

Las redes de neuronas en el diseño de medicamentos

BELSIS LLORENTE, ROBERT CEDERGREN Y PEDRO MIRAMONTES

Cuando, después de algunos años, vemos a una persona conocida, ese amigo o amiga ciertamente habrá cambiado: tendrá canas o menos cabello; posiblemente usará lentes si antes no lo hacía, estará más esbelta o gorda; con seguridad tendrá la piel menos tersa que antes y, sin embargo, con un alto grado de certeza, la reconoceremos. Si vemos la foto de algún personaje en una revista, lo que estamos mirando es una representación sumamente imperfecta (plana, estática, posiblemente acromática) de una persona real. No obstante, si nos topamos con esa persona en carne y hueso, también la reconoceremos. Un olor, un aroma, las emanaciones odoríferas de una flor, de una persona querida, de un guiso, despiertan nuestras evocaciones y nos hacen recrear y reconstruir complejísima circunstancias pasadas o generar fantasías y alegorías alrededor de ese estímulo. Estas situaciones no son exclusivas de los humanos; levantamos bruscamente la mano para saludar a un amigo y el ademán hace que nuestro perro salga aullando y corriendo despavorido.

Todos los lectores han experimentado las situaciones descritas en el párrafo anterior. ¿Qué tienen en común? ¿Se pueden describir o estudiar matemáticamente? Los ejemplos mencionados describen algunas de las características que constituyen la su plasticidad y capacidad de procesamiento de información compleja que tiene el cerebro de muchas especies animales. Hemos buscado ejemplos de asociación, memoria, clasificación y reconocimiento de patrones. Todos ellos, a partir de datos incompletos, difusos y ruidosos. No es de sorprender que una herramienta matemática adecuada para enfrentar estos problemas sea un modelo matemático del comportamiento cerebral; nos referimos a las *redes neuronales* o *redes de neuronas* (RN). Los modelos de redes neuronales se basan en la interacción colectiva y en paralelo de una gran cantidad de procesadores simples que simulan la conducta de las neuronas biológicas. Estos procesadores son llama-



David Laitschwaiger

dos *neuronas matemáticas* (*neuronas*, por brevedad). Su funcionamiento individual aparece descrito en el recuadro 1. La manera en que las neuronas se encuentran interconectadas determina la *arquitectura* o *topología* de la red. Hay muchas variantes. Mencionemos sólo dos: cada neurona puede estar conectada a todas las restantes (Red de Hopfield), o pueden estar organizadas en capas (perceptrón multicapa). La selección del tipo de red y la definición de su topología se establece dependiendo del campo específico de trabajo. Una descripción detallada de todos los modelos de redes neuronales nos alejaría del propósito de este artículo. Por esta razón, nos limitaremos a la descripción somera de sólo uno de ellos: el perceptrón multicapa. Como se observa en

...Algún día, con certeza,
reduciremos el pensamiento
a movimientos moleculares en el cerebro,
pero, ¿será esto la esencia del pensamiento?...

F. Engels, *Dialéctica de la Naturaleza*, 1878

la figura 2, la estructura del perceptrón multicapa consiste en una capa de neuronas de entrada, una de salida y una o más capas ocultas. Cada neurona de la primera capa corresponde a un rasgo del objeto que se estudia. El número de capas ocultas y la cantidad de neuronas en ellas están estrechamente vinculados a la complejidad del problema a resolver. Así, usando estas magnitudes como parámetros, es posible modificar la capacidad de la red para resolver diferentes tipos de problemas. Se sabe que un perceptrón de tres capas, una de entrada, una oculta y una de salida, puede resolver el caso más general de reconocimiento de patrones: el de la clasificación no lineal, que será discutido posteriormente. En el recuadro sobre perceptrón multicapa

se dan detalles del funcionamiento del perceptrón multicapa.

Independientemente de la aplicación específica que se pretenda dar a una red de neuronas, ésta se puede interpretar como un sistema que consta de muchos elementos discretos, caracterizados por un número reducido de grados de libertad e interactuando entre sí de manera no lineal. Éste es el escenario típico de los llamados "sistemas complejos". Dichas interacciones generan propiedades emergentes que no son deducibles a partir de la naturaleza de los componentes fundamentales (las neuronas); se habla, entonces, de "emergencia de complejidad". Este tipo de sistemas están en boga pues constituyen una alternativa seria para estudiar la naturaleza desde una perspectiva diferente a la del reduccionismo tradicional¹ que domina prácticamente la investigación contemporánea.

Como se mencionó, las redes de neuronas resuelven adecuadamente problemas de reconocimiento de patrones. Para definir este concepto, partamos de un conjunto inicial de objetos Ω , cada uno de ellos representado por un vector (X_1, \dots, X_n) de características o atributos. Estos objetos pueden ser de naturaleza muy diversa, pero convengamos en que el vector de atributos los define de manera unívoca; es decir, que a cada objeto le corresponde uno y sólo un vector. Por ejemplo, si el conjunto de objetos es un conjunto de humanos, los atributos podrían ser la talla, peso, anchura del tórax, del abdomen, distancia entre rodilla y tobillo, etc. De manera que cada vector es una descripción de un único ser humano. La detección de categorías o clases en Ω , basada en esta descripción constituye la primera etapa de un problema de *reconocimiento de patrones* (RP). Volviendo a nuestro ejemplo, si estudiando los vectores (X_1, \dots, X_n) de cada individuo, podemos decidir que éstos se pueden catalogar en dos (o más) clases ajenas, futbolistas y bailarines, o bien, gringos y mexicanos, por decir algo, entonces hemos reconocido *patrones* en Ω .

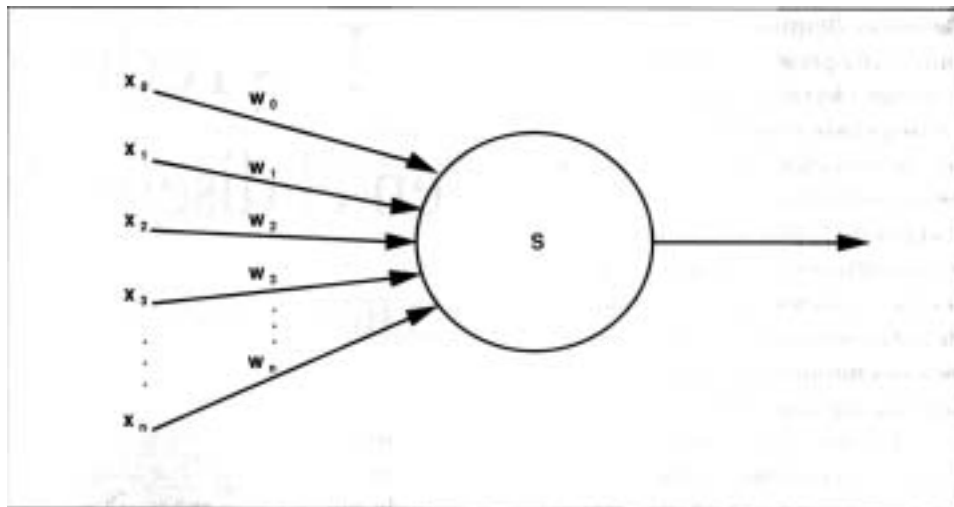


Figura 1. Modelo de la estructura de una neurona en la red. S es el estado de la neurona. Este estado es una función de las entradas x_i y los pesos sinápticos w_i asociados a cada conexión con la neurona.

Si ahora alguien nos proporciona un vector nuevo correspondiente a un individuo que no pertenece al conjunto inicial, la tarea de asignarle la pertenencia a una de las clases formadas constituye la segunda etapa del problema de RP: la *clasificación*.

Cada objeto puede ser representado como un punto en un espacio n -dimensional mediante su vector de rasgos. La manera en que los objetos quedan repre-

sentados en el espacio de los rasgos divide los problemas de reconocimiento de patrones dos grandes grupos: aquellos que gozan de la propiedad de *separabilidad lineal* y aquellos que no. Como su nombre lo indica, los problemas de separabilidad lineal son aquellos en los que una línea recta (o un plano, o un hiperplano, dependiendo de la dimensión n del espacio) basta para separar nítidamente las regiones del espacio que con-

En los tejidos nerviosos existe un buen número de neuronas diferentes. Sin embargo, se puede dar una descripción sucinta y general de ellas. Una neurona biológica consta de un cuerpo celular llamado *soma*. Del soma se desprenden unos filamentos largos y sin forma definida llamados *dendritas*. Las dendritas actúan como conexiones mediante las cuales la neurona recibe estímulos eléctricos de otras neuronas. El soma recoge la información de las dendritas y después de sumarla, le proporciona una salida a través de otro elemento filamentosos llamado *axón*. El axón es un dispositivo eléctricamente activo, de procesamiento no lineal, y ejecuta una tarea de umbral. El axón se une a otras dendritas o a otras células mediante *conexiones sinápticas*. La red de células, conectadas mediante dendritas y axones, constituye la base del tejido nervioso.

En las redes artificiales de neuronas se simplifica aún más la descripción anterior, con tal de extraer solamente las características esenciales de una neurona: en este modelo una neurona sólo puede tener dos estados (preñida o apagada, cero o uno), y ese estado depende exclusivamente de las entradas. La eficiencia de las conexiones sinápticas se modela asignando un *peso sináptico* a cada una de ellas. Este modelo se resume en la figura 1, donde x_i y w_i , $i = 0, \dots, n$, son las *entradas* y los pesos sinápticos, respectivamente, y S es el estado de la neurona. El estado S es una función de las entradas:

$$S = f\left(\sum_{i=0}^n x_i w_i\right)$$

La función f es la *función de umbral* que obliga al estado de la neurona y, por tanto, a la salida a permanecer en el conjunto $\{0, 1\}$. En el modelo más simple, f es la función de Heaviside que asigna el valor cero a sus argumentos negativos y el valor uno a los positivos.

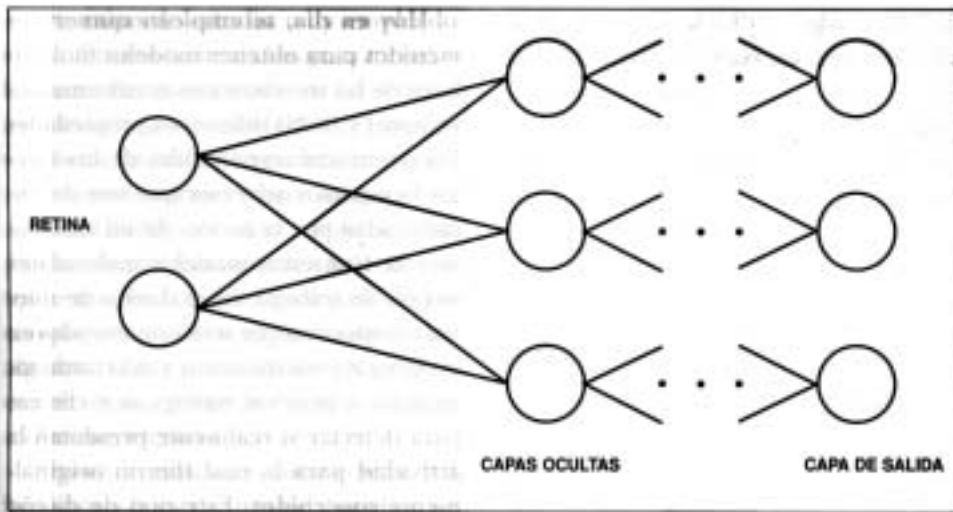


Figura 2. Arquitectura del *perceptrón multicapa*. Este tipo RN está formado por una primera fila de neuronas que recibe el nombre de *retina*, varias *capas ocultas* y una *capa de salida*.

tienen a los representantes de clases ajenas. La figura 3 muestra ejemplos de ambos tipos para el caso de $n = 2$, es decir, para el plano.

Entre algunos de los métodos empleados para la resolución de problemas de

clasificación y reconocimiento de patrones podemos mencionar el análisis discriminante, análisis de cúmulos, la clasificación bayesiana y la teoría de testores. Salvo, quizá en el último caso, la limitación de estos métodos reside en su incapacidad

para resolver problemas con separabilidad no lineal y, desgraciadamente, la mayoría de los problemas que presenta el mundo real pertenecen a esta clase. Ante la necesidad de contar con un buen método de clasificación, que pueda tratar problemas de separabilidad no lineal, los investigadores han vuelto sus ojos hacia las redes de neuronas.

Entre las aplicaciones que han prestigiado a las RN se puede mencionar al sistema "NetTalk". Se trata de un perceptrón multicapa que ha sido entrenado para "leer" texto escrito y "pronunciarlo" a través de un altoparlante. Ésta y otras redes de neuronas resisten las perturbaciones, se pueden alterar artificialmente (eliminar neuronas o conexiones sinápticas) y toleran una cantidad impresionante de castigo antes de perder sus capacidades. Es interesante señalar que cuando los autores del "NetTalk" comenzaron a eliminar conexiones en su sistema, la red empezó a perder paulatinamente su capacidad de "hablar", pero los errores que comete ison los mismos que cometen los niños! ("l" por "r", "d" por "n", etc.). Otras redes han sido exitosamente entrenadas para el pronóstico de pasajes disponibles en compañías de aviación, para eliminar las señales que corresponden a ruidos dentro de un electrocardiograma, para detectar patrones en la fluctuación en los mercados de cambios (aparentemente, la gente que toma decisiones en este campo desconoce su existencia). También existen redes de neuronas para el reconocimiento de patrones visuales; desde la identificación de la palabra manuscrita hasta el reconocimiento de misiles enemigos (como si hubiera misiles amigos!).

El diseño de medicamentos

El reloj de la habitación en la penumbra marcaba las dos y treinta de la madrugada. El día había sido agotador para Isabel; era irritante la manera como su jefe, el Dr. Green, la trataba; el tipo creía que por el hecho de ser mu-

Perceptrón multicapa

Un *perceptrón multicapa* consiste en una fila de n neuronas llamada *retina*, por donde entra la información en forma de un vector de atributos o rasgos $v \in R^n$, una capa de neuronas de salida de donde se obtiene la información ya procesada como un vector en R^p y una o más capas intermedias de neuronas conocidas como *capas ocultas*. En la figura 2 se muestra la representación gráfica del *perceptrón multicapa*.

Un *estado* del perceptrón es un punto en el espacio multidimensional Ω en el cual se representan los pesos w_{ij} asignados a las conexiones sinápticas. Cuando se presenta el vector v a la retina, el estado de cada neurona de las capas ocultas se modifica en consecuencia y se obtiene un único vector S de salida. Si el vector de entrada es la codificación de un objeto conocido y si la salida lo es de la codificación de una clase o categoría, entonces pueden suceder dos cosas: 1) el objeto conocido genera una salida equivocada (que corresponde a una clase que no es la del objeto), o 2) el objeto conocido genera la salida correcta. En el segundo caso no se hace nada. En el otro, se varía la matriz $W = [w_{ij}]$ para resolver el problema de encontrar E , el error, definido de la manera siguiente:

$$E = \min_{w_{ij}} (d(S, S_c))$$

Donde S_c es el vector que codifica la salida correcta. Este proceso se repite hasta encontrar la matriz W de pesos sinápticos que clasifica correctamente al conjunto llamado *conjunto de aprendizaje*. El proceso recibe el nombre de *entrenamiento de la red*. El problema de minimización planteado arriba se puede resolver de muchas maneras diferentes; por mencionar algunas: el método del gradiente en descenso, *simulated annealing*, algoritmos genéticos, etc. Una vez que la red ha sido entrenada, se le muestran objetos cuya clase de pertenencia se desconoce y, normalmente, la red los clasificará adecuadamente. En pocas palabras, un PMC es un artefacto no lineal para mapear el espacio de atributos en el espacio de clases o categorías. En claro que para que un PMC sea eficiente, su *arquitectura* (número de neuronas de la retina, de la salida, de capas ocultas, etc.) debe ser adecuada, el número de elementos del conjunto de aprendizaje debe ser "suficiente" y el proceso de minimización, correcto. Un punto esencial para el funcionamiento acertado de la red es la codificación del objeto, es decir, la construcción del vector de atributos.

jer y, además, latina, tendría que ser tonta por fuerza. Adicionalmente, las relaciones con su familia se encontraban en un bache después que ella había huido con el vendedor de autos. El dolor de cabeza que la perturbaba hizo que fuera en búsqueda de alguna tableta para aliviar su malestar. La imagen que el espejo del botiquín del baño le devolvió no hizo sino exacerbar su depresión. Encontró un frasco de Valium y, presa de una fuerza compulsiva, tragó su contenido.

Ana Profeta, *Mujeres*.

¿Cuántas veces nos hemos encontrado en esta situación? Pero, ¿alguna vez nos hemos preguntado cuál es ese proceso de obtención de un medicamento? ¿Qué puede tener en común éste con los procesos mentales de asociación de ideas, de reconocimiento de imágenes y de la memoria?

El descubrimiento y desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso delicado y costoso, con regulaciones legales y con controles de calidad muy estrictos. Durante muchos años este proceso fue

llevado a cabo mediante el sistema "ensayo y error" (ver recuadro). Hoy en día, se pueden mencionar tres estrategias que conducen a la obtención de nuevos compuestos con propiedades terapéuticas: 1) la investigación etnobotánica o el estudio de medicinas tradicionales, 2) los métodos de selección natural *in vitro*, y 3) el llamado *diseño racional de medicamentos*. Todos ellos poseen ventajas y desventajas. Desafortunadamente, una discusión detallada de todos ellos requeriría más espacio de lo que este artículo permite. Por esta razón nos limitaremos a describir las ideas fundamentales del *diseño racional de drogas*.

La acción de un medicamento en el organismo implica numerosos procesos químicos y físicos. Su actividad es ligeramente distinta de la de una enzima (véase la figura 4). En efecto, los medicamentos tienen muchas maneras distintas de interferir o inhibir la actividad de una molécula biológica, pero todas ellas dependen de la unión medicamento-receptor.

Hoy en día, se emplean numerosos métodos para obtener modelos moleculares de las interacciones medicamento-receptor y de las diferentes propiedades fisicoquímicas responsables de los efectos benignos y adversos que son desencadenados por la acción de un medicamento. Con estos modelos moleculares es posible trabajar en el *diseño de nuevos compuestos que serán sintetizados en los laboratorios químicos y más tarde sometidos a pruebas biológicas y clínicas para detectar si realmente presentan la actividad para la cual fueron originalmente concebidos*. Este tipo de *diseño* genera menor cantidad de compuestos a sintetizar que cuando se trabaja con el procedimiento de "ensayo y error", por esta razón recibe el nombre de *diseño racional de medicamentos*.

Quando se conoce el receptor de un medicamento y su estructura tridimensional es posible estudiar el tipo de interacciones que ocurren en el complejo medicamento-receptor. Este tipo de trabajo puede dar información más precisa acerca del mecanismo de acción de un medicamento. Pero la estructura de toda macromolécula es muy compleja y su estudio exige la aplicación de numerosas técnicas experimentales y de modelación molecular (resonancia nuclear paramagnética, cristalografía de rayos X, modelos *ab initio* y químico-cuánticos, etcétera).

Para una modelación más precisa de las interacciones medicamento-receptor no es suficiente contar con una estructura tridimensional del receptor; es necesario también estudiar los movimientos moleculares que se producen durante estas interacciones. Los movimientos de las macromoléculas son esenciales para muchas de sus funciones. Este estudio se realiza con métodos de dinámica molecular donde los movimientos moleculares son calculados evaluando la fuerza sobre cada átomo, cambiando de acuerdo con ésta su posición y repitiendo este procedimiento muchas veces. La restricción principal de estos métodos es que consumen mucho tiempo de cálculo.

De la corteza del sauce

A principios del siglo XVIII ya se conocía en Europa que el aceite de la gualteria y el extracto de corteza de sauce actuaban como remedios contra la fiebre y los síntomas de las malarías. No sabemos la manera en que estos hechos se incorporaron al saber popular, y posiblemente nunca lo conoceremos. Sin embargo, la vía mediante la cual estos conocimientos se incorporaron a la ciencia establecida se encuentra bien documentada (véase, por ejemplo, Weissmann, 1991). En 1757, Edmund Stone, un reverendo de Oxfordshire, conocía perfectamente el uso popular del extracto de la corteza del sauce. En aquel entonces, se encontraba en boga la teoría de que las enfermedades mismas llevaban consigo sus remedios o de que el origen de ellas no era ajeno al de los segundos. Como las fiebres palúdicas y malarías eran comunes en los poblados cercanos a pantanos y marismas y como el sauce es un árbol típico de las riveras de los mismos, el reverendo Stone creyó encontrar una relación causal y después de seis años de pruebas y experimentos clínicos, envió, en 1763, una carta a la Royal Society describiendo las propiedades medicinales de la corteza del Sauce (*Salix alba*), culminando así una etapa de ensayo y error:

"There is a bark of an English tree, which I have found by experience to be a powerful astringent, and a very efficacious in curing aguish and intermitent disorders..."

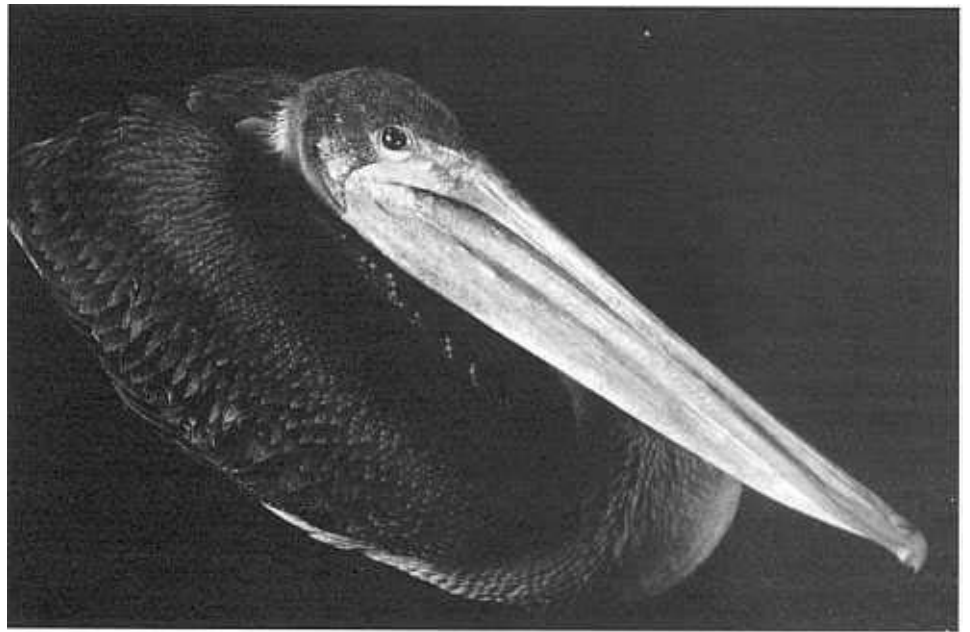
Medio siglo después, Johann A. Buchner, en Alemania, y H. Leroux en Francia aislaron a partir de la corteza del sauce pequeñas cantidades de un compuesto en forma de cristales amarillentos. En 1836 el italiano Rataele Piria llamó a este compuesto ácido salicílico. Para finales del siglo XIX las propiedades curativas del ácido salicílico ya habían sido perfectamente establecidas, pero no fue sino hasta alrededor de 1970 que se propuso la primera hipótesis convincente de la acción molecular (la inhibición de la generación de prostaglandinas, compuestos que causan la inflamación) de un salicilato (el ácido acetilsalicílico o aspirina). Esto le valió al inglés que la postuló un viaje a Estocolmo y que sus compatriotas tengan la obligación de llamarle "Sir". Hoy en día, la aspirina es el medicamento más vendido en todo el mundo y se calcula que, sólo en Estados Unidos, se venden más de dos mil millones de dólares al año de aspirinas o medicamentos que la contienen.

Otro tipo de estudio muy empleado en los últimos treinta años para moléculas pequeñas es el estudio de las relaciones estructura-actividad (REA). El propósito de los estudios REA es determinar los rasgos estructurales responsables de la actividad biológica en una familia de compuestos. Numerosos estudios han demostrado que la actividad biológica de un compuesto químico es una función de algunas de sus propiedades (X_1, \dots, X_n), como tamaño, carga de sus átomos, peso molecular, etcétera.

Encontrar relaciones entre la actividad biológica y la estructura de una clase de compuestos es un problema típico de reconocimiento de patrones. En este caso las clases pueden estar determinadas por la actividad biológica de los compuestos (por ejemplo, activos o inactivos) y para el vector de sus rasgos se utilizan diferentes propiedades electrónicas y topológicas de los compuestos.

El diseño racional de medicamentos

Como ya se mencionó, el "fuerte" de las redes de neuronas es el reconocimiento de patrones. En el caso de las relaciones entre actividad biológica y estructura, se consiguen resultados muy superiores a los que proporcionan los métodos estadísticos mencionados anteriormente. El número de trabajos que proponen el uso de esta herramienta en los estudios REA es grande y aumenta velozmente. Mencionaremos algunos ejemplos conspicuos: Aoyama y sus colaboradores estudiaron REA en carboquinonas y benzodiazepinas. Emplearon las RN y compararon los resultados con los obtenidos por el análisis de regresión múltiple. El análisis de los resultados demostró la superioridad de las RN. Andrea y Kalayeh estudiaron 256 inhibidores de la dihidrofolato reductasa en los que encontraron que las RN tienen una capacidad mayor de predicción y extracción de rasgos relevantes que los métodos de regresión, especialmente cuando estos rasgos mantienen una relación no lineal con la actividad biológi-



David Liitischwagner

ca. Es necesario mencionar también que la aplicación de las RN a los estudios REA no se encuentra exenta de problemas: Tekto y sus colaboradores investigaron las aplicaciones de las RN para lograr la clasificación de un conjunto de 16 mitomicinas en cinco clases. Sus resultados no mostraron una superioridad apreciable de las RN comparadas con algunos métodos estadísticos. En esto tiene, sin duda, un gran peso el tamaño ($n = 16$) del conjunto estudiado, demasiado pequeño como para confiar en que el entrenamiento de la red fuese el correcto.

Diversas aplicaciones de las redes de neuronas a la predicción de rasgos estructurales y funcionales de macromoléculas han sido propuestas por diferentes investigadores. Haciendo uso de estos modelos es posible incorporar tanto información positiva (macromoléculas con el rasgo de interés), como negativa (macromoléculas sin el rasgo de interés). Esto permite encontrar correlaciones más complejas en los patrones estructurales que las obtenidas con un método basado simplemente en el conteo de la frecuencia de ocurrencia de las subunidades en ciertas posiciones.

Otras aplicaciones novedosas de las RN a los estudios de dinámica molecular han

sido propuestas por varios grupos de trabajo: Takefuji y sus colaboradores crearon un algoritmo para determinar interacciones específicas en las moléculas de ARN haciendo uso combinado de la teoría de gráficas y redes de neuronas. Rabinow y Scheraga reportaron una aplicación muy interesante de las redes de neuronas en la localización de las conformaciones de energía mínima para proteínas. Por último, Liebovitch y colaboradores mostraron la analogía existente entre la dinámica de una molécula y la dinámica de la RN correspondiente; la estructura espacial de cada componente de la molécula es representada en cada neurona de una red Hopfield construida de manera que la función de energía de la red (véase el recuadro 2)

$$E = -\frac{1}{2} \sum_{i,j} w_{ij} S_i S_j$$

coincida con la función de energía libre de la molécula. De esta manera, se obtienen las conformaciones estables o metaestables de la molécula llevando a cabo las simulaciones sobre la red, evitando así las costosas simulaciones de dinámica molecular. Nuestro grupo de trabajo en la UNAM, el Centro de Química Farmacéutica de la Ciudad de la Habana (CQF) y la Universidad de

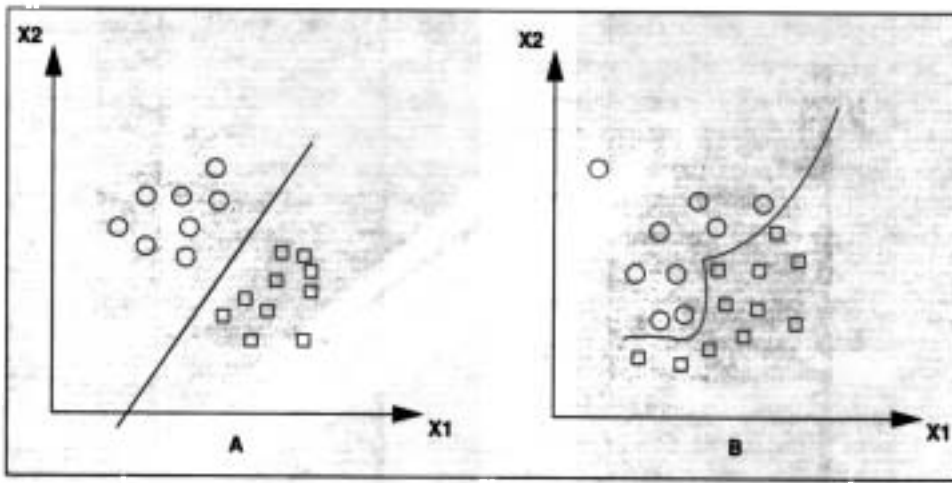


Figura 3. Problemas con diferentes tipos de separabilidad. (a) Separabilidad lineal. (b) Separabilidad no lineal. El círculo y el cuadro representan objetos que pertenecen a diferentes clases.

Montreal desarrolla en este momento un modelo de este tipo para estudiar la conmutación de estados en ribozimas debida a efectos térmicos. El origen de esta investigación proviene de la Teoría del mundo de ARN, la cual es una propuesta acerca

de origen de la vida en la Tierra. El descubrimiento de funciones catalíticas en moléculas de ARN (propiedad asignada anteriormente sólo a enzimas, véase la figura 4) revela la posibilidad de estas moléculas de poseer todas las funciones necesarias para

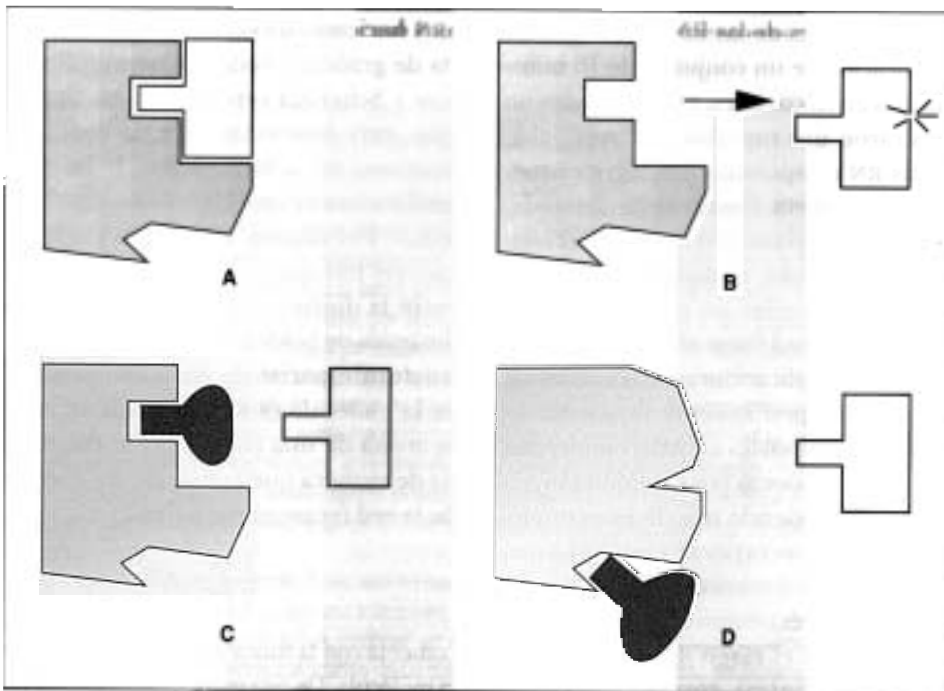


Figura 4. Esquema general de la actividad biológica de enzimas (en sombreado) y medicamentos (en negro). En general, la actividad biológica de una enzima (polímeros lineales de aminoácidos) o de una ribozima (polímeros lineales de ribonucleótidos), puede ser considerada como el resultado de dos procesos: la unión al sustrato o receptor —en blanco— (A) y el proceso químico de catálisis (B) que provoca cambios en la estructura del receptor. La actividad de los medicamentos es ligeramente distinta, pues estos tienen muchas maneras distintas de interferir o inhibir la actividad de una molécula biológica, pero todas dependen de la unión medicamento-receptor. Por ejemplo, el medicamento se puede unir al llamado sitio activo de una enzima (C) o a uno secundario que cuando se encuentra ocupado bloquea la unión con el sustrato (D).

la evolución: capacidad de autorreplicación y función catalítica. Esta investigación permitiría estudiar la diversidad estructural en una molécula de ARN determinada por cambios conformacionales y asociada con sus diferentes funciones biológicas.

Los estudios de reconocimiento estructura-actividad usando como herramienta los sistemas de redes de neuronas son el campo de trabajo de los autores de este artículo. Recientemente, basados en investigaciones previas, llevadas a cabo en el CQF, estudiamos un conjunto de 66 quinolonas. Éstos son compuestos antibacteriales de amplio uso clínico en la actualidad y su acción biológica es consecuencia de interacciones que ocurren en el interior de la bacteria. Esencialmente, inhiben la acción de una enzima (la girasa del ADN) que existe exclusivamente en las bacterias y es indispensable para su metabolismo. Nuestro objetivo ha sido lograr una clasificación de estos compuestos teniendo en cuenta su acción frente a dos clases de bacterias: las Gram-positivas (G^+) y las Gram-negativas (G^-). Estas clases se diferencian principalmente por las características de su membrana celular. Se emplearon cuatro atributos de entrada (descriptores topológicos) para representar las variaciones estructurales de estos compuestos. Se diseñó un PMC y, para comprobar su eficiencia como clasificador, se tomaron 18 compuestos no incluidos en el primer conjunto y se predijo su pertenencia o su no pertenencia a las clases Buenos-Negativos y Buenos-Positivos (compuestos que tienen bastante actividad frente a las bacterias (G^-) y (G^+), respectivamente). El porcentaje de compuestos correctamente clasificados fue de 82%. Estos resultados fueron comparados con los obtenidos por un sistema experto comercial bastante caro que tiene amplio uso y aceptación en el medio y cuya regla de clasificación se basa en un esquema bayesiano (Sistema APEX -30). En todas las variantes estudiadas sobre el mismo pro-

blema se observó una clara superioridad en la clasificación con las RN. Superioridad que esperábamos, puesto que el problema no tiene separabilidad lineal.

Conclusiones

No pretendemos haber sido exhaustivos en este texto. Se puede profundizar en cada uno de estos puntos si se consulta la literatura sugerida. Sin embargo, creemos que es importante destacar *lo que no se encuentra aún escrito*. Aunque el tema de este artículo no entraña una discusión filosófica de las tendencias de la biología actual, estamos convencidos de que resulta útil introducir someramente una discusión al respecto. La mayoría de los investigadores dedicados al diseño o a la modelación molecular están convencidos de que las moléculas con función biológica se encuentran en la conformación de energía mínima. Esta manera de pensar se encuentra muy extendida en las ciencias; en biología se habla de óptimos de adaptación, de adecuación, de estrategias y de producción, por mencionar sólo algunos. Esto se debe a que el trabajo científico se inserta en un medio social específico y se desarrolla de acuerdo con las ideas dominantes de la sociedad que lo genera. En particular, una gran cantidad de conceptos biológicos se encuentran influidos por la noción de la ganancia económica; según esto, la dinámica de los procesos biológicos obedecería leyes parecidas a las de los procesos económicos. Consecuentemente, se podría afirmar que los sistemas biológicos tenderían a maximizar su eficiencia y a minimizar sus gastos fisiológicos y energéticos, como si fuesen una empresa mexicana moderna. La interacción de algunas ideas de la matemática contemporánea con los problemas biológicos actuales parece conducir a una ruta diferente. En efecto, todo parece indicar que los sistemas biológicos establecen un compromiso entre optimalidad y plasticidad, de tal manera que el sacrificio de optimalidad les propor-

ne una riqueza de variantes posibles para explorar exitosamente el espacio infinito de historias de vida. Consideramos que es importante mencionar todo esto pues los esfuerzos que se invierten en la investigación biológica podrían modificarse radicalmente si se tuvieran en cuenta estas ideas.

Volviendo al tema del artículo, pensamos que en el diseño de moléculas con algún propósito específico se debe investigar el conjunto de variantes suboptimales, pues es éste el que contendrá aquellas que libren favorablemente la prueba de la funcionalidad biológica. En este sentido, las redes de neuronas son un modelo matemático rico en redundancia y ofrecen una gran variedad de soluciones cualitativamente equivalentes pero cuantitativamente distintas de un problema dado. Por otra parte, una de las mayores revoluciones conceptuales de este siglo ha sido el reconocimiento de que la no linealidad es ubicua en la naturaleza y que tiene efectos profundos en la dinámica de un sistema. A pesar de que los sistemas lineales en los cuales es válido el principio de superposición, y la grata idea familiar de que *el todo es igual a la suma de sus partes*, son susceptibles de un estudio matemático exacto, no representan desgraciadamente sino una ínfima parte del mundo real. Las redes de neuronas, en particular el perceptrón multicapa, son



clasificadores no lineales extremadamente eficientes, lo cual les confiere un estatus privilegiado y les otorga amplia superioridad frente a las técnicas estadísticas tradicionales.

Notas

1. Si tuviéramos que definir el concepto de *reducción* podríamos reducirlo, a su vez, a una sola frase: "de lo complejo a lo simple". Es decir, descomponer el sistema estudiado en sus partes con la esperanza de que una vez comprendidas éstas, el retorno al sistema global se consiga ensamblando los resultados de los componentes. Es inegable el éxito de esta escuela de pensamiento en física y en biología; sin embargo, cada vez es más evidente la imposibilidad de reconstruir el fenómeno original como la suma de sus partes.

Bibliografía

- Aoyama, T., Y. Suzuki y H. Ichikawa, *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 1990: 2583-2590.
- Beale, y T. Jackson "Neural computing: an introduction", Ed. Adam Hilger, Bristol, Philadelphia and New York, 1990.
- Bugg, C., W. Carson y J. Montgomery, *Scientific American*, diciembre de 1993: 92-98.
- Hirst, J.D. y M.J. Sternberg, *Biochemistry*, 31, 1992: 7211-7218.
- Holbrook, S.R., I. Dubchak y S.H. Kim, *Biotechniques*: 14, 1993: 984-989.
- Liebovitch L., N. Arnold y L. Selector, *Journal of Biological Systems*: 2, 1994: 193-228.
- Livingstone, D.J., y D.W. Salt, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*: 63, 1991: 1265-1561.
- Profeta, Ana, *Mujeres*, Ed. Avances, Buenos Aires, 1990.
- Rabow, A.A y H.A. Scheraga, *Journal of Molecular Biology*: 232, 1993: 1157-1168.
- Schneider, G. y P. Wrede, *Journal of Molecular Evolution*: 36, 1993: 7211-7218.
- So, S. y W.G. Richards, *Journal of Medicinal Chemistry*: 35, 1992: 3201-3207.
- Takefugi, Y., D. Ben-Alon y A. Zaritsky, *Biosystems*: 27, 1992: 85-96.
- Tetko, I.V., A.I. Luik y G.I. Poda, *Journal of Medicinal Chemistry*: 36, 1993: 811-814.
- Weissmann, G., *Scientific American* enero de 1991: 84-90.
- Zornetzer, S., J. Davis y C. Lau, *An introduction to neural and electronic networks*, Academic Press, 1990.

Belsis Llorente, Robert Cedergreen y Pedro Miramontes: Département de Biochimie, Université de Montréal.