

Relación estructura actividad biológica en farmacología & relación estructura función en fisiología

Dr. Gustavo López-Toledo, Dr. Raúl Sampieri-Cabrera

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.3> Ciudad de México

Resumen

Este artículo propone una estrategia experimental para explicar dos conceptos fundamentales la Relación Estructura-Actividad (REA) en farmacología y la relación estructura-función en fisiología, destacando su importancia para comprender los sistemas biológicos. La REA se centra en cómo la estructura molecular de sustancias, como los fármacos, afecta su actividad biológica. En fisiología, la relación estructura-función examina cómo la estructura biológica de entidades, desde moléculas hasta órganos, determina su función. Proponemos el uso de *Daphnia magna*, un crustáceo de agua dulce, como modelo biológico para estudios farmacológicos y fisiológicos, dada su sensibilidad a sustancias químicas y facilidad para observar procesos internos. Lo que permita ilustrar cómo las modificaciones estructurales afectan la actividad biológica y la función fisiológica, demostrando la interconexión entre la estructura y la función biológica.

Palabras clave:

Relación Estructura-Actividad (REA); Relación estructura-función; enseñanza de la farmacología; enseñanza de la fisiología; *Daphnia magna*; conceptos fundamentales.

Abstract

This article proposes an experimental strategy to explain two fundamental concepts: the Structure-Activity Relationship (SAR) in pharmacology, and the structure-function relationship in physiology, highlighting their importance for understanding biological systems. SAR focuses on how the molecular structure of substances, such as drugs, affects their biological activity. In physiology, the structure-function relationship examines how the biological structure of entities, from molecules to organs, determines their function. We propose the use of *Daphnia magna*, a freshwater crustacean, as a biological model for pharmacological and physiological studies, given its sensitivity to chemicals and ease of observing internal processes. This allows illustrating how structural modifications affect biological activity and physiological function, demonstrating the interconnection between structure and biological function.

Keywords

Structure-Activity Relationship (SAR); Structure-Function Relationship; pharmacology teaching; physiology teaching; *Daphnia magna*; fundamental concepts

Introducción

El estudio de la correlación entre la estructura molecular y su impacto biológico, conocido como Relación Estructura-Actividad (REA), representa un enlace crucial entre la composición química de una sustancia y su rol biológico. Esta idea, que tiene sus raíces en el trabajo de Crum-Brown y Fraser en el siglo XIX, subraya la importancia de identificar grupos químicos específicos en una molécula responsables de provocar una respuesta biológica determinada. Este entendimiento es fundamental en la farmacología, ya que permite la modificación de la estructura molecular de un agente bioactivo, como un fármaco, para alterar su eficacia o potencia. Los investigadores, por medio de métodos de síntesis química, buscan integrar nuevos grupos químicos en compuestos biomédicos y evaluar cómo estas modificaciones afectan su desempeño biológico ⁽¹⁻⁴⁾.

Paralelamente, se ha desarrollado un sistema para establecer correlaciones matemáticas entre la estructura química de una sustancia y su actividad biológica, conocido como relaciones cuantitativas estructura-actividad (QREA). Un concepto afín es la relación estructura afinidad (REAFI), también relevante en este campo de estudio. La diversidad de compuestos orgánicos sintéticos y su impacto ambiental ha llevado al desarrollo del concepto de relaciones entre estructura química y biodegradabilidad (REB), enfocándose en la durabilidad de estos compuestos en la naturaleza y cómo su estructura afecta su biodegradabilidad ⁽¹⁻⁴⁾.

En el ámbito de la fisiología, la idea de la relación entre estructura y función ha sido fundamental desde los tiempos de Aristóteles. Este concepto sostiene que existe una conexión inherente entre la estructura de una entidad biológica y las funciones que realiza. Un ejemplo clave es la estructura tridimensional de las proteínas, que determina su función en procesos fisiológicos. Este concepto se extiende a varios fenómenos, como la activación o inactivación de enzimas, la unión de ligandos a receptores de membrana celular y los cambios en la estructura tridimensional de los canales de membrana, que afectan sus funciones.

Esta interrelación entre estructura y función también se observa en la adaptación fisiológica a cambios en el entorno o en la actividad, como la hipertrofia muscular debido al ejercicio a largo plazo o la descalcificación ósea en ambientes de gravedad cero. Este enfoque ayuda a comprender cómo la estructura y función pueden influir mutuamente.

Un marco conceptual para “estructura/función” en la educación podría ser fundamental para ayudar a los estudiantes a entender y aplicar estos conceptos a fenómenos fisiológicos. Este enfoque implica desglosar y organizar jerárquicamente las ideas que conforman este concepto central, facilitando su aplicación en el aula. La utilidad de este enfoque pedagógico dependerá de cómo se implemente en la enseñanza, pero su potencial para mejorar la comprensión y aplicación de estos conceptos es significativo ^(5,6).

Tanto la REA en farmacología y la relación estructura-función en fisiología son conceptos fundamentales para entender los sistemas biológicos y tienen aplicaciones prácticas importantes en sus respectivos campos. Mientras que la REA se centra en cómo las estructuras moleculares afectan la actividad biológica, principalmente en la optimización de fármacos, la relación estructura-función en fisiología aborda cómo la estructura física de los componentes del cuerpo determina su función en un rango más amplio de niveles biológicos. Ambos conceptos son cruciales para el avance de la investigación y el desarrollo en ciencias de la salud. Aunque ambos tratan sobre la importancia de la estructura en los procesos biológicos, se aplican de manera diferente en sus campos, por ejemplo, dentro de las similitudes y diferencias encontramos:

Similitudes

- Enfoque en la estructura: tanto la REA como la relación estructura-función se centran en cómo la estructura de una entidad (ya sea una molécula en farmacología o una parte del cuerpo en fisiología) determina su comportamiento o función en un sistema biológico.
- Importancia en la comprensión biológica:

ambas relaciones son cruciales para comprender cómo funcionan los sistemas biológicos, ya sea a nivel molecular (fármacos en farmacología) o a nivel de órganos y tejidos (fisiología).

- Bases para la investigación y el desarrollo: sirven como fundamentos para la investigación y desarrollo en sus campos respectivos. En farmacología, la REA ayuda en el diseño de nuevos fármacos, mientras que, en fisiología, la relación estructura-función puede influir en el desarrollo de tratamientos y terapias basadas en cómo funcionan los órganos y tejidos.

Diferencias

- Aplicación y enfoque: la REA en farmacología se centra en las moléculas y cómo su estructura química afecta su actividad biológica, especialmente en términos de su capacidad para actuar como medicamentos. Por otro lado, la relación estructura-función en fisiología se ocupa de cómo la estructura física de los componentes del cuerpo (como órganos, tejidos o células) determina su función.
- Nivel de análisis: la REA opera principalmente a nivel molecular y atómico, examinando cómo los cambios en la estructura química de una molécula afectan su actividad en el cuerpo. La relación estructura-función, en cambio, puede abarcar una variedad de niveles, desde el molecular hasta el nivel de sistemas enteros del cuerpo.
- Objetivos de investigación: la REA se enfoca en optimizar la eficacia y seguridad de los fármacos, comprendiendo cómo los cambios estructurales afectan la interacción con los blancos biológicos. En fisiología, la relación estructura-función busca comprender cómo la anatomía de un organismo soporta sus procesos vitales, lo que puede abarcar estudios de mecánica, bioquímica y biología celular.
- Implicaciones clínicas: mientras que la REA tiene implicaciones directas en el diseño de fármacos y terapias farmacológicas, la relación estructura-función puede tener un alcance más amplio, influyendo en áreas

como la cirugía, la rehabilitación y la medicina preventiva.

Una de las estrategias con mejores resultados en la enseñanza de la ciencia es el poder diseñar experimentos en animales, sin embargo, es difícil continuar experimentando en docencia con animales, por las implicaciones éticas que representa. En este sentido los organismos invertebrados como *Daphnia magna*, un pequeño crustáceo de agua dulce, puede ser un modelo biológico excelente para estudios en farmacología y fisiología debido a varias características distintivas. Primero, su sensibilidad a una amplia gama de sustancias químicas, incluyendo fármacos y toxinas, que permite a los investigadores estudiar los efectos de diferentes compuestos sobre procesos biológicos de manera efectiva. La transparencia de *Daphnia magna* facilita la observación directa y no invasiva de procesos internos como los latidos del corazón y la circulación, lo cual es invaluable para el estudio de efectos fisiológicos de fármacos en tiempo real. Otro aspecto clave de *Daphnia magna* es su ciclo de vida corto y su capacidad de reproducción prolífica, lo que posibilita realizar estudios extensivos en un periodo reducido y observar efectos transgeneracionales. Esto es especialmente útil en investigaciones de toxicidad crónica y estudios ecológicos. Además, *Daphnia magna* sirve como un modelo relevante tanto ecológica como fisiológicamente, proporcionando datos importantes sobre la interacción de fármacos con sistemas biológicos y su impacto ambiental ⁽⁷⁻⁹⁾.

A pesar de ser un organismo más simple comparado con los mamíferos, *Daphnia magna* muestra respuestas biológicas similares a los vertebrados frente a ciertos estímulos, como los neurotransmisores y hormonas, lo que los hace valiosos para estudios preliminares en farmacología. Además, su mantenimiento sencillo y bajo costo hacen de *Daphnia magna* una opción accesible para una amplia gama de laboratorios, facilitando investigaciones en una variedad de contextos. *Daphnia magna* también es fundamental en estudios de toxicidad y seguridad de fármacos, permitiendo evaluaciones preliminares importantes para la seguridad de

nuevos compuestos. Su capacidad para adaptarse a diferentes condiciones ambientales es útil para estudiar la influencia del estrés ambiental en procesos fisiológicos. Por último, el uso de *Daphnia magna* en la investigación se alinea con las normativas éticas que buscan reducir el uso de vertebrados, siguiendo los principios de reemplazo, reducción y refinamiento en el uso de animales en ciencia. En este artículo proponemos el diseño de un experimento utilizando *Daphnia magna* para explicar la “Relación Estructura-Actividad Biológica” (REA) en farmacología y la “Relación Estructura-Función” en fisiología.

Propuesta didáctica

Diseño del experimento

Objetivos

1. Relación Estructura-Actividad Biológica (REA): Evaluar cómo diferentes moléculas con estructuras similares, pero ligeramente modificadas afectan la tasa de latidos del corazón de *Daphnia magna*.
2. Relación Estructura-Función: Evaluar el cambio en el tamaño del corazón (hipertrofia cardíaca) *Daphnia magna* ocasionado por el aumento de la temperatura y como afectan la función fisiológica (frecuencia cardíaca y contractilidad).

Materiales

- Cultivo de *Daphnia magna*
- Microscopio con cámara
- Sustancias químicas con estructuras ligeramente diferentes (por ejemplo, noradrenalina y fenilefrina)
- Termómetro
- Calentador de acuario

Procedimiento

Parte 1: Relación Estructura-Actividad Biológica

1. Selección de compuestos: escoger una serie de compuestos farmacológicos con estructuras químicas similares, pero con pequeñas variaciones.
2. Exposición a compuestos: exponer grupos de *Daphnia* a una concentración de 20 μM

de noradrenalina y 20 μM de fenilefrina en distintos contenedores (asegurarse de tener un grupo control sin exposición a los compuestos).

3. Medición de la frecuencia cardíaca: utilizar un microscopio con cámara para grabar y luego contar los latidos del corazón de las *Daphnias* después de la exposición a los compuestos. Registrar la frecuencia cardíaca en intervalos regulares (por ejemplo, cada 10 minutos durante una hora).
4. Análisis: comparar las frecuencias cardíacas entre los diferentes compuestos y la contracción y relajación del corazón para determinar cómo las pequeñas diferencias estructurales en los compuestos afectan la actividad biológica (en este caso, la frecuencia cardíaca y contractilidad).

Parte 2: Relación Estructura-Función

1. Control de temperatura: utilizar calentador y enfriador de acuario para mantener una temperatura de 30 grados Celsius para el grupo experimental y de 20 grados para el grupo control de *Daphnia magna*.
2. Medición de la frecuencia cardíaca: utilizar un microscopio con cámara para grabar y luego contar los latidos del corazón y tamaño del corazón después de tres días de experimento.
3. Análisis: observar cómo las variaciones en la temperatura (estructura ambiental) afectan la función fisiológica (frecuencia cardíaca y contractilidad) de *Daphnia magna*.

Análisis de datos

Comparar los datos obtenidos en ambas partes del experimento. En la primera parte, se espera ver cómo pequeñas modificaciones en la estructura química de los compuestos afectan significativamente la actividad biológica de las *Daphnias*. En la segunda parte, se observará cómo los cambios en el tamaño del corazón de *Daphnia* (ocasionado por la temperatura) impactan en una función fisiológica (frecuencia cardíaca).

Conclusiones:

Esta propuesta didáctica ilustra la importancia y aplicación práctica de dos conceptos fundamentales en las ciencias de la salud: la Relación Estructura-Actividad (REA) en farmacología y la relación estructura-función en fisiología. Mediante el uso de *Daphnia magna* como modelo biológico, este experimento proporciona una plataforma para explorar cómo las alteraciones estructurales, tanto a nivel molecular como físico, pueden influir significativamente en la actividad y función biológicas.

Los resultados obtenidos por los estudiantes buscan demostrar que pequeñas variaciones en la estructura molecular de compuestos pueden tener efectos notables en la actividad biológica (particularmente en los latidos del corazón de *Daphnia magna*). Asimismo, los cambios estructurales inducidos por factores ambientales, como la temperatura, pueden alterar la función cardíaca, resaltando la relación estructura-función.

Este enfoque experimental no solo busca aportar al desarrollo de la farmacología y la fisiología, sino que también ofrecer un método didáctico valioso para la enseñanza de estos conceptos en el ámbito educativo que permita el desarrollo de competencias de orden cognitivo superior como el pensamiento crítico.

Agradecimientos

Los autores agradecemos el financiamiento del proyecto “relación estructura-función como concepto fundamental de la fisiología” registrado en el Programa de Apoyo a Proyectos para Innovar y Mejorar la Educación PAPIME-DGAPA clave PE207424.

Contribución de los autores

La contribución de los autores al trabajo es equivalente, es decir ambos participamos en la búsqueda de información, escritura y diseño de propuesta didáctica.

Referencias

1. Crum-Brown, A., & Fraser. (1865). The connection of chemical constitution and physiological action. Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 25, 1968-1969.
2. Sims, G., & Sommers. (1986). Biodegradation of pyridine derivatives in soil suspensions. Environmental Toxicology and Chemistry, 5(6), 503-509. doi:10.1002/etc.5620050601
3. Alexander, M., & Lustigman. (1966). Effect of chemical structure on microbial degradation of substituted benzenes. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 14(4), 410-413. doi:10.1021/jf60146a022
4. Mani, S. V., Connell, D. W., & Braddock, R. D. (1991). Structure activity relationships for the prediction of biodegradability of environmental pollutants. Critical Reviews in Environmental Control, 21(3-4), 217-236. doi:10.1080/10643389109388416.
5. Crosswhite, P. L., & Anderson, L. C. (2020). Physiology core concepts in the classroom: reflections from faculty. Advances in physiology education, 44(4), 640–645. https://doi.org/10.1152/advan.00183.2019
6. Michael, J., Cliff, W., McFarland, J., Modell, H., Wright, A. (2017). The Core Concepts of Physiology. Physiology A New Paradigm for Teaching Physiology. APS. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6909-8
7. Overturf, C. L., Wormington, A. M., Blythe, K. N., Gohad, N. V., Mount, A. S., & Roberts, A. P. (2015). Toxicity of noradrenaline, a novel anti-biofouling component, to two non-target zooplankton species, *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia*. Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP, 171, 49–54.
8. Santoso, F.; Krylov, V.V.; Castillo, A.L.; Saputra, F.; Chen, H.-M.; Lai, H.-T.; Hsiao, C.-D. Cardiovascular Performance Measurement in Water Fleas by Utilizing High-Speed Videography and ImageJ Software and Its Application for Pesticide Toxicity Assessment. Animals 2020, 10, 1587. https://doi.org/10.3390/ani10091587
9. Kwon, I. H., Kim, I. Y., Heo, M. B., Park, J. W., Lee, S. W., & Lee, T. G. (2021). Real-time heart rate monitoring system for cardiotoxicity

assessment of *Daphnia magna* using high-speed digital holographic microscopy. The Science of the total environment, 780, 146405. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146405