener un mínimo local.

Técnicas de optimización geométrica

La optimización geométrica de una estructura con respecto a su energía potencial forma parte intrínseca de los métodos de mecánica molecular y cuántica antes mencionados. La conformación que nos interesa de una molécula es la conformación activa, o en su defecto la de menor contenido energético, la más estable. Para llegar a esta conformación a partir de otra de mayor energía, se hace uso de uno de los métodos anteriores (campos de fuerza, mecánica cuántica) para calcular la energía de una determinada conformación, junto con técnicas de optimización geométrica, que permitan la relajación de la molécula.



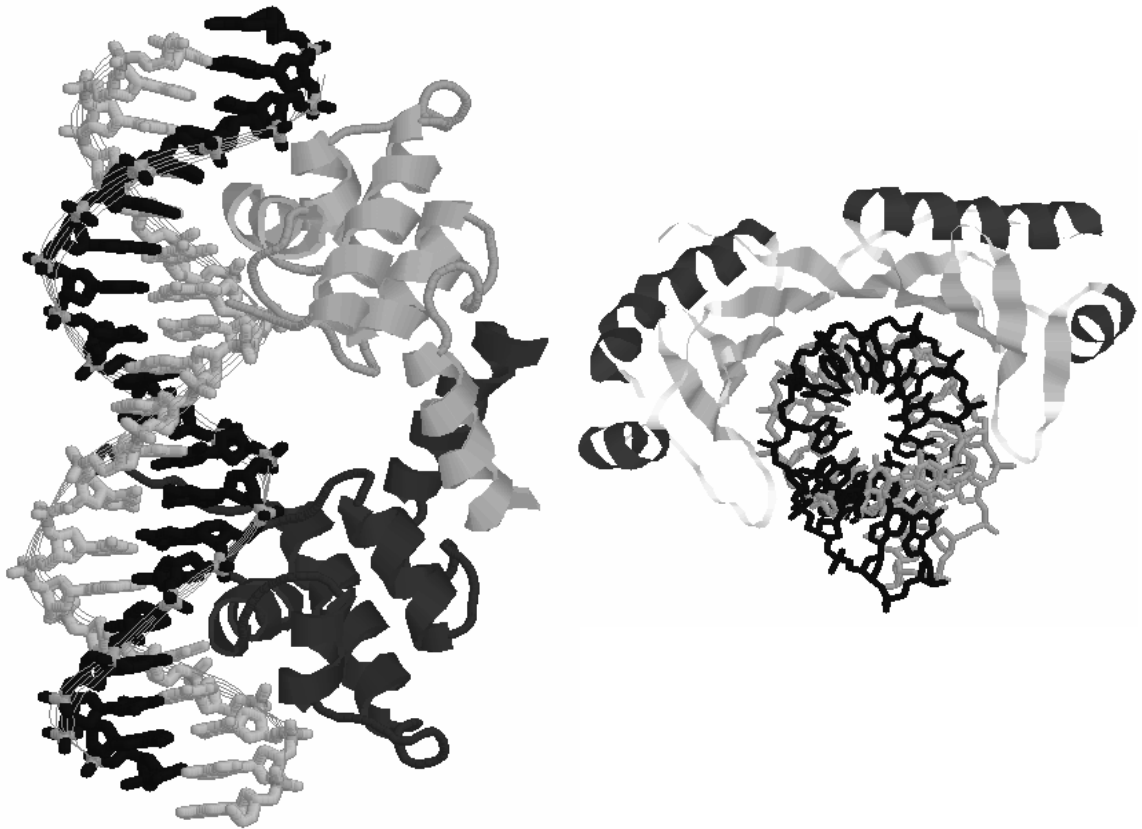
Virus HTLV 1 Modelo de la
retrotranscriptasa

Los métodos de mecánica molecular permiten la construcción de modelos tridimensionales de moléculas de gran tamaño (estructuras proteicas) . Por convención las zonas representadas con cintas corresponden a configuraciones de placa y las de segmentos lineales a helices alfa

Se elige un sistema de coordenadas que represente la geometría molecular, como por ejemplo el cartesiano, que va a ser el que se minimice con respecto a la energía del mismo. Se puede desarrollar una serie de Taylor de la energía potencial con respecto a las coordenadas atómicas (en una dimensión para facilitar los cálculos), acotada en la segunda derivada, que exprese la forma de encontrar un punto estacionario (mínimo o máximo) en la superficie de energía potencial:

$$E = E^0 + \frac{\delta E}{\delta x_i} (\Delta x_i) + \frac{1}{2} \left(\frac{\delta^2 E}{\delta x_i \delta x_j} \right) (\Delta x_i \Delta x_j) + \dots$$

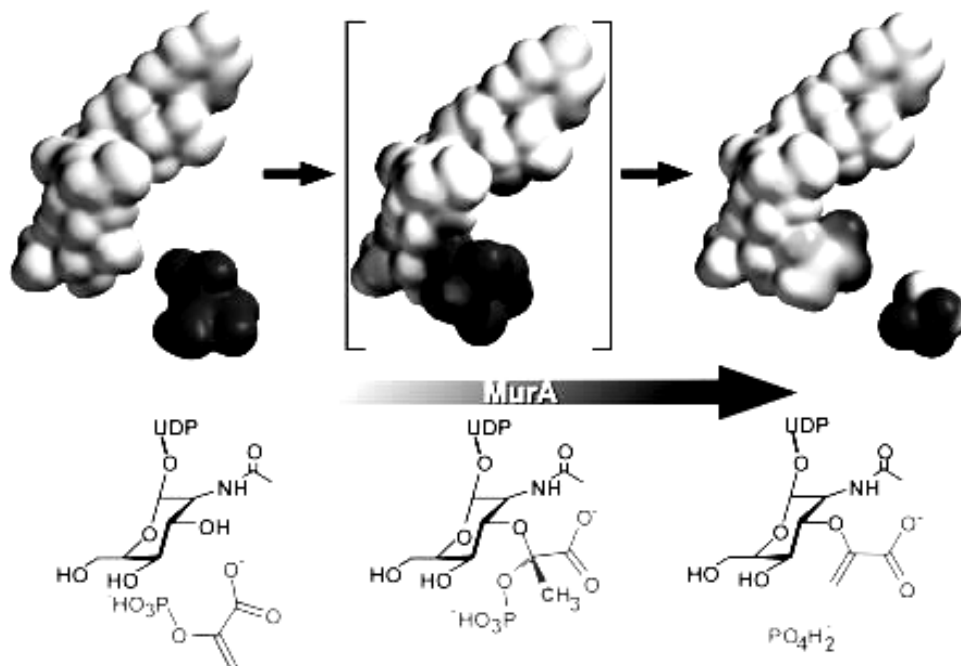
En general éstos métodos realizan el cálculo de energía de una conformación, realizan un pequeño cambio en la geometría de la misma y vuelven a calcular la energía correspondiente a la nueva conformación. Así, iterativamente, se recorre un camino (superficie de energía potencial) hacia una menor energía, hasta que se alcanzan unas condiciones determinadas según el método.



Modelos de interacción proteínas /ADN
Complejo Lambda represor/operador

La mecánica molecular permite la alineación y graficación de modelos de interacción entre macroestructuras biológicas .

Los programas informáticos de graficación de última generación permiten la graficación en diferentes ángulos y para diferentes proyecciones



Estudios de mecanismos de reacción . Modelo de interacción entre Nacetil Glucosamina con una molécula de fosfopiruvato (paso importante en la formación de paredes bacterianas. Nótese las diferencias de coloración entre ambos restos químicos . Es posible la visualización de propiedades químicas , en este caso cargas eléctricas

Uno de los problemas que surge es la aparición de mínimos locales en la superficie de energía potencial, que no corresponden con el mínimo absoluto de energía.

Los métodos de minimización de la energía de una molécula se pueden dividir en dos clases: de primera derivada (como el steepest descent, conjugate gradient y Powell y de segunda derivada, como el de Newton-Raphson.

Actividad interactiva:

Se le sugiere con el fin de utilizar esta monografía como sinopsis temática, ejecutar las siguientes actividades:

7.-A que se denomina **mecánica molecular**? Le sugerimos que determine una definición

8.-Considerando los algoritmos de la mecánica molecular : considera usted que estos representan valores energéticos viables de ser sumados y restados entre sí? A que denominaría **mínimo energético**?

9.-Por qué razón usted piensa que la mecánica molecular es más apta para el uso del cálculo de moléculas de gran tamaño- proteínas o polisacáricos ? (Conteste esta actividad luego de estudiar el siguiente módulo

LA CONFORMACION DE ENLACES DESDE EL PUNTO DE VISTA ELECTRONICO. – EL EJEMPLO DEL CARBONO

Los conceptos del siguiente párrafo, no son más que los componentes básicos para el estudio de química orgánica , le sugerimos por tanto , en la necesidad de revisar los conceptos vertidos cualquier texto de qca. organica (Qca Organica – Paine)

Los cuatro enlaces del carbono se orientan simétricamente en el espacio de modo que considerando su núcleo situado en el centro de un tetraedro, los enlaces están dirigidos a lo largo de las líneas que unen dicho punto con cada uno de sus vértices. La formación de enlaces covalentes puede explicarse, recurriendo al modelo atómico de la mecánica cuántica, como debida a la superposición de orbitales o nubes electrónicas correspondientes a dos átomos iguales o diferentes. Así, en la molécula de metano CH₄ (combustible gaseoso que constituye el principal componente del gas natural), los dos electrones internos del átomo de C, en su movimiento en torno al núcleo, dan lugar a una nube esférica que no participa en los fenómenos de enlace; es una *nube pasiva*. Sin embargo, los cuatro electrones externos de dicho átomo se mueven en el espacio formando una *nube activa* de cuatro lóbulos principales dirigidos hacia los vértices de un tetraedro y que pueden participar en la formación del enlace químico. Cuando las nubes electrónicas de los cuatro átomos de hidrógeno se acercan suficientemente al átomo de carbono, se superponen o solapan con los lóbulos componentes de su nube activa, dando lugar a esa situación favorable energéticamente que denominamos enlace.

Todos los enlaces C $\frac{3}{4}$ H en el metano tienen la misma longitud 1,06 Å (1 Å == 10⁻¹⁰ m) y forman entre, sí ángulos iguales de 109°. Tal situación define la geometría tetraédrica

característica de los enlaces del carbono. La propiedad que presentan los átomos de carbono de unirse de forma muy estable no sólo con otros átomos, sino también entre sí a través de enlaces $C \frac{3}{4} C$, abre una enorme cantidad de posibilidades en la formación de moléculas de las más diversas geometrías, en forma de cadenas lineales, cadenas cíclicas o incluso redes cúbicas. Todos los métodos basados en funciones de onda molecular, efectúan en general un "modelo matemático" de la molécula a partir de su conformación electrónica

FUNCION DE ONDA MOLECULAR

Una forma mucho más compleja, pero también mucho más exacta, para encontrar la energía asociada a una determinada geometría de una molécula se obtiene a partir de la resolución de la ecuación de Schrödinger, o sea, mediante los postulados de la química cuántica. Mediante dicha resolución se obtiene no sólo la energía del sistema, sino también una descripción de su estructura electrónica mediante la función de onda molecular, pues dicha función nos proporciona una descripción de la densidad electrónica en cada uno de los puntos del entorno molecular.

Como se ha dicho antes, la resolución de la ecuación de Schrödinger comporta una gran complejidad y, de hecho, sólo se ha podido resolver exactamente para el átomo de hidrógeno, o sea para un sistema compuesto por un protón y un electrón. En el resto de sistemas moleculares se deben introducir un conjunto de aproximaciones que condicionan la calidad de los resultados obtenidos. En el caso de las moléculas de interés biológico, algunas de las aproximaciones que se acostumbra a introducir son las siguientes:

La **aproximación de Born-Oppenheimer** según la cual los núcleos no se mueven.

Es una aproximación de orbitales atómicos y moleculares, según la cual la función de onda de cualquier sistema polielectrónico se aproxima mediante un producto de funciones de onda monoeléctricas que reciben el nombre de orbitales.

Los orbitales atómicos son los conocidos $1s$, $2s$, $2p$, etc., habiendo pares de cada uno de ellos, los dos orbitales de cada par son iguales desde un punto de vista espacial, pero se diferencian en el número cuántico de espín. Según este formalismo, la función de onda del átomo de carbono, por ejemplo, se expresarla mediante el producto

$$1s^2 \times 2s^2 \times 2p^2$$

en el que los exponentes indican el número de electrones con espín opuesto que se describen con el citado tipo de orbital atómico, En general, la función de onda de un átomo se expresa como un producto de funciones monoeléctricas de la siguiente manera:

$$\Phi = \chi_1 \cdot \chi_2 \cdot \chi_3 \dots \chi_v$$

Se utilizan las leyes de la Mecánica Cuántica como base. La energía y otras propiedades se determinan resolviendo la ecuación de Schrödinger. Los distintos métodos de estructura electrónica se caracterizan por sus distintos niveles de aproximación a la solución exacta de la misma.

EL MÉTODO DE HARTREE-FOCK Y LA APROXIMACIÓN ORBITAL

El método de Hartree-Fock (o método de campo autoconsistente), se basa en la aproximación orbital. Esta aproximación supone a la función de onda para un sistema de N electrones un producto antisimetrizado (determinante de Slater), de N orbitales monoeléctricos.

$$\Psi(X_1, X_2, X_3, \dots, X_N) = A[\chi_i(X_1)\chi_i(X_2)\dots\chi_i(X_N)]$$

Reemplazando en la ecuación de Schrödinger y aplicando el principio variacional se obtienen las ecuaciones de Hartree-Fock:

$$[H_{core} + 2 \sum_j J_j(1) - \sum_j K_j(1)]\Psi_i(1) = \epsilon_i \Psi_i(1) \quad i = 1, N_{electrones}$$

donde:

$$J_j(1) = \int d\tau_2 \Psi_j^*(2) \Psi_j(2) \frac{1}{r_{12}}$$

se conoce como el operador de Coulomb, y

$$K_j(1)\Psi_j(1) = \int d\tau_2 \Psi_j^*(2)\Psi_i(2)\frac{1}{r_{12}}\Psi_j(1)$$

se conoce como operador de intercambio, Hcore contiene los términos de energía cinética y atracciones nucleares. La energía total está dada por:

$$E = \sum_{i,j} [2\varepsilon_j - 2J_{ij} + K_{ij}]$$

donde la integral de Coulomb se define como:

$$J_{ij} = \int \Psi_i^*(1)J_j(1)\Psi_j(1)d\tau_1 \quad (1)$$

y la integral de intercambio como:

$$K_{ij} = \int \Psi_i^*(1)K_j(1)\Psi_j(1)d\tau_1 \quad (2)$$

Es importante notar lo siguiente:

1. Las ecuaciones de Hartree-Fock son ecuaciones de autovalores que determinan los orbitales moleculares, es decir son ecuaciones monoeléctricas. Esto significa que el problema de resolver la ecuación de Schrödinger dentro de la aproximación de HF equivale a resolver problemas monoeléctricos.
2. Las ecuaciones de HF son ecuaciones diferenciales acopladas, es decir para un dado Ψ_i , el operador de HF depende de las soluciones de las restantes ecuaciones de HF (Ψ_j). Esto se observa en la dependencia de los operadores de Coulomb y de intercambio con los restantes orbitales moleculares. Este hecho implica que la resolución de las mismas deba realizarse mediante un procedimiento autoconsistente, es decir, partiendo de un conjunto de orbitales moleculares, resolviendo las ecuaciones, e iterando hasta no observar cambios.
3. La energía total NO ES igual a la suma de los autovalores de las ecuaciones de HF. Esto se debe al hecho que en la aproximación de HF las interacciones entre electrones se hallan consideradas por las integrales de Coulomb y de intercambio.

4. Prácticamente, para resolver las ecuaciones de HF los orbitales moleculares se expresan como combinación lineal de orbitales atómicos (método OM-CLOA) y el procedimiento se simplifica ya que es necesario obtener solamente los coeficientes de la combinación lineal. Esto se realiza computacionalmente, ya que se requiere el cálculo de numerosas integrales. El conjunto de funciones utilizadas se conoce como conjunto de base. Los conjuntos de funciones de base se denotan frecuentemente en la literatura científica con siglas (STO-3G, 6-31-G, etc.). Aquellos en los cuales se toma una única función para cada OA ocupado se denominan conjuntos de base minimales.

5. El método de Hartree-Fock es equivalente a la aproximación orbital, que es de uso tan extendido en Química, que muchos olvidan que es simplemente una aproximación para resolver la ecuación de Schrödinger. El concepto de configuración electrónica está también ligado al uso de la aproximación orbital.

6. Mejorando la base utilizada (aumentando el número de funciones de base), por el principio variacional debe mejorar la calidad de los resultados obtenidos (Energía más baja). Sin embargo, el límite de base infinita, llamado límite de Hartree-Fock, no es igual al valor exacto de la energía, porque se ha utilizado la aproximación orbital.

7. La diferencia de energía : $E_{\text{exacta}} - E_{\text{HF}}$, donde E_{HF} es la energía límite de HF, se conoce con el nombre de energía de correlación. Existen numerosas metodologías para encontrar esta energía, todas ellas se denominan metodologías post-HF. La más utilizada es la MP2, que utiliza la teoría de perturbaciones.

MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS.

Los métodos de campo autoconsistente HF involucran el cálculo de numerosas integrales (ecuaciones 1 y 2), por lo que requieren un uso intensivo de computadoras. Por esa razón es posible realizar ciertas aproximaciones, como despreciar algunas integrales y estimar otras en base a resultados experimentales. Este tipo de procedimientos se conocen como métodos semiempíricos. Existen numerosos programas disponibles, que son muy usados en ambientes académicos y también industriales, especialmente en la industria farmacéutica.

El pionero de los métodos semiempíricos es el método de Hückel, en el cual todas las integrales de solapamiento son despreciadas y las restantes se expresan en función de dos parámetros α y β . El método de Hückel es un método en el cual es posible separar el

Hamiltoniano en Hamiltonianos monoeléctricos, ya que los términos de repulsión interelectrónica son despreciados. Las consecuencias de esa aproximación son:

- 1) que el método de Hückel no requiera un tratamiento autoconsistente, es decir basta con resolver el problema de autovalores una sola vez.
- 2) La energía total es la suma de las energías orbitales. Este hecho permite que el cálculo de estados excitados utilizando el método de Hückel sea trivial, a diferencia de los métodos semiempíricos más sofisticados.

La aproximación en la que se basan los métodos semiempíricos más elaborados se conoce como ZDF (zero differential overlap). Esta aproximación es menos severa que la realizada en el método de Hückel, y se basa en suponer el producto de dos orbitales atómicos igual a 0 en todo el espacio si los orbitales pertenecen a átomos diferentes. El hecho que el producto de las funciones se toma igual a 0 es el origen de la denominación diferencial, que distingue esta aproximación de aquella en la cual la integral de sobreposición es 0 (aproximación utilizada en el método de Hückel), ya que el diferencial de una integral es la función. En la aproximación ZDF se eliminan una gran cantidad de integrales y las restantes se estiman a partir de diversas formas, siempre a partir de datos experimentales.

Entre los métodos que utilizan la aproximación ZDF se incluyen el método CNDO (complete neglect differential overlap), la familia MINDO de técnicas (modified intermediate neglect differential overlap). En los métodos MINDO el número de integrales despreciadas es menor y las restantes integrales son estimadas, de manera tal de predecir razonablemente las entalpías de formación de un grupo.

Más recientemente se han desarrollado parametrizaciones más exactas, como la conocida con la sigla AM1. Este tipo de metodologías produce resultados muy buenos en sistemas orgánicos, para la predicción de energías de formación, distribución de cargas (momentos dipolares, polarizabilidades, etc.), geometrías, etc. Existen también parametrizaciones realizadas para compuestos conteniendo metales de transición, como la conocida con la sigla ZINDO. En los métodos semiempíricos se utiliza siempre una base minimal, ya que al haber introducido información empírica es necesario utilizar siempre la misma base para obtener resultados consistentes, y el empleo de bases minimales reduce el tiempo de cálculo.

CONSECUENCIA DEL CALCULO DE FUNCION DE ONDA MOLECULAR

PREDICCIÓN DE GEOMETRÍAS Y MODOS NORMALES DE VIBRACIÓN

Una vez elegido un método de estructura electrónica, es posible predecir la estructura de una molécula mediante lo que se conoce como optimización de geometría. La optimización de geometría es simplemente la determinación de la estructura molecular en la cual la energía obtenida mediante el cálculo de estructura electrónica sea mínima. Para encontrar ese mínimo se emplean distintos algoritmos matemáticos de minimización de funciones de muchas variables (en este caso las distancias y ángulos de enlace de la molécula). Debido a la gran cantidad de aproximaciones realizadas, el método de Hückel no permite realizar predicciones de estructuras moleculares. Los métodos semiempíricos son muy eficientes para tal fin, en especial para moléculas orgánicas, siendo los errores cometidos del orden de 0.01 angstroms en distancias de enlace y 1-2 grados en ángulos. Los modos normales de vibración se pueden determinar mediante el cálculo de la matriz Hessiana. Esta matriz contiene las derivadas segundas de la energía molecular (calculada con algún método de estructura electrónica) con respecto a las coordenadas moleculares.

Diagonalizando la matriz hessiana se obtienen:

- 1) Los modos normales: combinaciones de las coordenadas atómicas que permiten describir de una manera sencilla el movimiento vibracional de la molécula, ya que la energía potencial asociada con las vibraciones se puede descomponer como una suma de términos armónicos, uno por cada modo normal.
- 2) Las frecuencias de vibración, asociadas con cada modo normal. Estas frecuencias de vibración pueden asignarse a las frecuencias observadas en espectros IR y/o Raman. Utilizando las frecuencias de vibración es también posible obtener la energía vibracional en el 0K, denominada energía de punto cero (ZPE, zero point energy).

$$ZPE = \sum_i \frac{1}{2} \hbar \omega_i$$

donde la suma es sobre todos los modos normales asociados a vibraciones.

PREDICCIÓN DE LA DENSIDAD DE CARGA. CARGAS ATÓMICAS

La densidad de carga en un determinado punto del espacio es la carga por unidad de volumen en ese punto. El producto de la densidad de carga por el elemento de volumen es la carga dentro del elemento de volumen.

En un cálculo de tipo OM (ya sea HF o semiempírico) está dada por la siguiente expresión:

$$\rho(r) = \sum [\chi_i(r)]^2$$

La densidad de carga está relacionada con la reactividad química de una molécula, pero como se trata de una función tridimensional, resulta más sencillo definir densidades de carga atómicas, también conocidas como cargas parciales (carga por átomo), aproximando la distribución compleja de cargas por una más sencilla en la cual cada átomo tiene una carga parcial (obviamente ficticia). La carga atómica en un átomo se puede calcular como la suma de las contribuciones de los orbitales atómicos del átomo en los orbitales moleculares ocupados y de su carga nuclear. Este tipo de análisis se conoce como análisis poblacional de Mulliken, ya que fue R. Mulliken quien introdujo la idea. Mediante los análisis poblacionales es posible obtener información acerca de la reactividad molecular en forma muy sencilla. Es preciso tener en cuenta que el valor absoluto de estas cargas no es relevante, no obstante lo cual pueden ser utilizadas en forma comparativa.

Sin embargo, la propiedad electrostática molecular que goza de más popularidad y se ha mostrado más útil en el estudio de las relaciones estructura-actividad es el potencial electrostático molecular <PEM. La definición de esta propiedad es la habitual en la física clásica: el PEM en un punto del espacio alrededor de una molécula es igual a la energía necesaria para trasladar una unidad de carga positiva desde el infinito al punto en cuestión, bajo el campo eléctrico generado por la distribución de cargas de la molécula. La figura ilustra dicha definición.

La propiedad del PEM va tomando valores distintos en cada punto del espacio se presta a ser representada gráficamente. La forma más sencilla de hacerlo consiste en elegir un plano y dibujar sobre el curvas isopotenciales que unen puntos con el mismo valor de

PEM.. Otro procedimiento más global y vistoso, pero que puede resultar de difícil comprensión consiste en representar superficies isopotenciales sobre una representación tridimensional de la molécula. Este tipo de gráfico se presenta en la figura A. Por último existe otra forma de representar el PEM que consiste en colorear una superficie que envuelve la molécula según el valor que tome el PEM en los puntos de dicha superficie. Los colores usados corresponden a diversos intervalos de valores de PEN. figura B

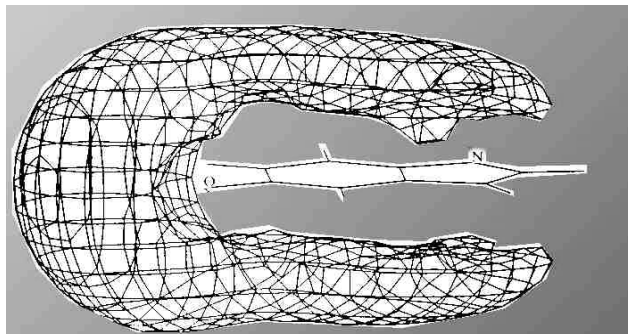


Figura A: Representación del PEM del indol obtenida de (Química Farmaceutica .C.Avendaño)

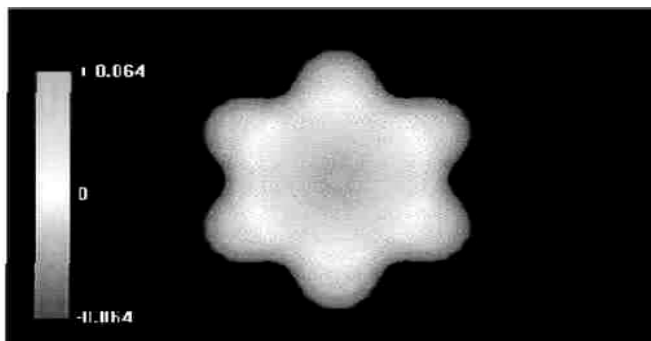


Figura B: Representación del PEM del benceno obtenida por Hyperchem 4.0 por Dr Juan C.Falkowski

Los puntos que presentan especial interés en las distribuciones de PEM son aquellos en los que se presenta un valor mínimo respecto a su entorno. Estos mínimos pueden indicar direcciones de ataque para reactivos electrofílicos, pueden servir para definir patrones electrostáticos necesarios para un determinado tipo de actividad biológica, e incluso su valor de PEM puede ser usado como parámetro en el estudio de la relación estructura actividad .

CALCULO DE ORBITALES HOMO Y LUMO

La función de onda molecular contiene toda la información relativa a la distribución electrónica del compuesto en cuestión. Dado que las distintas propiedades químicas, y por ende las biológicas dependen de dicha distribución electrónica, a partir de los resultados del cálculo de la función de onda, se pueden deducir parámetros con gran significación química, que a su vez, se pueden relacionar con actividades biológicas.

Así, uno de los resultados suministrados por los cálculos químicos cuánticos son las energías asociadas con cada uno de los orbitales moleculares, dichas energías reciben también el nombre de los valores propios ("eigenvalues" en alemán), y son negativas en el caso de los orbitales ocupados de las moléculas neutras, y positivas en el caso de los orbitales no ocupados o virtuales.

Según el teorema de Kootman, el potencial de ionización de un compuesto o energía necesaria para arrancarle un electrón, es aproximadamente igual a la del último orbital molecular ocupado (HOMO) («Highest Occupied Molecular Orbital»). En cuanto a la afinidad electrónica, o energía necesaria para incorporar un electrón a la molécula se puede aproximar mediante la energía del primer orbital no ocupado («Lowest Unoccupied molecular orbital». LUMO), aunque esta aproximación es especialmente inexacta. Se puede intentar correlacionar estos parámetros con propiedades biológicas en las que exista algún indicio de que el potencial de ionización o la afinidad electrónica puedan estar implicados.

Actividad interactiva:

Se le sugiere con el fin de utilizar esta monografía como sinopsis temática, ejecutar las siguientes actividades:

10.- Investigue sobre el concepto de PEM.- (para ello le recomendamos utilizar como bibliografía Int. Química Farmacéutica C.Avendaño) que importancia posee en el estudio de las estructuras farmacológicas?

11.-Cual es la definición de orbital HOMO y estudie que significado posee el valor energético del mismo respecto a las reacciones químicas A PARTIR DE NUCLEOFILOS Y ELECTROFILOS. Que tipo de importancia tiene los valores de esos orbitales ?

12.-Compare en forma crítica los **métodos semiempíricos** y los del tipo **ab initio**

13.-Refiriéndose a la actividad 9 del módulo anterior cual es la razón por la cual los métodos cuánticos se utilizan para el estudio de drogas de regular tamaño (peso molecular) y no es apto para el estudio de proteínas o polisacáricos ?

BIBLIOGRAFÍA

- Introducción a Química Farmacéutica . C. Avendaño. Interamericana Mac Graw Hill 1993
- Farmacoquímica . J.Lores Arnaiz. H.Torriani . S. Lamdam EUDEBA.
- Química Medicinal . Foye Mac Graw Hill. 1992
- Quantitative Drug Design.A critical introduction Y Martin Marcel Dekker Inc.1978
- Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, J.B. Foresman and A. Frisch, Gaussian Inc., 1993.
- Quanta, a Handbook of Concepts, Second Edition, P.W. Atkins, Oxford University Press, 1991.