

La biblioteca de la química.

La química combinatoria

Iván de Jesús Arellano Palma

Los químicos teóricos y computacionales han calculado que existen aproximadamente 975 millones de moléculas orgánicas que pueden tener una actividad potencialmente bioactiva, es decir, que pueden ser un compuesto activo en algún fármaco. En la actualidad se conoce un grano de arena de todos ellos con respecto al desierto desconocido que tenemos frente a nosotros. ¿Podremos algún día conocer el universo de moléculas orgánicas posibles? La respuesta afirmativa –si es que la hay– puede venir de la química, en particular de la química combinatoria.

La síntesis de fármacos, trabajo de años

Todos nos enfermamos y hemos visitado a un médico que probablemente nos recetó algún medicamento, en consecuencia casi todos hemos ingerido algún fármaco. Lo que pocos sabemos es que el tiempo que pasa desde que se investiga, se sintetiza, se prueba y se pone a la venta, es un proceso que lleva entre 10 y 15 años (<http://cienciorama.unam.mx/#!titulo/506/?el-viaje-de-los-farmacos-por-el-cuerpo-humano>); según la FDA (Food and Drug Administration de los Estados Unidos) es un tiempo promedio mundial. Además, el costo es de alrededor de 500 millones de dólares. Por último, para que un fármaco se comercialice se estima que se evalúan aproximadamente de 10 mil a 100 mil compuestos; en resumen, es un dineral invertido, mucho tiempo y gran esfuerzo. ¿Hay alguna forma de economizar el proceso para hacerlo más rápido, eficiente y menos complejo? Por fortuna parece que sí y es lo que les quiero contar en este artículo.

Las bibliotecas químicas: quimiotecas

Para acelerar el proceso de elaboración de fármacos se están explorando y diseñando métodos innovadores en todo el mundo. Quizás el primero en darse a conocer fue el monitoreo de alto rendimiento –high throughput screening, en inglés– con el que se pueden hacer ensayos biológicos masivos de compuestos. Otros métodos emplean la química teórica y computacional con poderosas herramientas matemáticas, para hacer simulaciones de la dinámica molecular o para predecir los compuestos que saldrán de combinar cierto tipo de compuestos. Varias de estas técnicas computacionales se engloban en lo que se conoce como modelado molecular. Ya ha habido casos exitosos con la ayuda de las computadoras como el Captopril para controlar la presión alta o el Ritonavir para tratar el VIH.

Cuando visitas una biblioteca sabes que los libros están catalogados y acomodados de acuerdo a cierto criterio, normalmente se inicia una búsqueda por el tema, y por eso es fácil encontrar el libro deseado. Algo parecido pasa con la química, aunque en este caso pueden existir en vez

de libros, matraces con gran cantidad de moléculas también acomodados y clasificados en lo que se conoce como una biblioteca química o quimioteca, que puede ser de catalizadores, vacunas, antibióticos, vitaminas, etc. Para buscar las moléculas que están en los matraces se va a la computadora. Como ya mencionamos, a menudo se hace una simulación computacional para predecir qué compuestos obtendremos. Entonces se buscan en la simulación los compuestos que arrojó la computadora y se comparan con lo que existe en los matraces. Por otra parte los químicos cuentan con una base de datos hecha por toda la comunidad, donde se pueden encontrar las simulaciones moleculares. Ahora bien, en 1991, Furka y sus colaboradores del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Eötvös Loránd, en Hungría, fueron los pioneros en proponer un método para encontrar moléculas con facilidad; en su artículo de 1991 –ver bibliografía– expusieron el método de la química combinatoria, mismo que definieron como “combinar y separar” (figura 1). Su nacimiento se debió a la creación u obtención de nuevos fármacos o para ser más exactos, de sus principios activos, que son moléculas orgánicas dotadas de algún efecto farmacológico. Como veremos más adelante hace algunos años en la investigación en farmacología se sintetizaba un compuesto y después se purificaba para probar su utilidad, sí es que la tenía, y todo esto podía ser una pérdida de tiempo y dinero. Ahora ya no, ahora se da prioridad a buscar compuestos con la actividad deseada. Para agilizar esto la química combinatoria busca compuestos análogos a los ya conocidos y empieza a combinar. La química combinatoria es una disciplina que tiene como objetivo sintetizar y desarrollar de manera rápida y eficiente gran cantidad de moléculas diferentes entre sí pero parecidas en su estructura. Aunque este artículo se centra más en compuestos de interés farmacéutico, vale la pena aclarar que los métodos de la química combinatoria pueden desarrollar moléculas de cualquier tipo, como veremos más adelante. Estas moléculas parecidas entre sí en farmacología se llaman farmacóforos. Los químicos hablamos de estructura molecular de un compuesto para referirnos al tipo y número de átomos en

su composición, a su conectividad, configuración y conformación (http://www.cienciorama.unam.mx/a/pdf/360_cienciorama.pdf). Los químicos argentinos César Barbero, Ricardo Furlán y Ernesto Mata consideran a la química combinatoria uno de los grandes hitos de la ciencia de finales del siglo XX y comienzos del XXI, porque revolucionó la manera de sintetizar y producir moléculas no sólo para la farmacología, por el poder de sus metodologías.

A continuación conoceremos algunas metodologías que utiliza la química combinatoria para lograr sus propósitos. Le echaremos un vistazo a la síntesis en mezclas y a la más importante por su poder metodológico ya que ha roto varios paradigmas: la síntesis orgánica en fase sólida. Allá vamos.

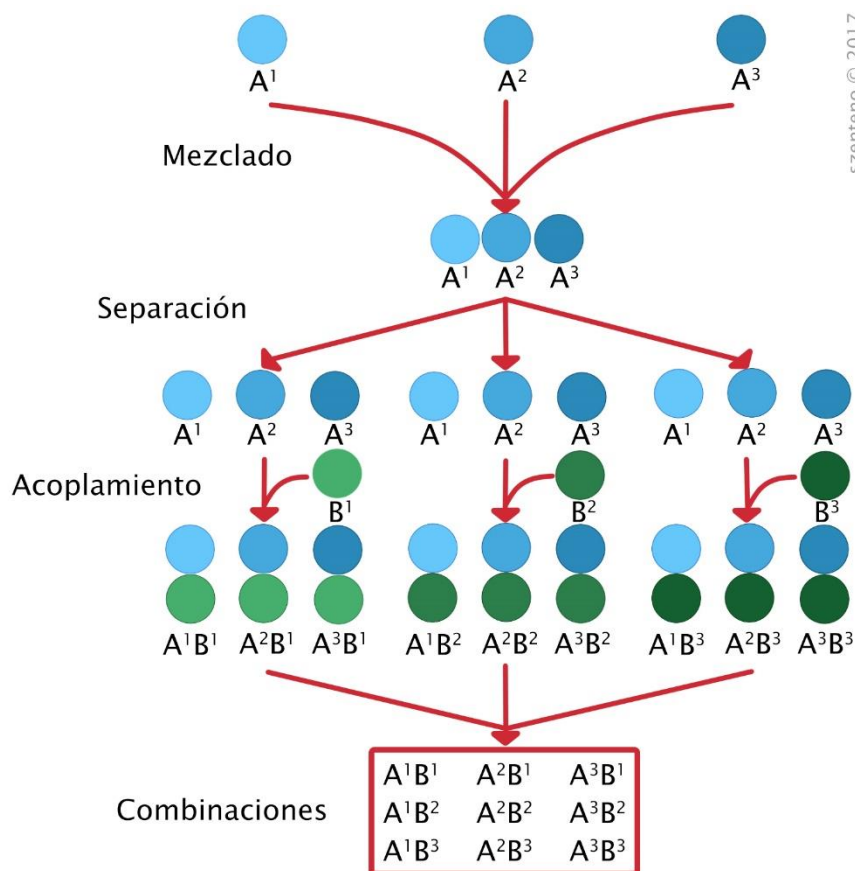


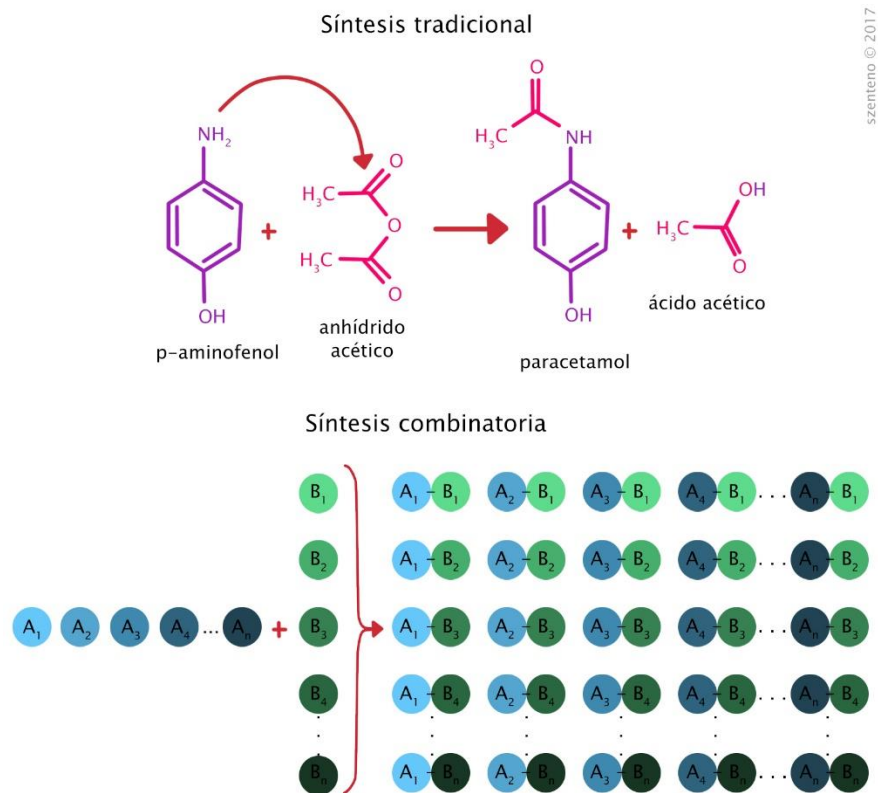
Figura 1. En la química combinatoria se busca producir moléculas de gran diversidad de manera rápida y confiable, y con un denominador común, los farmacóforos, y que por

ejemplo pertenezcan a una misma familia de compuestos análogos, como las oleafinas o las benzodiazepinas (ver más adelante). Para esto se tienen que combinar y separar – postulado básico en la disciplina– una enorme cantidad de moléculas. Imagen inspirada en Rivero Espejel, 2005, y modificada por Silvia Zenteno.

Síntesis tradicional vs síntesis combinatoria

Como mencionamos al principio del artículo, sintetizar un nuevo fármaco y que éste llegue al mercado lleva mucho tiempo. Gran parte de los fármacos que conocemos se sintetizaron de dos maneras: por serendipia o por la búsqueda de un compuesto que tenga el efecto que uno desea o *screening*. La serendipia o descubrimiento afortunado se produce cuando se busca otra cosa, la podemos ejemplificar con el caso de Alexander Fleming y la penicilina. Ahora vayamos a la segunda manera, después de un análisis de compuestos naturales y artificiales se eligen con base en conocimientos previos los que se consideran adecuados para el propósito final; es decir que contengan el principio activo que se desea y a partir de ellos se empieza a trabajar y a discernir. Un compuesto se arma o sintetiza fácilmente bajo el plan siguiente: se toma un compuesto, por ejemplo el p-aminofenol, y se combina con alguno más, por ejemplo el anhídrido acético, para formar un nuevo producto, el paracetamol, que ya es bien conocido (figura 2A). Las primeras veces este proceso era tardado y conllevaba mucha prueba y error. Pero con este plan, una vez que se acierta y se encuentra lo buscado, se puede obtener una gran cantidad de una sola sustancia; sin embargo no funciona nada bien si se quiere obtener el candidato perfecto para hacer un fármaco entre una gran variedad de compuestos diferentes pero estructuralmente similares. Por otro lado, en la síntesis combinatoria se toma un grupo diferente de compuestos similares, y se combina con otro grupo distinto también de compuestos similares (ver figura 2B). Así se obtiene de manera eficiente, simultánea y rápida un número grande de nuevos compuestos estructuralmente análogos. Estas sustancias diferentes pero

similares en estructura –algún anillo aromático o algún otro grupo funcional– integran nuestras bibliotecas químicas.



szenteno © 2017

Figura 2. En la parte superior observamos la síntesis tradicional de fármacos; es decir, se obtiene un solo compuesto partiendo de dos o más. En la parte inferior observamos la síntesis combinatoria donde se parte de compuestos diferentes pero similares y se combinan con otros para obtener una gran cantidad de compuestos.

Todos los caminos llevan a Roma

Para hacer síntesis combinatoria hay distintas metodologías. Los procesos pueden ser simultáneos y llegar a los mismos productos. A mediados de los años 80, Mario Geysen y sus colaboradores del Departamento de Inmunología Molecular de la Universidad de Australia, se dieron cuenta de que muchas etapas en la síntesis podían ser realizadas y automatizadas al mismo tiempo, ya que eran rutinarias. Así nació la síntesis en paralelo, pero existen otras metodologías y todas “llevan a Roma”. Por ejemplo está la síntesis de mezclas en paralelo y la dividida. En la primera los productos se obtienen

de forma simultánea con una reacción por recipiente. Esto es, cada compuesto se prepara independientemente. En la segunda hay un reactivo inicial A, que combinamos con otros cuatro –otra vez diferentes pero similares en estructura–, es decir, B1, B2, B3 y B4. Posteriormente a las combinaciones anteriores se les agrega otro grupo de compuestos para que se combinen nuevamente y se realiza el proceso de nuevo. En nuestro ejemplo tenemos 4-16-64-256 compuestos diferentes pero parecidos y si repetimos el proceso unas 10 veces tendremos más de un millón de compuestos. Es decir, una súper biblioteca química (ver figura 3).

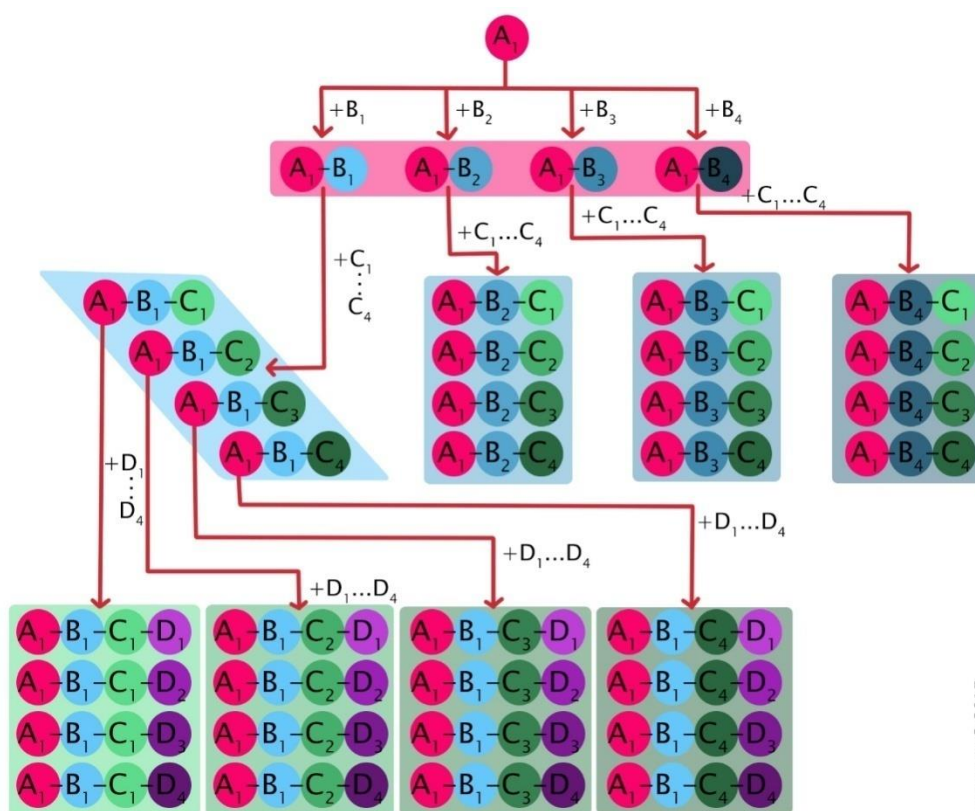


Figura 3. Un ejemplo de síntesis dividida donde partimos de un compuesto A para combinarlo con otros cuatro diferentes en cada etapa, para obtener toda una biblioteca de diferentes compuestos. Imagen inspirada en Mc Murry 2012 y modificada por Silvia Zenteno

Rompiendo paradigmas con la síntesis en fase sólida

Como hemos mencionado, lo poderoso de esta metodología es que hace que la química combinatoria sea un parteaguas en la historia de la química. Se sostiene en sus resultados contra algunos paradigmas de la síntesis química tradicional. Algunos químicos dedicados a la síntesis orgánica pensaban que primero se debía aislar totalmente un compuesto para caracterizarlo bien y después determinar su utilidad. Esto lleva mucho tiempo y tal vez sea un esfuerzo inútil ya que quizás el compuesto encontrado no tenga los efectos biológicos deseados.

Para evitar lo anterior fue necesario crear nuevos métodos experimentales que permitieran acelerar la producción de compuestos orgánicos con posibilidad de ser usados como fármacos. Uno de los métodos más usados para poder integrar nuestras bibliotecas químicas es la síntesis en fase sólida. El pionero en esta técnica revolucionaria fue el bioquímico estadounidense Robert Merrifield, quien por su aportación en la síntesis en fase sólida de péptidos recibió el Premio Nobel de Química en 1984. (Hay otros métodos como la metátesis, una reacción por la cual los átomos de carbono de algún compuesto, intercambian sus posiciones, de la misma forma que en la metátesis en lingüística.)

La síntesis en fase sólida consiste a *grosso modo* en colocar las sustancias en un soporte sólido, es decir en un polímero que es insoluble en la reacción química a la hora de la transformación de la sustancia, como el gel de sílice, acetatos, vidrios en esferas porosas, etcétera (figura 4). Ya producida la reacción la sustancia se filtra, es decir, se remueven los residuos que no estén unidos al soporte, y con esto nos ahorramos la purificación y el aislamiento en medios líquidos, procesos sumamente tardados en la síntesis tradicional. Además de que en la química ortodoxa las reacciones de síntesis en líquido requieren de equipos convencionales como campanas, vasos de precipitado, mantas de calentamiento y columnas, entre otras cosas, en la síntesis combinatoria se puede minimizar su uso o incluso prescindir de este arsenal tradicional de los químicos.

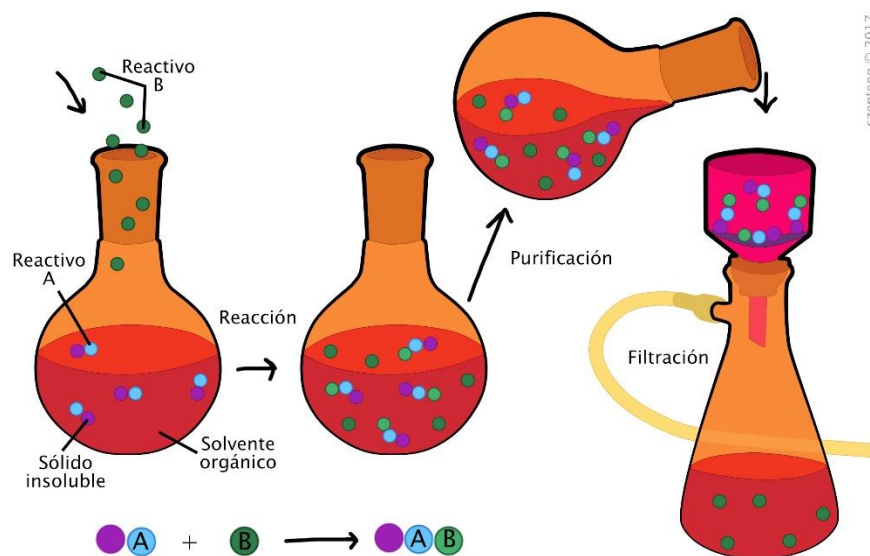


Figura 4. Síntesis orgánica en fase sólida. El material que se va a transformar en el solvente orgánico, A está unido a un sólido insoluble (círculo morado) que es soporte. Después de realizada la reacción en el soporte, B se purifica por medio de un filtrado que elimina toda parte de él que no haya reaccionado. Imagen inspirada en Barbero y col. 2012 y modificada por Silvia Zenteno.

¡Viva la diversidad!

Si el lector ha visitado la Biblioteca Vasconcelos en la Ciudad de México, sabrá que además de bonita cuenta con una amplia y diversa cantidad de libros. Las bibliotecas químicas que son el resultado de la química combinatoria, necesitan diversidad de compuestos; es como ir a la biblioteca Vasconcelos y encontrar libros de literatura, química, física, biología, arte y matemáticas. Como dijimos en el resumen, se conocen muy, pero muy pocos compuestos con bioactividad. Si pusiéramos en un cubo tridimensional la diversidad conocida y la que suponemos teóricamente que hay, lo conocido ocuparía una porción mínima del cubo (figura 5). Además no sabemos si el espacio del cubo que conocemos es el campo más fértil; es decir, si ahí se encuentran las moléculas con mayor potencial terapéutico, o si los espacios desconocidos son los más fértiles. Aunque no conozcamos la respuesta bien vale la pena buscar en esas regiones de espacio desconocido. Volviendo a

la analogía del cubo éste sería la totalidad de moléculas que podrían existir en la Tierra.

Y justo esto fue lo que se preguntó el químico Stuart Schreiber de la Universidad de Harvard. Para lograr paliar este déficit de diversidad molecular Stuart concibió la síntesis orientada a la diversidad (DOS por diversity-oriented synthesis) Este método se usa para generar compuestos estructuralmente diversos y más complejos que abarquen un mayor espacio de nuestro cubo químico (figura 5 derecha). Por supuesto no todas las moléculas tienen el efecto biológico deseado, por ende se hace una eliminación de compuestos inviables debido a que tienen varias propiedades indeseables como ciertas condiciones termodinámicas que los hacen inestables o que generan tóxicos durante su metabolización, entre otras. Algunas de estas metodologías son la deconvolución recursiva o codificación binaria, entre otras.

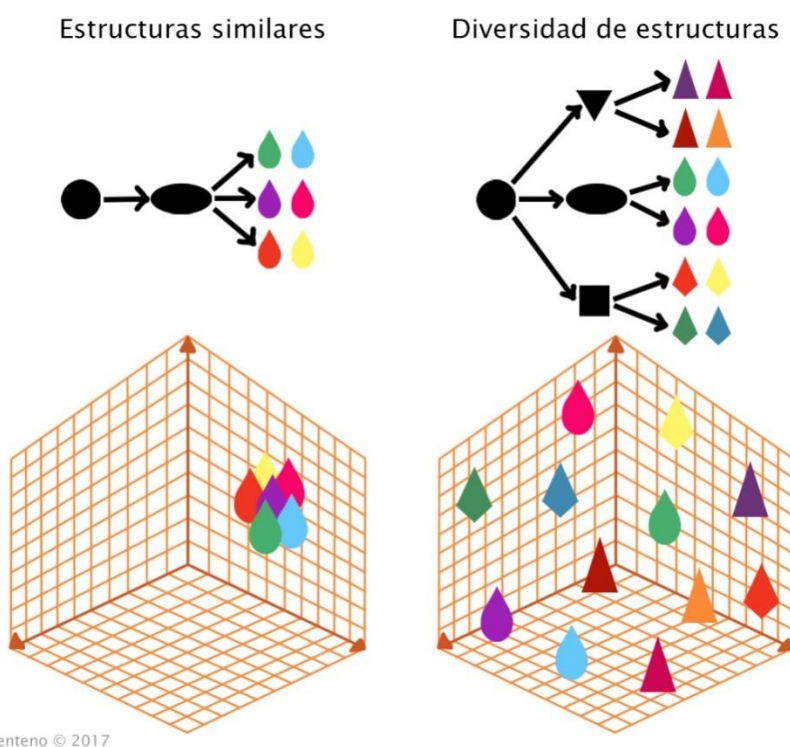


Figura 5. En la síntesis orientada a la diversidad –lado derecho– se busca nueva diversidad de estructuras químicas que abarquen un rango más amplio del universo

químico, en contra de la síntesis que tiene como objetivo buscar estructuras similares – lado izquierdo –. Imagen inspirada en Barbero y col. 2012 y modificada por Silvia Zenteno.

Un primer éxito, la biblioteca de las benzodiazepinas

El Valium es un fármaco que pertenece a la familia de las benzodiazepinas (figura 6). Es muy popular y se utiliza contra la ansiedad, los ataques de pánico, el insomnio y el comportamiento compulsivo. Su estructura tiene dos partes: una es un anillo de seis átomos de carbono –anillo bencénico– y otra, conocida como heterociclo, está constituida por un átomo de carbono que se intercala con otro, por ejemplo el nitrógeno. Aunque el Valium es el más popular entre los miembros de su familia, la estructura básica de las benzodiazepinas se encuentra en compuestos que tienen que ver con la inhibición de las plaquetas de la sangre o con el bloqueo de la acción de algunas proteínas que participan en la replicación del sida.

Jonathan Ellman y sus colaboradores del Departamento de Química en la Universidad de California en Berkeley, pensaron y construyeron la biblioteca de compuestos de las benzodiazepinas en 1992. Hoy se considera un trabajo pionero en la química combinatoria para la síntesis de pequeñas moléculas de interés farmacológico. El proceso, que es complejo, lo podemos resumir como una síntesis en fase sólida ya explicada anteriormente. Como primer éxito se aislaron 96 benzodiazepinas, para después pulir la síntesis combinatoria y llegar a 1,680 compuestos diferentes.

El trabajo de Ellman marcó un punto de inflexión en la química combinatoria al demostrar la eficiencia y la valía de los procedimientos de síntesis para obtener bibliotecas de compuestos con actividad biológica. En la actualidad se preparan muchas bibliotecas pequeñas como productos comerciales entre los que se encuentran péptidos, alcaloides, oligonucleótidos y compuestos aromáticos para la industria farmacéutica, la química, la industria petrolera o para catalizadores.

Más allá de los fármacos: quimiotecas para todo

Debido al éxito y poder de las bibliotecas, la química combinatoria se ha expandido y hoy se conocen bibliotecas de catalizadores, aleaciones para la desulfuración del petróleo, vacunas y sensores biológicos –dispositivos analíticos que pueden detectar microorganismos o alguna otra especie biológica–, entre otras cosas. Aquí mencionaremos someramente el exitoso caso de la biblioteca de catalizadores metálicos, compuestos que aceleran una reacción química –en sistemas biológicos se llaman enzimas–, por ejemplo el cloruro de amonio utilizado en reacciones petroquímicas para hacer lubricantes, entre otros productos. En el escape de los automóviles hay catalizadores que transforman gases muy tóxicos en otros menos tóxicos. Una de las aplicaciones de la química combinatoria es en esta área, donde se buscan materiales que sean buenos catalizadores pero mucho más baratos que los actuales y que en general son metales nobles –metales que son poco reactivos y resistentes a la corrosión como la plata, el oro y el platino, entre otros–. Esta área comenzó con los excelentes estudios de Fritz Harber y Carl Bosch, que ganaron independiente y respectivamente el premio Nobel de Química en 1918 y 1931, por sus estudios en la reacción de síntesis del amoniaco. Vale la pena aclarar que sus estudios fueron pioneros en el tema de la química combinatoria pues desembocaron en el estudio de una biblioteca química de catalizadores que probaron experimentalmente logrando su objetivo, un catalizador de hierro con óxidos de potasio y aluminio. Es importante hacer notar que con el conocimiento sobre catalizadores a finales del siglo XIX y principios del XX, hubiera sido imposible dar con este catalizador.

A combinar se ha dicho

Para los químicos el nacimiento de la química combinatoria fue una revolución que comenzó a finales del siglo pasado y principios del presente siglo y que ha eliminado “paradigmas” fuertemente arraigados, como hacer síntesis en un medio líquido, lo cual es ahora poco efectivo, y el uso de

materiales y equipo que antes se consideraban indispensables, como mantas de calentamiento, columnas y campanas, etc.-.La revolución no se ha detenido y la química combinatoria promete dar más sorpresas, entre las que tenemos la química combinatoria dinámica con su invaluable ayuda a la medicina, o la ya iniciada aplicación de la combinatoria a las nanociencias. Entonces, ¡a combinar!

Referencias

- Imagen de portada: <http://ivansupercool.galeon.com/productos2381572.html>
- Barbero, C., Furlán, R. y Mata E., “Química combinatoria”, *Ciencia Hoy*, volumen 21, número 124, 2011
- Edelzstein, Valeria, *Los remedios de la abuela. Mitos y verdades de la medicina casera*. Buenos Aires, Siglo Veintiuno, 2012, 1° ed. 3° reimpr.
- Furlán, R. y Mata E., *Química combinatoria*, Fondo de Cultura Económica, México, 2012
- Mata E., “Una nueva era en el descubrimiento de medicamentos. Química combinatoria”, *Ciencia Hoy*, volumen, número 40, 1997
- Rivero Espejel, I., “Química combinatoria”, *Ciencia*, volumen 56, número 2, 2005

Bibliografía especializada

- Furka, et al.(1991), “General method for rapid synthesis of multicomponent peptide mixture”, *Int. J. Pept. Protein Res.* 37, 487-493.
- Geysen, et al. (1984), “Use of peptide synthesis to probe viral antigens for epitopes to a resolution of a single amino acid”, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, 81, 3998-4002.
- Geysen, et al. (1987), “Strategies for epitope analysis using peptide synthesis”, *J. Immunol, Methods*, 102(2), 259-274.
- Mc Murry, J., *Química orgánica*, Editorial Cengage Learning, México, 2012, octava edición.