



Correlación estructura-LD₅₀ de quinolinas sustituidas utilizando teoría del funcional de la densidad (DFT)

Gustavo Cabrera^{1*}, Morella Rodríguez², Zaida Tesorero²

¹⁾Laboratorio de Productos Naturales, Escuela de Química, Facultad de Ciencias.
Universidad de Central de Venezuela, Caracas 1051, Venezuela.

²⁾Laboratorio de Virología, Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina.
UCV Caracas 1010, Venezuela

(*) gustavo.cabrera@ciens.ucv.ve

Recibido: 18/09/2015

Revisado: 06/01/2016

Aceptado: 04/02/2016

Resumen

Se presentan los resultados obtenidos cuando se llevó a cabo un estudio QSAR de quinolinas sustituidas y citotoxicidad. Los ensayos fueron realizados en células vero. La geometría de los compuestos fue optimizada con Gaussian 03 y a partir de estas estructuras se determinaron una serie de descriptores moleculares que permitieron, a partir del método de *Pasos sucesivos*, establecer el modelo QSAR. Se encontró que la refractividad molar y el factor de bioacumulación son los descriptores asociados con la citotoxicidad. La robustez del modelo fue comprobada por una serie de pruebas de validación.

Palabras claves: Citotoxicidad; Gaussian 03; Quinolinas; QSAR

Abstract

We present the results obtained from a group of substituted quinolines that were subjected to quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis and cytotoxicity. The assay was done using Vero cell line. Gaussian 03 was used for geometry optimization of the compounds and from the resulting structures, a group of molecular descriptors were determined which allowed us to build the QSAR model using stepwise. It was found that molar refractivity and bioaccumulation factor are the descriptors associated with cytotoxic activity. The robustness of the model was well established by means of a series of validation tests.

Keywords: Cytotoxicity; Gaussian 03; Quinolines; QSAR

Introducción

Tradicionalmente, la síntesis de una gran cantidad de fármacos se llevaba a cabo mediante un proceso de ensayo y error. Sin embargo, con el desarrollo de la química computacional, el enfoque de la síntesis de fármacos se ha revolucionado por completo. Ya no se trata solamente de un proceso de ensayo y error, sino que además es posible aproximarse a tener un conocimiento más preciso sobre qué región o zona de la molécula podría ser la responsable de la actividad biológica ensayada. Este conocimiento se puede utilizar en la elaboración de nuevos fármacos con el fin de obtener mejores resultados.

Actualmente, el diseño racional es el método más usado en la búsqueda de nuevas drogas. El desarrollo alcanzado por la computación y la química computacional ha propiciado la generación de sistemas que permitan calcular la geometría y la energía molecular. Estos sistemas son capaces de generar datos con una amplia aplicación en la investigación experimental, tanto para la interpretación de los resultados obtenidos y la planificación de futuros, así como para deducir información no asequible experimentalmente.

Sin embargo, cuando se desconoce la geometría del sitio receptor, o no es posible modelarla por las técnicas de uso actual, queda la alternativa de emplear datos experimentales de actividad biológicas correspondientes a familias de compuestos y tratar de establecer un modelo matemático que relacione la estructura química de los mismos con la actividad biológica.

Se describe la estructura de las moléculas y/o se les determinan o estiman propiedades químico-físicas. Sin embargo, no siempre es posible ajustar los modelos matemáticos de forma tal que resulten predictivos o, al menos, explicativos del problema que se está analizando.

Los denominados métodos QSAR han agrupado históricamente a todas las técnicas que han intentado establecer modelos empíricos de comportamiento sobre familias de compuestos biológicamente activos, a fin de obtener, de la manera más eficaz posible, óptimos de actividad a partir de los datos de comportamiento de un número limitado de compuestos¹.

Para realizar un estudio QSAR es necesario antes que todo, que la actividad biológica del fármaco, sea una función de las características estructurales de la molécula. Para establecer esta relación se llevan a cabo dos procedimientos. Por un lado, se determina una actividad biológica particular de una serie de compuestos ya ese mismo conjunto de compuestos se le determinan una serie de descriptores moleculares, representación numérica de las propiedades tanto fisicoquímicas como estructurales. Una amplia serie de descriptores se ha utilizado en modelos QSAR. Se necesita encontrar un conjunto de descriptores moleculares con el mayor impacto sobre la actividad biológica de interés. A partir de estos datos es posible encontrar una relación matemática que combine ambas expresiones².

Uno de los métodos QSAR clásicos, desarrollado por Hansch³ y que ha servido como base para numerosos métodos QSAR establece los siguientes principios: es posible establecer una correlación entre las propiedades fisicoquímicas y la actividad biológica mediante una regresión multivariable. El coeficiente para cada variable en la ecuación determina la magnitud con que cada descriptor contribuye a la actividad de la molécula. Sólo se aplica a series de congéneres, por lo que puede ser poco útil si se extrapola a estructuras muy alejadas del conjunto inicial.

Los compuestos quinolínicos tanto de origen natural como sintético son de gran interés científico debido a su amplio rango de actividad biológica, su gran potencialidad como agentes farmacéuticos y su actividad bioquímica.

En general, el núcleo quinolínico se encuentra en muchos agentes farmacológicamente activos como leishmanicidas, antimaláricos, antibacteriales, agentes inhibidores de la tirosinquinasa, antiinflamatorios, antiasmáticos, antihipertensivos, entre otros⁴. Sin embargo, el surgimiento de patógenos (bacterias, virus, parásitos), etc., resistentes frente a un número importantes de drogas, ha motivado la búsqueda de nuevos compuestos activos. En publicaciones anteriores reportamos la síntesis de 3-carboetoxi-4-amino-quinolinas sustituidas y su actividad hacia *Leishmania mexicana* y *Trypanosoma cruzi*, además de haber hecho una propuesta de modelo farmacóforo^{5,6}.

En el presente trabajo hemos empleado técnicas de modelaje molecular para calcular un número de parámetros (descriptores moleculares) en estructuras optimizadas a fin de estudiar su relación con el LD₅₀ y proponer un modelo QSAR que puede ser utilizado en el diseño de nuevos compuestos.

Tabla 1: Resumen del modelo.

Modelo	Variables*	R	R ²	R ² ajustado	Error típico de la estimación
1	RM	0,872	0,760	0,751	0,18328
2	RM /FBA	0,916	0,840	0,827	0,15266
3	RM /FBA /HOMO	0,935	0,874	0,859	0,13798

* RM: refractividad molar, FBA: factor de bioacumulación, HOMO: orbital ocupado de mayor energía

Parte experimental

Método computacional y descriptores moleculares

Todas las geometrías se optimizaron con Gaussian 03⁷ (Gaussian, 2003) mediante la utilización de la Teoría Funcional de la Densidad (DFT) con el funcional B3LYP y la utilización del conjunto de base 6-311++G (d,p). Con esta metodología⁸ Kabanda y col. (2012) determinaron energías HOMO y LUMO y propiedades relacionadas como electro-negatividad, dureza, blandura, momento dipolar. Otros descriptores moleculares área superficial (A), volumen molecular (MV), Log P, energía de solvatación (Es), refractividad molar (MR) y polarizabilidad (P) fueron calculados a partir de las estructuras optimizadas usando Hyperchem 7.5⁹ (Hyperchem 7.5). Mientras que los otros descriptores se calcularon con tres versiones libres de los programas: Toxicity Estimation Software Tool (TEST)¹⁰ (Qs, Qv factor hidrofílico, factor de bioacumulación (FBA), índice de Kappa, índice topológico total, entropía de Shanon), ChemAxon¹¹ (carga promedio en el anillo bencénico, índice de Randic, índice de Wiener e índice de Harary) y MedChemDesigner (ADMET)¹² (S+LogP, peso molecular (PM) T-PSA).

Conjunto de datos

El conjunto de datos usados para este estudio fue la citotoxicidad (LD₅₀) de una serie de 29 quinolinas sustituidas, previamente sintetizadas¹³. Las quinolinas se dividieron en 4 grupos de acuerdo a la sustitución en el anillo piridínico. Ver figura 1.

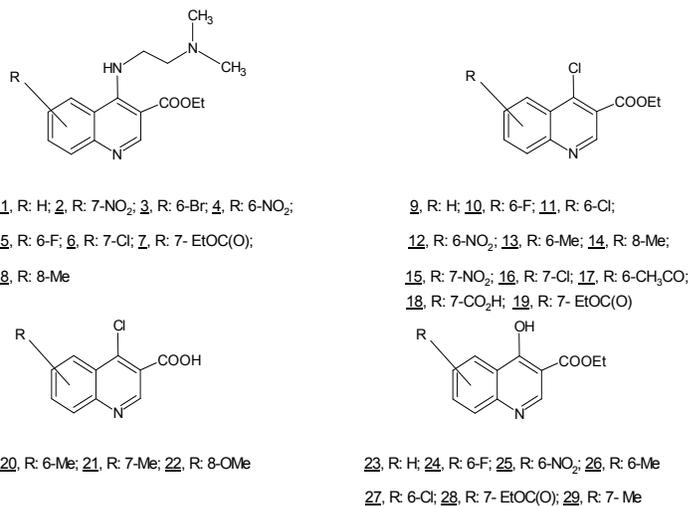


Fig. 1: Quinolinas empleadas en el modelado molecular.

Análisis estadístico

Los LD₅₀ se calcularon a partir de las curvas de regresión lineal obtenidas por el método de mínimos cuadrados. Los descriptores fueron seleccionados utilizando el método de *Pasos sucesivos*^{2,3} mientras que el análisis de la regresión lineal múltiple y el tratamiento estadístico de los modelos se llevaron a cabo con versiones libres de los programas DEMO XLSTAT 2014 e IBM SPSS Statistics 19.

Discusión de resultados

Una vez llevado a cabo el análisis multivariable de las 29 quinolinas. Los modelos propuestos se crearon considerando la citotoxicidad (variable dependiente) con el set de 30 descriptores determinados (ver tabla 1). El modelo 2 explica un 84,0 % (coeficiente de correlación múltiple al cuadrado, R²) de la variable dependiente expresada por las variables independiente que han sido admitidas en el modelo. Es decir que este porcentaje de la variación del LogLD₅₀ se explica por los descriptores RM /FBA. Mientras que el R² está influenciado por el número de variables, el coeficiente de determinación ajustado, R² ajustado, tiene en cuenta el tamaño del conjunto de datos y su valor es ligeramente inferior al de su correspondiente R². Además, a medida que el número de variables se incrementa, R² ajustado aumenta menos que el R² no ajustado¹⁴. El coeficiente de determinación ajustado para nuestro modelo es de 0,827, es decir que el 82,7% de la variabilidad de la variable dependiente o variable respuesta es explicada por las variables consideradas independientemente de si se introduce una nueva variable. Por otro lado, el error típico de la estimación resultó ser de 0,15266.

Tabla 2. Análisis de la varianza.

Modelo	GDL	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F	Sig.
2 Regresión	2	3,173	1,586	68,067	0,000
Residual	26	0,606	0,023		
Total	28	3,779			
3 Regresión	3	3,303	1,101	57,821	0,000
Residual	25	0,476	0,019		
Total	28	3,779			

Tabla 3: Matriz de Correlación de Pearson.

Variable	RM	F. Bioac.	HOMO	Log LD ₅₀
RM	1,000	-0,106	0,544	0,872
FBA	-0,106	1,000	-0,200	0,614
HOMO	0,544	-0,200	1,000	0,587
Log LD ₅₀	0,872	0,188	0,587	1,000

Se observa que la variable dependiente (Log LD₅₀) tiene una fuerte correlación con la variable RM y una correlación importante con la variable HOMO, por lo que

se podría pensar que el mejor modelo de regresión debería contener ambas variable (RM y HOMO). Sin embargo, al observar la correlación entre las variables RM y HOMO, encontramos que ésta es importante. Los valores de la correlación de Pearson varían entre 0 - 1. Algunos autores¹⁵⁻¹⁷ consideran que un rango de 0,4-0,69 implica una correlación moderada. Ese fue el primer criterio utilizado para decidir que ambas variables estaban correlacionadas.

Para decidir si ambas variables pueden estar presentes en el modelo QSAR, se debe llevar a cabo un estudio de colinealidad.

Tabla 4: Estadísticos de colinealidad.

Modelo	Variable	Tolerancia	FIV
2	RM	0,989	1,011
	FBA	0,989	1,011
3	RM	0,704	1,420
	FBA	0,960	1,041
	HOMO	0,684	1,462

La colinealidad es la asociación, medida como correlación, entre dos variables independientes. Multicolinealidad se refiere a la correlación entre tres o más variables independientes. Aunque existe una distinción precisa en términos estadísticos, es muy común en la práctica utilizar estos términos indistintamente.

Dos de las medidas más comunes para evaluar la colinealidad de parejas son: el valor de Tolerancia y su inverso, el factor de inflación de la varianza (VIF). Estas medidas nos dan el grado en el que cada variable independiente se explica por otras variables independientes. El valor de Tolerancia es 1 menos la proporción de la varianza de la variable explicada por las otras variables independientes. Por lo tanto un alto valor de Tolerancia (cercano a 1) indica una reducida colinealidad. El VIF es el recíproco del valor de Tolerancia. Dicho de otra forma, no existe colinealidad cuando el valor de VIF = 1¹⁴.

La RM es una propiedad aditiva de la molécula, a mayor RM mayor es el volumen estérico del sustituyente y mayor su tendencia a interactuar a través de fuerzas de London. Este parámetro también mide el efecto electrónico y puede reflejar interacciones dipolo-dipolo con el receptor. La RM y la polarizabilidad están altamente correlacionadas mediante la ecuación de Clausius-Mosotti: $(4\pi N\alpha/3)\alpha$, donde α es la polarizabilidad.

Ahora bien, la polarizabilidad de un átomo se define como la facilidad que presenta dicho átomo para distorsionar su nube electrónica por un campo eléctrico. Un átomo o un anión es altamente polarizable si su distribución electrónica puede distorsionarse fácilmente, como ocurre cuando el orbital vacío (LUMO) o parcialmente ocupado de menor energía está próximo al orbital lleno de mayor energía (HOMO). En otras palabras, la polarizabilidad de un átomo

será alta si la separación entre sus orbitales fronteras es pequeña y por el contrario, será baja si dicha separación es grande.

Por tanto, las moléculas más polarizables tienen fuerzas de dispersión de London más intensas. En general, las moléculas más grandes tienden a tener una Polarizabilidad mayor porque tienen un mayor número de electrones que están más lejos del núcleo. Por esa razón, la intensidad de las fuerzas de dispersión de London tiende a aumentar al incrementarse el tamaño molecular. De ahí que los conceptos de electronegatividad, polarizabilidad, dureza y suavidad estén interrelacionados.

DFT postula que las expresiones cuantitativas de ciertas propiedades como electronegatividad y polarizabilidad están relacionadas con conceptos de dureza y suavidad.

En muchas aplicaciones numéricas la dureza química (η) es calculada con el potencial de ionización (I) y la electroafinidad (A), o por la diferencia de las energías de los orbitales moleculares:

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \approx \frac{1}{2}(\epsilon_L - \epsilon_H)$$

donde ϵ_H y ϵ_L son las energías de los orbitales HOMO y LUMO.

Basado en hechos experimentales se puede establecer una correlación entre la dureza y Refractividad Molar.

$$\eta = 19,6/(R_D)^3$$

La refractividad molar se obtiene fácilmente a partir del índice de refracción^{18,19}.

De los resultados anteriores podemos concluir que existe una marcada multicolinealidad entre dos de las variables (RM y HOMO) del modelo 3, por esta razón, dicho modelo fue descartado.

Ecuación del modelo 1

$$\text{Log LD}_{50} = -0,191 + 0,026*RM$$

Ecuación del modelo 2

$$\text{Log LD}_{50} = -0,382 + 0,027*RM + 0,007*FBA$$

Tabla 5: Parámetros del modelo.

Modelo	Coefficientes no estandarizados	Error típico	Coefficientes estandarizados	t	Sig.	Límite inf. (95%)	Límite sup. (95%)
Intersección	-0,191	0,197				-0,594	0,213
RM	0,026	0,003	0,872			0,020	0,032
Intersección	-0,382	0,172		-2,217	0,036	-0,735	-0,028
RM	0,027	0,002	0,902	11,419	0,000	0,022	0,032
FBA	0,007	0,002	0,284	3,524	0,001	0,003	0,011

La ecuación de regresión con los coeficientes estandarizados nos mostrará todas las variables en la misma dimensión.

$$Y = 0,902*RM + 0,284*FBA$$

Se observa que aquí el peso específico de la refractividad molar es superior al factor de bioacumulación.

Tabla 6: Correlaciones parciales y semi-parciales.

Modelo	Variable	Correlaciones	
		Parcial	Semi-parcial
1	RM	0,872	0,872
2	RM	0,872	0,913
	FBA	0,188	0,576

La correlación parcial es una estimación de la correlación entre dos variables después de remover de ellas los efectos de otras variables. En el modelo de la regresión lineal múltiple, el coeficiente de correlación parcial, se concibe como una relación entre varianzas residuales. Más interesante son las denominadas correlaciones semi-parciales. En este caso, no tocamos la variabilidad de la variable dependiente, sino tan sólo sustraemos el efecto de la variable que deseamos controlar, de los predictores que estamos tratando. Es justamente lo que hemos denominado contribución específica de una determinada variable. En este contexto, también se emplea el coeficiente de correlación parcial al cuadrado^{14,20}.

La correlación semiparcial al cuadrado de una variable X es la proporción de variabilidad de Y debida exclusivamente a X. En nuestro caso, esto significa que la variable RM contribuye (ella sola, sin lo que comparte con el factor de bioacumulación) en una proporción de $(0,913)^2 = 83,36\%$ al LD₅₀.

El gráfico de residuos estandarizados, gráfico 1, muestran que las observaciones se encuentran a menos de 2 desviaciones estándar, con respecto a la línea media de regresión, significando así que no existen valores atípicos, y se cumple con el supuesto de normalidad de los residuos y el supuesto de homocedasticidad^{14,21}.

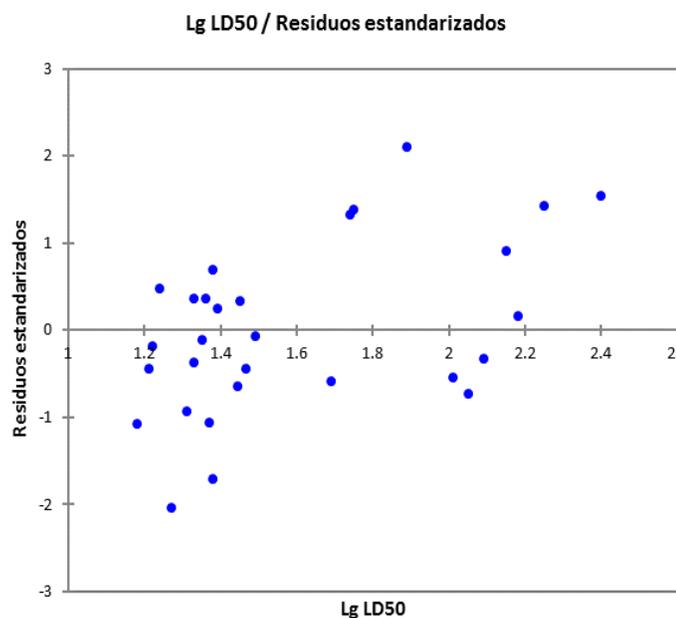


Gráfico 1: Residuos estandarizados.

Modelo seleccionado

$$\text{Log LD}_{50} = -0,382 + 0,027 \cdot \text{RM} + 0,007 \cdot \text{FBA}$$

Espacio de predictores

Utilizando el análisis de vecino más cercano implementado por IBM SPSS Statistics 19 se determinó el espacio de predictores. El siguiente gráfico de FBA vs. RM, representa el espacio donde es posible predecir la citotoxicidad de los congéneres de las quinolinas ensayadas. Si un compuesto externo está más allá del alcance definido por el modelo dado, se considera fuera del dominio de aplicación y no se puede asociar con una predicción fiable.

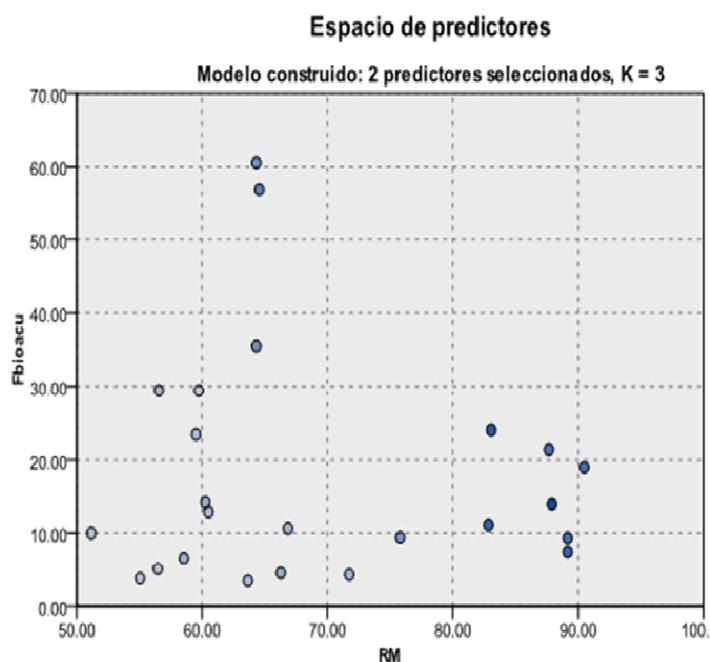


Gráfico 2. Espacio de predictores.

Evaluación del modelo QSAR

Una vez obtenido el modelo, es importante determinar la robustez del mismo. Para ello, existen una serie de análisis estadísticos, además de los discutidos anteriormente. Entre los más importantes tenemos²²:

1.- Para la construcción del QSAR se debe usar un máximo de 1 descriptor por cada 5 compuestos²³.

Cuando se hace la regresión multivariable se encontró que la mejor curva se obtuvo con 2 descriptores de los 29 descriptores ensayados. En este caso el modelo propuesto cumple con esta condición.

2.- Sólo se considerará como válido aquel modelo que tenga un $R^2 \geq 0,6$ ²⁴.

El modelo también cumple con esta condición.

3.- Estadístico de Fischer (F)

El valor de F fue comparado con el valor de la literatura a un nivel del 95%. El valor de F es mayor que el de reportado lo que sugiere que el modelo es estadísticamente significativo^{25,26}.

4.- Se realizaron una serie de pruebas. Índice de reducción en la validación cruzada, validación cruzada dejando uno fuera (LOOCV), validación cruzada usando 4 grupos, prueba de aleatorización^{27,28,29}. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Pruebas estadísticas al modelo QSAR.

Prueba estadística	Criterio para aceptar el modelo	Resultado obtenido	Observación
Índice de reducción en la validación cruzada	$\leq 0,1$	0,07	El resultado obtenido sugiere que el modelo es aceptable
Validación cruzada dejando uno fuera (LOOCV)	$Q^2 \geq 0,5$	0,6	El resultado obtenido sugiere que el modelo es aceptable
Validación cruzada usando 4 grupos	$R^2_{\text{pred}} \geq 0,6$	0,70	El resultado obtenido sugiere que el modelo es aceptable
Test de aleatorización	$R^2 \leq R^2_{\text{modelo}}$	0,055 0,394 0,518 0,310 0,308 0,416	El resultado obtenido sugiere que el modelo es aceptable

El Q^2 de la validación cruzada es generalmente más pequeño que el R^2 general de una ecuación QSAR. El Q^2

se utiliza como una herramienta de diagnóstico para evaluar el poder predictivo de una ecuación y alerta sobre la posibilidad de que el modelo esté sobre-ajustado. Se sospecha, generalmente, que el modelo ha sido sobre-ajustado cuando el valor R^2 del modelo original es significativamente mayor (25%) que el valor Q^2 , la diferencia entre R^2 y Q^2 no debe ser más de 0,3²⁴. En nuestro caso esa diferencia es de 0,2. ($R^2 = 0,8$; $Q^2 = 0,6$)

5.- Se empleó el modelo para calcular los LD_{50} de todas las quinolinas (tabla 8). Con estos nuevos valores de LD_{50} se construyó una gráfica Log LD_{50} observada vs. Log LD_{50} pronosticada. La recta arroja una $R^2 = 0,84$. Lo que indica una buena correlación.

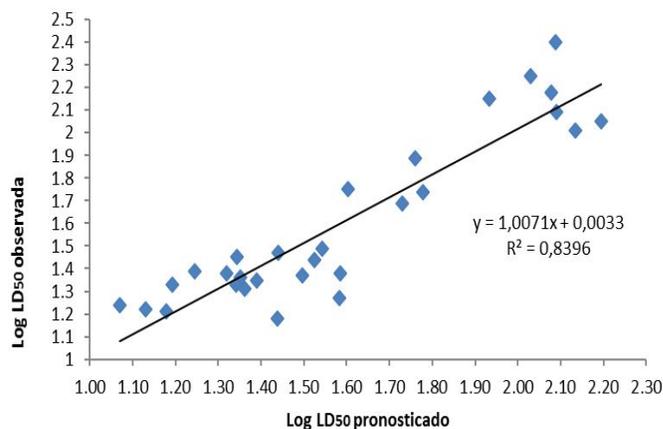


Gráfico 3: Log LD_{50} observada vs. Log LD_{50} pronosticada.

Tabla 8: Log LD_{50} observada, Log LD_{50} pronosticada y residuales.

Quinolinas	LD_{50}	Log LD_{50}	Log LD_{50} pronosticada	Residuales
4-N,N-imetiletlendiamina-3-carboetoxi	141,48	2,15	1,93	0,22
7-Nitro	122,4	2,09	2,09	0,00
6-Bromo	111,15	2,05	2,19	-0,14
6-Nitro	150,92	2,18	2,08	0,10
6-Fluor	176,24	2,25	2,03	0,22
7-Cloro	102,87	2,01	2,13	-0,12
7-Carboetoxi	24,76	1,39	1,24	0,15
8-Metil	249,95	2,4	2,09	0,31
4-cloro-3-carboetoxi	22,60	1,35	1,39	-0,04
6-Fluor	15,24	1,18	1,44	-0,26
6-Cloro	55,71	1,75	1,60	0,15
6-Nitro	23,69	1,37	1,50	-0,13
6-Metil	76,81	1,89	1,76	0,13
8-Metil	31,25	1,49	1,54	-0,05
7-Nitro	27,85	1,44	1,52	-0,08
7-Cloro	22,08	1,74	1,78	-0,04
6-Aceto	18,78	1,27	1,58	-0,31
7-Carboxil	29,35	1,47	1,44	0,03
7-Carboetoxi	48,82	1,69	1,73	-0,04
4-cloro-3-carboxi -6-Me	48,32	1,38	1,32	0,06
7-Metil	16,48	1,22	1,13	0,09
8-Metoxi	16,30	1,21	1,18	0,03
4-hidroxi-3-carboetoxi	21,21	1,33	1,19	0,14
6-Fluor	22,97	1,36	1,35	0,01
6-Nitro	20,57	1,31	1,36	-0,05
6-Metil	21,24	1,33	1,34	-0,01
6-Cloro	28,00	1,45	1,34	0,11
7-Carboetoxi	23,90	1,38	1,58	-0,20
7-Metil	17,26	1,24	1,07	0,17

Tabla 9. Valores de algunos de los descriptores obtenidos: RM, FBA y V de las Quinolinas modeladas.

	Quinolina	LogLD ₅₀	RM (Å ³)	FBA	V (Å ³)
	4-N,N-dimetiletlendiamina-3-carboetoxi	2,15	82,85	11,08	888,07
A	7-Nitro	2,09	88,16	9,34	942,13
	6-Bromo	2,05	90,48	19,01	939,51
	6-Nitro	2,18	89,16	7,48	939,05
	6-Fluor	2,25	83,07	24,04	898,23
	7-Cloro	2,01	87,66	21,41	935,31
	7-Carboetoxi	1,39	58,55	6,58	1054,7
	8-Metil	2,40	87,90	13,90	934,82
B	4-cloro-3-carboetoxi	1,35	59,52	23,45	670,14
	6-Fluor	1,18	59,74	29,43	676,47
	6-Cloro	1,75	64,33	35,48	714,03
	6-Nitro	1,37	66,85	10,62	736,48
	6-Metil	1,89	64,56	56,89	723,74
	8-Metil	1,49	64,56	25,90	717,84
	7-Nitro	1,44	66,85	14,41	735,39
	7-Cloro	1,74	64,33	60,50	713,72
	6-Aceto	1,27	69,92	11,14	774,59
	7-Carboxil	1,47	66,28	4,50	745,26
7-Carboetoxi	1,69	75,80	9,41	863,64	
C	4-hidroxi-3-carboetoxi	1,33	55,46	10,98	647,62
	6-Fluor	1,36	56,55	29,43	657,91
	6-Nitro	1,31	63,66	3,45	708,48
	6-Metil	1,33	60,51	12,86	698,59
	6-Cloro	1,45	60,27	14,14	691,06
	7-Carboetoxi	1,38	71,74	4,27	837,11
	7-Metil	1,24	51,16	9,98	667,49

Para el modelo propuesto se encontró que LD₅₀ dependía de: RM y FBA. En la tabla 9 se muestran los valores de algunos descriptores calculados: RM, FBA y VM.

La refractividad molar está relacionada no sólo con el volumen de las moléculas sino también con las fuerzas de dispersión de London. Es considerada un parámetro estérico mixto que mide el volumen del compuesto y la facilidad a polarizarse. Por ser un volumen molecular polarizable, se piensa que las fuerzas de dispersión de London juegan un papel importante en la interacción compuesto-receptor. Su empleo en los análisis de regresión debe hacerse con precaución, ya que se ha demostrado que el parámetro RM contiene un componente electrónico relacionado con la polarizabilidad. Mayores valores de RM sugieren una fuerte interacción de dispersión con el receptor. Sin embargo, hay que señalar que la sólo la utilización de descriptores estéricos no es totalmente satisfactoria, pues reducir la información tridimensional a un solo número es una simplificación excesiva. La RM es definida por la ecuación de Lorentz-Lorenz como el producto del volumen molar ($V = M/d$) por la polarizabilidad de la molécula:

$$RM = M/d (n^2-1)(n^2+2)$$

n = índice de refracción

M = peso molecular

d = densidad

Aunque no se visualiza una relación directa entre los descriptores seleccionados por el modelo, se observa una tendencia general que indica que valores más grandes de RM están relacionados con un mayor valor de Log LD₅₀. A fin de facilitar las comparaciones entre los descriptores seleccionados por el modelo y la respuesta biológica, se dividieron las quinolinas ensayadas en 4 grupos. Ver tabla 10. Todos los compuestos de los grupos A, B y C tienen en el carbono 3 del anillo piridínico el mismo sustituyente, -COOEt y un sustituyente diferente en la posición 4.

Si comparamos los compuestos de los grupos A, B y C en los que la única diferencia es el sustituyente en la posición 4, (las quinolinas pertenecientes al grupo A poseen una cadena lateral en el anillo piridínico, -N(H)CH₂CH₂N(CH₃)₂), se observa que la relación es compleja, no hay aumento o disminución secuencial relacionada con los sustituyentes en el

Tabla 10: Valores de algunos de los descriptores obtenidos: RM, FBA y V agrupados por el patrón de sustitución de las quinolinas ensayadas.

	Quinolina	LogLD ₅₀	RM (Å ³)	FBA	V (Å ³)
A	4-N,N-dimetiletlendiamina-3-carboetoxi-6-Fluor	2,25	83,07	24,04	898,23
	4-N,N-dimetiletlendiamina-3-carboetoxi-6-Nitro	2,18	89,16	7,48	939,05
	4-N,N-dimetiletlendiamina-3-carboetoxi	2,15	82,85	11,08	888,07
	4-N,N-dimetiletlendiamina-3-carboetoxi-7-Carboetoxi	1,39	58,55	6,58	1054,7
B	4-cloro-3-carboetoxi-7-Carboetoxi	1,69	75,80	9,41	863,64
	4-cloro-3-carboetoxi-6-Nitro	1,37	66,85	10,62	736,48
	4-cloro-3-carboetoxi	1,35	59,52	23,45	670,14
	4-cloro-3-carboetoxi-6-Fluor	1,18	59,74	29,43	676,47
C	4-hidroxi-3-carboetoxi-7-Carboetoxi	1,38	71,74	4,27	837,11
	4-hidroxi-3-carboetoxi-6-Fluor	1,36	56,55	29,43	657,91
	4-hidroxi-3-carboetoxi	1,33	55,46	10,98	647,62
	4-hidroxi-3-carboetoxi-6-Nitro	1,31	63,66	3,45	708,48

anillo bencénico. Sin embargo, se encuentra la misma tendencia: a mayores valores de RM, aumenta el efecto estérico, una mayor facilidad de polarizarse y una disminución de la citotoxicidad.

En toxicología, se entiende por factor de bioacumulación a la relación entre la concentración de una sustancia en los tejidos de un organismo y su concentración en un medio ambiente en situaciones en las que está expuesto el organismo, incluyendo su alimentación (es decir, lo que representa para la exposición sobre la cadena alimentaria, así como la absorción química directa). El FBA está relacionado³⁰ con Log P, que es otro parámetro físico-químico. Los compuestos después de ser absorbidos, dependiendo de sus propiedades físico-químicas, se acumulan en los organismos, ya sea por sus características lipofílicas, porque emulan comportamientos de análogos biológicos o porque interaccionan con algunas biomoléculas. A medida que este factor de acumulación sea mayor el compuesto puede resultar tóxico.

Conclusiones

Se determinaron una serie de parámetros físico-químicos (descriptores) de las quinolinas optimizadas con Gaussian03, utilizando diferentes programas: Gabedit, Hyperchem, ChemAxon, MedChemDesigner y TEST. Con estos descriptores se construyó un modelo QSAR. Se encontró que la citotoxicidad (variable dependiente) estaba relacionada de la refractividad molar y del factor de bioacumulación (variables independientes).

Para validar dicho modelo se llevaron a cabo una serie de análisis estadísticos, estos análisis indicaron que en el dominio de aplicación encontrado, el modelo tiene validez.

Se graficó el LogLD₅₀ obtenida experimentalmente vs. LogLD₅₀ que predice el modelo. Se encontró una buena correlación entre ambos datos. La gráfica mostró un R² = 0,84.

Agradecimientos

Se agradece el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela (Proyecto IIF: 02/2014). Al CDCH-UCV (Proyecto PG-06-8827-2013/1).

Referencias

1. M Pastor. J Alvarez-Builla. Técnicas QSAR en Diseño de Fármacos (s.f.) www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/334/353. Revisado el 15/02/2014.
2. E Ibezim, P Duchowicz, N Ibezim, L Mullen, I Onyishi, S Brown, E Castro. Computer aided linear modeling employing QSAR for drug modeling. **Scientific Research and Essay**, **4(13)**, 1559-1564(2009).
3. H Kubinyi. QSAR - Hansch Analysis and Related Approaches. Vol. I. 1ª Edición. VCH. New York (1993).
4. C Kaschula, T Egan, R Hunter, N Basilico, S Parapini, D Taramelli, E Pasiniand, DMonti. Structure-activity relationships in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the group at the 7-position. **J. Med. Chem.**, **45(16)**, 3531 – 3539 (2002).
5. T Córdova, G Cabrera, K Moreno. Parámetros Moleculares y Relación Estructura-actividad hacia *Leishmania Mexicana* de 3-Carboetoxi-4-Amino Quinolinas. **Ciencia**, **12(4)**, 298-308 (2004).
6. G Cabrera, A Yanes, M Rodríguez, L Escalante, T Córdova. Parámetros Moleculares y actividad hacia *Trypanosoma cruzi* de

- 3-carboetoxi-4-aminoquinolinas. **Ciencia**, **14(3)**, 357-367 (2006).
7. Gaussian 03. Revision A.6. MJ Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, VG Zakrzewski, JA Montgomery Jr, RE Stratmann, JC Burant, S Dapprich, JM Millam, AD Daniels, KN Kudin, MC Strain, O Farkas, J Tomasi, V Barone, M Cossi, R Cammi, B Mennucci, C Pomelli, C Adamo, S Clifford, J Ochterski, GA Petersson, PY Ayala, Q Cui, K Morokuma, DK Malick, AD Rabuck, K Raghavachari, JB Foresman, J Cioslowski, JV Ortiz, BB Stefanov, G Liu, A Liashenko, P Piskorz, I Komaromi, R Gomperts, RL Martin, DJ Fox, T Keith, MA Al-Laham, CY Peng, A Nanayakkara, C Gonzalez, M Challacombe, PMW Gill, B Johnson, W Chen, MW Wong, JL Andres, C Gonzalez, M Head-Gordon, ES Replogle, JA Pople. Gaussian. Inc.. Pittsburgh PA (2003).
8. M Kabanda, E Ebenso. Density functional theory and quantitative structure-activity relationship studies of some quinoxaline derivatives as potential corrosion inhibitors for copper in acidic medium. **Int. J. Electrochem. Sci.**, **7**, 8713 – 8733 (2012).
9. Hyper Chem (TM) Professional 7.51, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.
10. TEST. (s.f.). Description of the Molecular Descriptors Appearing in the Toxicity, Estimation Software Tool, Version 1.0.2, c2008 U.S. Environmental Protection Agency, Software libre. Mayo (2013).
11. ChemAxon (s.f.).
<http://www.chemaxon.com/marvin/help/licensedoc/index.html>. Software libre Versión 6.1.0. Mayo (2013)
12. ADMET Predictor (s.f.).
<http://www.simulations-plus.com>. Software libre. Mayo 2013
13. L Cartaya, F Zullo, G Cabrera. Ciclación de acrilatos promovida por POCl₃ como una ruta sintética para la obtención de 4-cloroquinolinas sustituidas. **Ciencia**, **20(3)**, 185-192(2012).
14. J Hair, R Anderson, R Tatham, W Black. Análisis multivariable. 5a Edición. Prentice Hall Iberia, Madrid (2008).
15. J Amon. Estadística para psicólogos (2). Probabilidad. Estadística Inferencial. Editorial Pirámide Madrid (1990).
16. J Cohen, P Cohen. Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc. (1983).
17. J Domenech. Métodos estadísticos: modelo lineal de regresión. Herder. Barcelona (1985).
18. F Carey and R Sundberg. Advanced Organic Chemistry. Fifth Edition. Part A: Structure and Mechanisms. Springer Science Business Media, New York (2007).
19. P Kumar. Aromaticity and metal clusters. CRC Press. Florida. USA (2011).
20. N Malhotra. Investigación de mercados. Cuarta edición. Pearson Educación, México (2004).
21. J Urrutia, H Salazar, E Cruz. Evaluación de la robustez de un modelo de regresión múltiple para predecir las ventas diarias de un hipermercado en Pereira, Risaralda. **Scientia et Technica**, **(47)**, 95-100 (2011).
22. R Kiralj and M Ferreira. Basic Validation Procedures for Regression Models in QSAR and QSPR Studies: Theory and Application. **J. Braz. Chem. Soc.**, **20(4)**, 770-787 (2009).
23. K Naveen, R Patel, N Sheikh, S Singh, R Dhardubey. Validation Method Used In Quantitative Structure Activity Relationship. **Der Pharma Chemica**, **2(5)**, 260-271(2010).
24. R Veerasamy, H Rajak, A Jain, S Sivadasan, C Varghese and R Agrawal. Validation of QSAR Models – Strategies and Importance. **International Journal of Drug Design and Discovery**. **2(3)**, 511-519 (2011).
25. M Sharma, D Kohli, S Sharma, S Chaturvedi. Two Dimensional - Quantitative Structure Activity Relationships -2,3 Diaryl thiophenes As Selective Cox-1/-2 Inhibitors. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures** **4(3)**, 459-69. (2009)
26. L Márquez. Introducción a la Teoría de Probabilidades. Universidad Nacional Abierta. Caracas (1999).
27. A Golbraikh, M Shen, Z Xiao, Y-D Xiao, K-H Lee and ATropsha. Rational Selection of Training and Test sets for the Development of Validated QSAR Models. **17. Journal of Computer-Aided Molecular Design**, **17**, 241-253 (2003).
28. K Supratik, R Kunal. Development and validation of a robust QSAR model prediction of carcinogenicity of drugs. **Ind. J. Biochemistry & Biophysics**, **48**, 111-122 (2001).
29. P Partha, P Somnath, M Indrani and R Kunal. On Two Novel Parameters for Validation of Predictive QSAR Models. **Molecules**, **14**, 1660-1701 (2009).
30. A Burns, I Wallace, J Wildenhain, M Tyers, G Giaever, G Bader, C Nislow, S Cutlerand, P Roy. A predictive model for drug bioaccumulation and bioactivity in *Caenorhabditis elegans*. **Nature Chemical Biology**, **6**, 549–557 (2010).