

# MODELO QSAR PARA LA PREDICCIÓN DE LOS TIEMPOS DE VIDA MEDIA DE BIFENILOS POLICLORADOS EN HUMANOS

## QSAR MODEL FOR THE PREDICTION OF THE HALF LIFE OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN HUMANS

Isaura OSPINO M.<sup>1</sup>, Isaías LANS V.<sup>1</sup>, Jesús OLIVERO V.<sup>1\*</sup> y Ricardo VIVAS R<sup>1</sup>.

### RESUMEN

La velocidad con que los bifenilos policlorados (PCBs) son eliminados en humanos, representada por sus períodos de vida media ( $t_{1/2}$ ), es de gran relevancia ambiental. En este trabajo, a partir de datos reportados en la literatura, se elabora una base de datos de esta variable tóxico-cinética de PCBs en humanos. 14 estructuras de PCBs son optimizadas energéticamente, haciendo previamente un barrido del ángulo diedro entre sus anillos fenílicos, utilizando AM1 para encontrar la conformación más estable. Los PCBs mono-orto sustituidos presentan un ángulo diedro aproximado de 120° y los poli-orto sustituidos de 90°. A partir de las estructuras optimizadas se calculan diversos descriptores moleculares, empleando el método B3LYP/6-31G\*\*. Los descriptores son asociados con los  $t_{1/2}$  mediante análisis de regresión lineal múltiple. Este análisis revela que el  $t_{1/2}$  de PCBs es función de la sumatoria de cargas de átomos de cloro ( $\sum QCl$ ) y el valor total de cargas de carbonos en posición meta ( $\sum QC$ -meta). El coeficiente de regresión es de 0.84 y  $P < 0.01$  (rango 1.2-24 años). Un análisis discriminante permite corroborar las características moleculares que mejor describen el  $t_{1/2}$ . La función de discriminación realizada para dos grupos, encuentra que el descriptor  $\sum QC$ -meta es el más importante para clasificar a los PCBs de acuerdo con su  $t_{1/2}$ . Teniendo en cuenta que el metabolismo de PCBs depende de la sustitución de los carbonos en posiciones meta-para, ya que este inicia con la formación de epoxi-PCB en estos átomos, el descriptor electrónico  $\sum QC$ -meta puede explicar este ambiente químico local y la susceptibilidad metabólica del congénere por isoenzimas citocromo P450 (CYPs).

**Palabras clave:** PCBs, vida media, carga atómica, congéneros, QSAR, descriptor molecular.

### ABSTRACT

The elimination rate of the polychlorinated biphenyls (PCBs) in humans is of great environmental importance, as represented by their half-lives ( $t_{1/2}$ ). Based on the literature, a database of this toxicokinetic variable for PCBs in humans is elaborated. 14 PCB structures with known half-lives are optimized, making a previous scan of the dihedral angle between the two phenyl rings, using AM1 to find the most stable conformation. Substituted mono-ortho PCBs present an approximate dihedral angle of 120°, and the substituted poly-ortho of 90°. Several descriptors are calculated from optimized structures using B3LYP/6-31G\*\*. The molecular descriptors are associated with the  $t_{1/2}$  values by multiple lineal regression analysis. This reveals that the  $t_{1/2}$  of PCBs is a function of the sum of atomic charges on the chlorine atoms ( $\sum QCl$ ) and the sum of atomic charges for the carbon atoms in meta

1 Grupo de Química Ambiental y computacional. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Cartagena, A.A 6541, Cartagena-Colombia

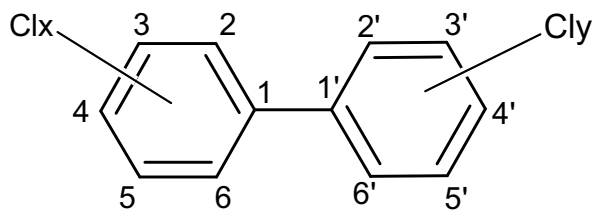
\* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: jesusalivero@yahoo.com

position ( $\Sigma$ QC-meta). The regression coefficient value of the prediction model is 0.84, and the P-value is  $<0.01$  (range: 1.2-24 years). A discriminant analysis allows to verify the molecular characteristics that describe best the  $t_{1/2}$  of PCBs. The discrimination function carried out for two groups, finds that the descriptor  $\Sigma$ QC-meta is the most important to classify the PCBs according to their  $t_{1/2}$ . Taking in account that the metabolism of PCBs depends on the substitution of the carbon atoms in meta-para positions, since this begins with the formation of an epoxy-PCB in these atoms of the biphenyls, the electronic descriptor  $\Sigma$ QC-meta can explain this local chemical environment and the metabolic susceptibility of the congener to degradation by cytochrome P450 isozymes (CYPs).

**Key words:** PCBs, half life, atomic charge, congener, QSAR, molecular descriptor.

## INTRODUCCIÓN

Los bifenilos policlorados (PCBs) son compuestos orgánicos formados por dos anillos fenilos enlazados entre sí, polisustituídos por cloros (ver Figura 1). La familia de los PCBs está formada por 209 compuestos diferentes denominados congéneros, los cuales varían de acuerdo con el grado de cloración y la posición de sustitución en los anillos aromáticos (1).



**Figura 1.** Estructura de los Bifenilos Policlorados (PCBs).

Los PCBs son contaminantes ambientales persistentes. Estos químicos están distribuidos en una variedad de sistemas tales como los alimentos, el agua y la atmósfera (2), y presentan distintas propiedades tóxico-cinéticas y bioquímicas tales como la acumulación a nivel del tejido adiposo, biomagnificación y activación de neutrófilos (3).

El proceso de transformación de los PCBs incluye una oxidación la cual es iniciada con la formación de un epoxy-bifenilo en las posiciones *meta* - *para* de los anillos fenílicos producida por las diferentes isoenzimas citocromo P-450 (CYPs), entre ellas CYP1A, CYP2B, y posiblemente CYP2C y CYP3A (4). Diferentes CYPs son inducidas dependiendo del perfil de sustitución del PCB y de la especie de estudio (5). El metaboli-

mo de congéneros individuales depende de la estructura del sustrato y tipo de isoenzimas citocromo P-450 (6). Los PCBs pueden ser metabolizados vía formación de óxidos de arenos o por inserción directa de un grupo hidroxilo, como es ilustrado en la Figura 2. El óxido areno intermediario es transformado a un PCB hidroxilado (OH-PCB) o metabolizado a un diol por una vía secundaria de hidroxilación (7). El óxido areno también puede reaccionar con el glutatión, formando PCBs metilsulfónicos, por medio de una vía multipasos que involucra el metabolismo hasta ácido mercaptúrico (8).

La velocidad de metabolismo o de eliminación es medida utilizando el parámetro tóxico-cinético denominado período de vida media ( $t_{1/2}$ ), el cual está definido como el tiempo requerido para que la concentración original de un compuesto en una matriz determinada alcance la mitad de la inicial. La variación de la concentración de los PCBs en el organismo humano, está descrita por una cinética de primer orden (10). Muchos autores han realizado diversas investigaciones de PCBs en humanos, y los resultados obtenidos indican que la velocidad de eliminación varía extensamente de un congenero a otro (11). Esta peculiaridad entre los diferentes PCBs ha sido atribuida a sus diferencias estructurales. Diversos reportes indican que el tiempo de vida media de estos compuestos aumenta con el grado de cloración (12). Sin embargo, esta explicación es poco satisfactoria al tratar de entender como varía esta propiedad entre congéneros con igual número de cloros, por esta razón es posible que haya más de una propiedad molecular que pueda explicar este comportamiento.

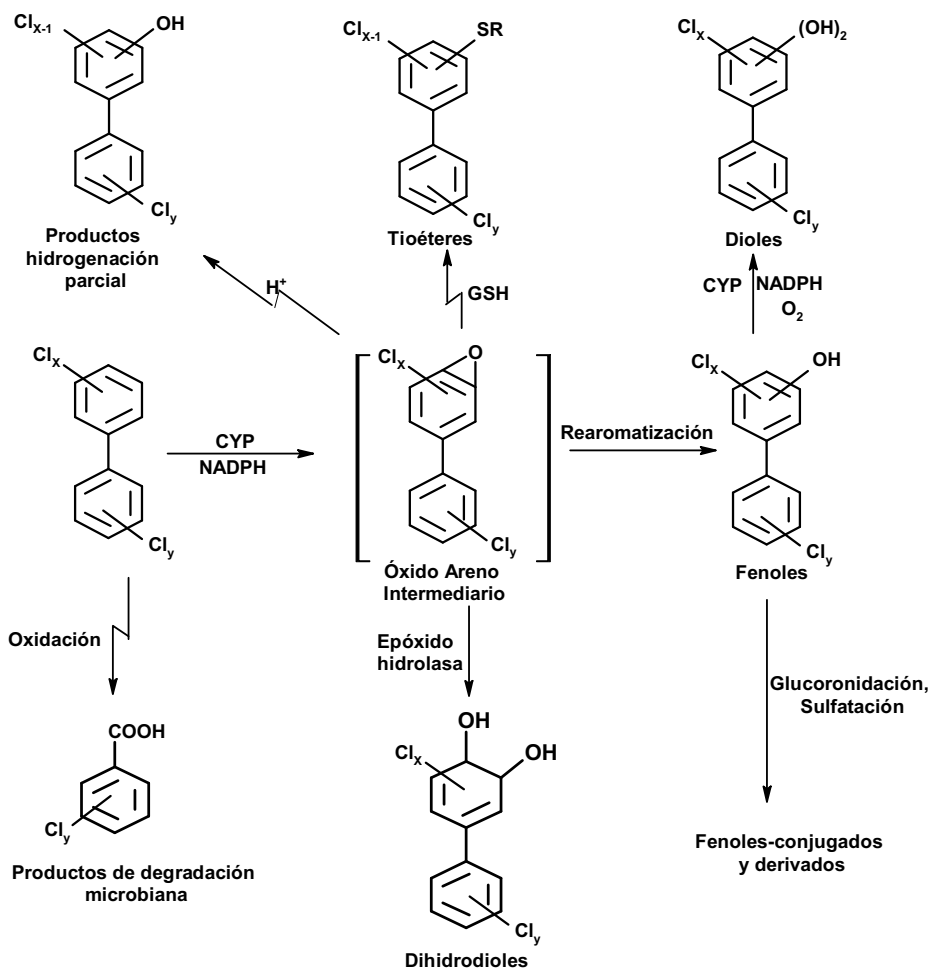


Figura 2. Diferentes rutas metabólicas de los bifeniilos policlorados (9).

Por lo anterior, la comprensión teórica del comportamiento de los diversos tipos de PCBs es crucial en el análisis de sus riesgos, consecuencias y posibles tratamientos de intoxicación. En esta parte es de gran importancia el uso de relaciones cuantitativas estructura actividad (QSAR). En los últimos años con la ayuda de las técnicas QSAR ha sido posible predecir las propiedades tanto físicas como químicas, además de caracterizar los efectos biológicos de diversos tipos de moléculas (13,14). La química ambiental ha utilizado esta metodología para investigar contaminantes que incluyen muchos congéneros con características estructurales similares. La utilización de herramientas estadísticas tales como el análisis de regresión múltiple (15), ha permitido relacionar simultáneamente la actividad biológica observada con muchas de las propiedades moleculares de los compuestos, pudiendo así determinar las características estructurales de relevancia potencial (16,17).

El presente estudio tuvo como objetivo desarrollar modelos estadísticos de predicción que relacionen las propiedades estructurales de PCBs con el comportamiento de sus tiempos de vida media observados en humanos.

## MÉTODOS

La metodología utilizada para este trabajo presentó cuatro etapas: Recolección de datos de tiempo de vida media, cálculo de los descriptores moleculares, análisis estadístico para la obtención del modelo y validación del mismo.

**Recolección de datos de tiempo de vida media.** Los períodos de vida media ( $t_{1/2}$ ) fueron recopilados a partir de los reportes realizados por Shirai y Kissel (10). Estos autores evaluaron y recalcularon los períodos de vida media estimados por los autores Brown *et al.*, 1989; Wolf *et al.*, 1992; Ryan *et al.*, 1993; los cuales utilizaron para

su investigación la misma matriz (suero sanguíneo) en condiciones experimentales similares (18,19,20) (Ver tabla 1).

**Tabla 1.** Períodos de vida media en años, recalculados por Shirai y Kissel, (1996), para diferentes PCBs. La nomenclatura es presentada de acuerdo con la IUPAC.

PCB	Nombre	Reportes de $t_{1/2}$ (años)		
		Brown	Wolf	Ryan
28	2,4,4'-Triclorobifenilo	1.4	4.8	
44	2,2',3,5'-Tetraclorobifenilo		1.6	
66	2,3',4,4'- Tetraclorobifenilo			1.8
72	2,3',5,5'- Tetraclorobifenilo		1.2	
74	2,4,4',5-Tetraclorobifenilo	3.2		
99	2,2',4,4',5- Pentaclorobifenilo	3.3		
105	2,3,3',4,4'- Pentaclorobifenilo	3.9		
118	2,3',4,4',5-Pentaclorobifenilo	5.8	9.6	1.1
138	2,2',3,4,4',5'- Hexaclorobifenilo	6.5	16.7	3.4
153	2,2',4,4',5,5'-Hexaclorobifenilo	12.4		3.9
156	2,3,3',4,4',.5- Hexaclorobifenilo			1.62
170	2,2',3,3',4,4',5-Heptaclorobifenilo			4.5
171	2,2',3,3',4,4',6- Heptaclorobifenilo		24	
180	2,2',3,4,4',5,5'- Heptaclorobifenilo		9.9	4.8

### Cálculo de los descriptores moleculares.

Diferentes parámetros moleculares fueron obtenidos para cada PCB, en particular descriptores de tipo electrónico y geométrico. En principio, las geometrías de las moléculas fueron generadas en el programa GaussView y por medio de la realización de un barrido del ángulo diedro entre los dos anillos fenilos, fue posible encontrar la conformación más estable en términos energéticos. Estas geometrías preliminares fueron optimizadas usando el método AM1 (21). Con los resultados obtenidos de la optimización anterior se realizaron una serie de cálculos de punto simple de la energía (single point) a nivel DFT (Density Functional Theory) con el método B3LYP/6-31G\*\* (22,23,24), con los cuales fueron generados un grupo de descriptores moleculares dentro de los cuales podemos mencionar cargas atómicas, momento dipolar y multipolares, energías de orbitales frontera y descriptores derivados tales como suavidad, dureza y electronegatividad total, entre otros. Los cálculos fueron realizados con el programa *Gaussian 94* (25).

**Análisis estadístico y obtención del modelo.** Los modelos estadísticos que relacionan la vida media de los PCBs con la estructura molecular fueron generados mediante técnicas estadísticas de correlación lineal múltiple. El modelo fue validado mediante la técnica de validación cruzada, la cual consiste inicialmente en excluir una molécula de la base de datos. Luego, con los datos restantes fue calculado un nuevo modelo, con el cual fue obtenido el tiempo de vida media de la molécula excluida al principio. De igual forma el proceso fue repetido para cada una de las moléculas de PCBs. El coeficiente de correlación obtenido entre los datos calculados para cada nuevo modelo y los datos experimentales es el  $R_{\text{cross-val}}$  (15,16). Un valor alto de  $R_{\text{cross-val}}$  indica que el modelo es robusto y no requiere de la presencia particular de un tipo de molécula.

## RESULTADOS

Para el caso de los PCBs, el concepto de coplanaridad indica la propiedad particular que tienen algunas moléculas de PCBs de orientar sus anillos fenilos en proximidad sobre un mismo plano. Cuando los anillos están ubicados en planos diferentes decimos que son no coplanares (26). Estos dos conceptos son de gran importancia en las estructuras de los PCBs y son evaluados realizando una búsqueda conformacional. El barrido del ángulo diedro formado entre los dos anillos fenílicos y constituidos por los átomos de carbono C2-C1-C1'-C2' (Ver Figura 1) para la optimización de la geometría molecular, señaló que el valor del ángulo diedro tiene dos tendencias energéticas diferentes para los PCBs (Ver Tabla 2). Para el primer grupo de PCBs (mono-*orto* sustituidos), el ángulo diedro osciló entre 119.24 y 122.0 grados (Ver Figura 3). Para el segundo grupo el ángulo diedro presentó valores entre 87.50 y 92.0 grados (Ver Figura 4), estando este conformado por PCBs poli-*orto* sustituidos, básicamente di-*orto*. Esta tendencia puede explicarse por el impedimento estérico asociado con los átomos de cloro en posiciones *orto* entre los dos anillos aromáticos. Es claro además, que la barrera energética entre los ángulos de mayor y el de menor energía conformacional es más elevada para los PCBs poli-*orto* clorados cuyo valor promedio es de 822.32 Kcal/mol, en comparación con los *mono-*

*orto* clorados que su valor promedio es de 31.77 Kcal/mol (Ver Tabla 3). De hecho, la presencia de múltiples átomos de cloro en la posición *orto* restringe de manera ostensible el movimiento rotacional a través del eje central del bifenilo, ex-

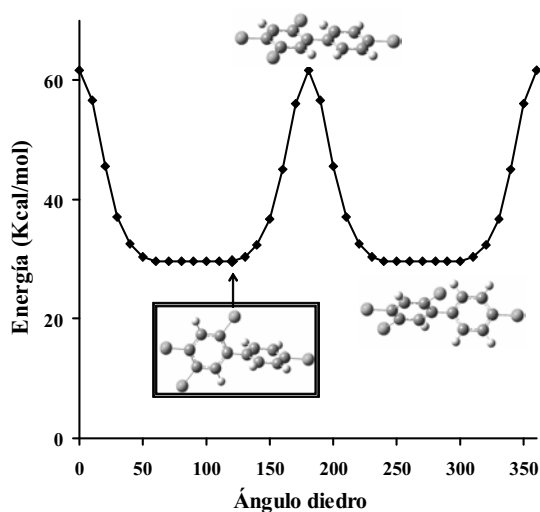
plicando de esta manera la alta barrera energética generada. Dada la rotación en ambos sentidos alrededor del eje bifenilo, los congéneros presentan dos puntos de mínima energía asociados con ángulos complementarios. Lo anterior aparece reflejado en las Figuras 3 y 4.

**Tabla 2.** Distribución del ángulo diedro de los congéneros modelados según el número de sustituciones *orto*.

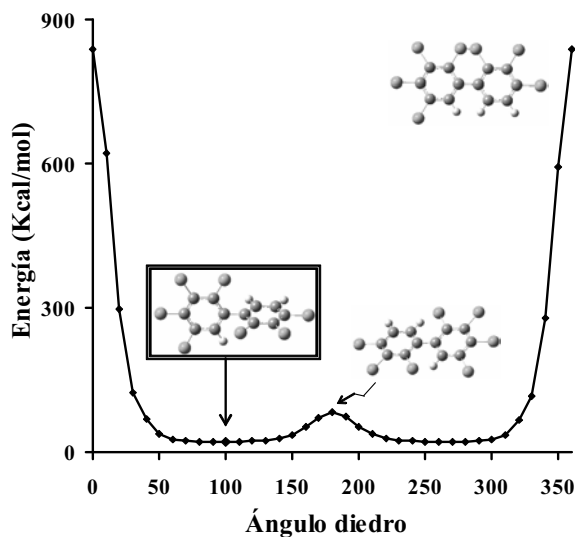
Congénero Poli <i>orto</i> sustituido	Sustituciones	Ángulo diedro	Congénero Mono <i>orto</i> sustituido	Sustituciones	Ángulo diedro
44	2,2',3,5'	88.401°	28	2,4,4'	122.135°
99	2,2',4,4',5	91.725°	66	2,3',4,4'	122.267°
138	2,2',3,4,4',5'	91.588°	72	2,3',5,5'	121.117°
153	2,2',4,4',5,5'	90.387°	74	2,4,4',5	121.968°
170	2,2',3,3',4,4',5	91.991°	105	2,3,3',4,4'	119.726°
171	2,2',3,3',4,4',6	90.666°	118	2,3',4,4',5	121.875°
180	2,2',3,4,4',5,5'	87.493°	156	2,3,3',4,4',5	119.239°

**Tabla 3.** Diferencias energéticas entre el ángulo diedro de mayor y el de menor energía conformacional de los congéneros modelados según el número de sustituciones *orto*.

Congénero Poli <i>orto</i> sustituido	Diferencias energéticas (Kcal/mol)	Congénero Mono <i>orto</i> sustituido	Diferencias energéticas (Kcal/mol)
180	817.356	28	31.990
44	819.672	72	31.670
99	819.979	74	32.059
171	845.300	66	31.651
170	815.794	105	31.670
153	819.402	118	31.708
138	818.762	156	31.701



**Figura 3.** Gráfica representativa de la búsqueda conformacional para el PCB 74.



**Figura 4.** Gráfica representativa de la búsqueda conformacional para el PCB 170.

A partir de los descriptores moleculares calculados sobre este grupo de compuestos en su estado conformacional más estable energéticamente, fue realizado un modelo estadístico de regresión lineal múltiple para asociar dichos parámetros con los valores de la mediana calculados para los datos de  $t_{1/2}$  presentados en la Tabla 1, estos últimos utilizados como variable dependiente. La mediana fue empleada con el objeto de minimizar la amplia dispersión presentada por los mismos (Ver Tabla 4). Fue posible encontrar un modelo capaz de correlacionar la mediana del  $t_{1/2}$  de PCBs reportada para los tres autores y sus parámetros moleculares (Ver Tabla 4).

**Tabla 4.** Modelo de predicción de los períodos de vida media ( $t_{1/2}$ ) de PCBs utilizando la mediana del  $t_{1/2}$  obtenida para los datos de Brown, Wolff y Ryan.

Modelo de los 3 autores: Brown, Wolff y Ryan		
Ecuación (n=14)	Variable dependiente: $1/t_{1/2}$	
	Termino independiente: -2.456	
	Coefficientes	Descriptores
	1: -1.221	$\Sigma QCI$
	2: -8.739	$\Sigma QC$ -meta
R <sup>2</sup>	0.71	
R	0.84	
R <sub>cross-val</sub>	0.77	
P	0.0012	

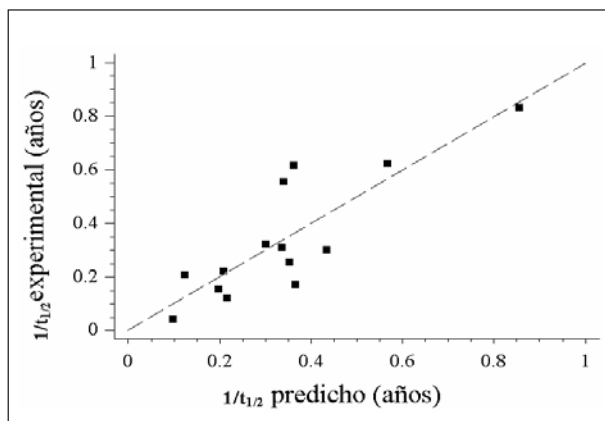
El modelo de la Tabla 4 muestra un valor  $R^2$  de 0.71, lo cual indica la existencia de una asociación lineal significativa entre las variables, permitiendo que el modelo explique el 71.0% de la variabilidad de los datos. En virtud de que el valor del coeficiente de correlación de la validación ( $R_{\text{cross-val}}$ ) es similar al coeficiente de correlación encontrado en el modelo (R), entonces, es plausible afirmar que la capacidad predictiva de la ecuación de regresión es robusta, es decir, no depende de un número reducido de datos en particular.

Podemos observar que la tendencia que muestran los valores encontrados en el modelo nos lleva a predecir que en la mayoría de los casos, un aumento en el valor de la sumatoria de cargas atómicas sobre los átomos de cloro conlleva a mayor período de vida media (Ver Tabla 5).

**Tabla 5.** Descriptores de sumatoria de las cargas atómicas (Cargas de Mullikan) sobre los átomos de cloro (unidades atómicas), ( $\Sigma QCI$ ) y sumatoria de las cargas atómicas sobre los átomos de carbono en posición meta ( $\Sigma QC$ -meta) de los PCBs calculados a nivel B3LYP/6-31G\*\* y las medianas de los tiempos de vida media reportados por Wolff et al. (1992), Ryan et al. (1993) y Brown et al. (1989).

PCBs	Estructura	QCI	QC-meta	Mediana de $t_{1/2}$ (años)
28	2,4,4'-Triclorobifenilo	0.030	-0.320	3.1
44	2,2',3,5'-Tetraclorobifenilo	0.061	-0.354	1.6
66	2,3',4,4'-Tetraclorobifenilo	0.097	-0.333	1.8
72	2,3',5,5'-Tetraclorobifenilo	0.058	-0.387	1.2
74	2,4,4',5'-Tetraclorobifenilo	0.104	-0.334	3.2
99	2,2',3',4',5'-Pentaclorobifenilo	0.191	-0.357	3.3
105	2,3,3',4,4'-Pentaclorobifenilo	0.219	-0.352	3.9
118	2,3',4,4',5'-Pentaclorobifenilo	0.177	-0.347	5.8
138	2,2',3,4,4',5'-Hexaclorobifenilo	0.278	-0.342	6.5
153	2,2',4,4',5,5'-Hexaclorobifenilo	0.237	-0.339	8.15
156	2,3,3',4,4',5'-Hexaclorobifenilo	0.313	-0.366	1.62
170	2,2',3,3',4,4',5'-Heptaclorobifenilo	0.419	-0.363	4.5
171	2,2',3,3',4,4',6'-Heptaclorobifenilo	0.396	-0.348	24
180	2,2',3,4,4',5,5'-Heptaclorobifenilo	0.328	-0.341	4.8

La gráfica de correlación de  $1/t_{1/2}$  experimental versus  $1/t_{1/2}$  predicho para el modelo es mostrada en la Figura 5, donde puede observarse la buena correlación lineal que existe entre los datos experimentales y los predichos de manera teórica.

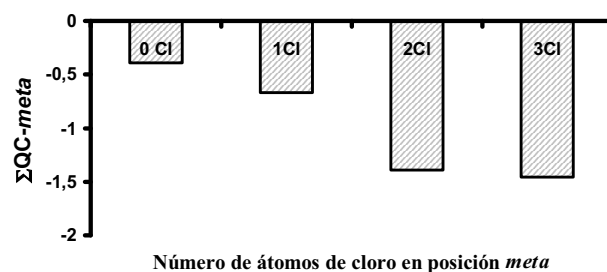


**Figura 5.** Valores observados y predichos para el período de vida media ( $t_{1/2}$ ) de PCBs, a partir de un análisis de regresión múltiple.

La presencia de los átomos de cloro enlazados con los átomos de carbonos  $sp^2$  (aromáticos), produce impedimento estérico debido al radio atómico que presentan los átomos de cloro, lo cual sumado a la posible inactivación del anillo aromático, puede en parte explicar la resistencia a la oxidación de los PCBs. Este comportamiento químico tiene como resultado que el metabolismo de estos sea más lento, trayendo como consecuencia un mayor período de vida media. Por otra parte, resulta obvio que a mayor número de átomos de cloro, más elevado es el valor de la sumatoria de cargas de los átomos de cloro en la molécula (Ver Tabla 5), por lo tanto el período de vida media también se incrementará, lo cual concuerda con lo publicado por Safe (1984), el cual indica que para las moléculas de PCBs, el período de vida media está directamente relacionado con el grado de cloración de los mismos. No obstante, ha sido infructuoso explicar el comportamiento del período de vida media para congéneros con igual grado de cloración. La ventaja del descriptor  $\Sigma QCl$  sobre el número de átomos de cloro es que el primero puede explicar de manera satisfactoria el comportamiento del  $t_{1/2}$  para moléculas con igual grado de cloración.

Los cálculos computacionales mostraron que las cargas atómicas sobre los átomos de carbono son negativas y las de los átomos de cloro positivas. Este comportamiento es atribuido a la excepcional capacidad de los halógenos de atraer electrones por medio del efecto inductivo y de liberarlos por efecto de resonancia (27). Para un halógeno en general, estos efectos están equilibrados observándose que

ambos operan. El otro descriptor resultante del modelo de predicción es la sumatoria de las cargas atómicas sobre los átomos de carbono en posición *meta* ( $\Sigma QC-meta$ ). Teniendo presente que el metabolismo de los PCBs comienza con la producción de epoxi-PCB en las posiciones *meta-para* de los bifenilos (Ver Figura 2), desde un punto de vista electrostático puede observarse que el  $t_{1/2}$  depende indirectamente de la ocupación de las posiciones *meta-para* por átomos de cloro, ya que cuando estas posiciones están sustituidas, la carga de los átomos de carbono en estas posiciones son más negativas como aparece ilustrado en la Figuras 6. Además, el oxígeno de la especie reactiva de oxígeno (ROS) unida al grupo HEM de las isoenzimas citocromo P450 (CYPs) que se enlazarán a la molécula de bifenilo, también está cargado negativamente, entonces aparece una repulsión electrostática que impide la formación del enlace oxígeno-PCB. Esta situación puede ser descrita por la sumatoria de las cargas de los carbonos *meta-para*, tal como fue discutido en una sección previa. Desde un punto de vista estérico, la ocupación en las posiciones *meta-para* de los bifenilos también inhibe la oxidación de los PCBs. Todo lo anterior sugiere la preferencia a la oxidación por la posición *meta* de los bifenilos, lo cual puede ser descrito por el descriptor  $\Sigma QC-meta$ .



**Figura 6.** Variación de las cargas de los carbonos sustituidos en posición *meta* ( $\Sigma QC-meta$ ) calculado con el método B3LYP/6-31G\*\*, con el número de átomos de cloro (#Cl) en dicha posición.

En este punto es claro que la distribución de los átomos de cloro en las moléculas de PCBs determina la variación de las cargas de los carbonos y por ende el período de vida media entre congéneros con el mismo grado de cloración. Esto concuerda con lo propuesto por Brown (1998), Brlakoglu y Walker (1989) y Loutamo (1991), quienes plantean que la velocidad de eliminación de los PCBs disminuye cuando las posiciones *para* o

*meta* están ocupadas, debido a que para ser metabolizados es necesaria la formación de un epóxido en las posiciones *meta-para* (28,29,30).

La selección de descriptores moleculares es de gran importancia en cualquier estudio QSAR. Estos deben ser consistentes y reproducibles (31,32,33). Dado que los datos de  $t_{1/2}$  utilizados para obtener el modelo predictivo por regresión fueron muy discretos, un análisis discriminante fue desarrollado para clasificar los PCBs de acuerdo con los descriptores  $\Sigma QC$ -*meta* y  $\Sigma QCl$ , utilizados en el modelo anterior. Los resultados son presentados en la Tabla 6. Los 14 PCBs fueron clasificados en dos grupos: El primero incluye aquellos congéneros que presentan valor del período de vida media inferior a 1.6 años (PCBs 44, 66 y 72) y el segundo grupo posee aquellos PCBs de vida media superior a 1.6 años (PCBs 28, 74, 99, 105, 118, 138, 153, 156, 170, 171 y 180).

**Tabla 6.** Análisis discriminante para el tiempo de vida media de PCBs

Función discriminante: F = 26.1651 + 9.719* $\Sigma QCl$ + 80.787* $\Sigma QC$ - <i>meta</i>				
Casos correctamente clasificados: 100%				
Validación cruzada: Casos correctamente clasificados 92.9%				
Eigenvalor	Correlación Canónica	Wilk's Lambda	DF	P-Valor
1.987	0.816	0.334	2	0.002
Coeficientes estandarizados:				
$\Sigma QCl$ 1.1219				
$\Sigma QC$ - <i>meta</i> 1.1647				

El grupo de PCBs presentes en el primer grupo presenta una similitud estructural: no presenta sustitución en los carbonos con posición *para*, contrario a lo que ocurre con los PCBs en el grupo 2 que si presenta sustitución en estos carbonos.

El coeficiente de correlación entre los descriptores presentes en la función discriminante para el tiempo de vida media de las moléculas de PCBs fue de 0.618, lo cual indica que no hay una alta colinealidad entre los descriptores usados para obtener el modelo. Como es mostrado en la tabla 6, el valor propio de la función discriminante es significativo (0.002) y de acuerdo con el coeficiente de correlación canónica, la función tiene una buena capacidad de determinar las diferencias de grupos. El valor de Wilk's Lambda (0.334) indica

que sólo una tercera parte de la varianza no es explicada por la diferencia de los grupos. Los datos de los coeficientes estandarizados sugieren que el descriptor  $\Sigma QC$ -*meta* es el más importante para clasificar a los PCBs en dos grupos según su  $t_{1/2}$ , lo cual nos confirma que efectivamente el modelo de regresión expresado en la ecuación de la Tabla 6 es un buen modelo de predicción.

## CONCLUSIONES

El ángulo diedro entre los anillos aromáticos de los PCBs está determinado por el número de átomos de cloro e hidrógeno presentes en las posiciones orto de la molécula de PCB.

El período de vida media de bifenilos policlorados depende ampliamente de varias propiedades electrónicas tales como la sumatoria de las cargas de átomos de cloro y la sumatoria de las cargas de los átomos de carbono en posiciones *meta*.

Las diferencias metabólicas cuantitativas entre bifenilos con igual número de cloros pueden ser evidenciadas a partir del descriptor sumatoria de las cargas de estos átomos.

La velocidad de acumulación/eliminación de los PCBs también depende de las sustituciones por átomos de cloro presentes en las posiciones *meta*, tales ocupaciones están descritas por la sumatoria de las cargas de los átomos de carbono en esta posición. Además, a partir de los resultados arrojados del análisis discriminante, es posible concluir que las sustituciones en las posiciones *para* también regulan la variación del tiempo de vida media de los PCBs.

En síntesis, el comportamiento del período vida media de los PCBs depende tanto de factores electrónicos como estéricos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a COLCIENCIAS y a la Universidad de Cartagena la financiación de los proyectos: "Modelación del acoplamiento de ligandos organoclorados a la fosfolipasa A2, Código: 1107-05-13692" y "Diseño de moléculas con posible actividad contra el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), Código: 1107-05-14663". Isaura Ospino e Isaías Lans pertenecen al Programa de Jóvenes Investigadores de Colciencias. 2005.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kimbrough, R.D. (1995) Polychlorinated biphenyls and human health: an update. *Crit. Rev. Toxicol.* 25: 133-163.
- Harroon, B., Chana A., Concejero M.A. Detrutos M., y Gonzales M.J. (2002) Studies on aromatic compounds, remarkable difference in the molecular electrostatic potential and dipole moment of toxic and non-toxic polychlorinated biphenyls. *Memorias de Dioxin 2002 Barcelona. 22nd International symposium on halogenated environmental organic pollutants and POPs.* 59: 143-146.
- Olivero, J. (1999) Tesis Doctoral. Activation of phospholipasa A2 by polychlorinated biphenyls (PCBs) and other chlorinated compounds. Institute for Environmental Toxicology. Michigan State University.
- Letcher, R. J, Klasson-Wehler E, y Bergman Å. (2000). Methyl sulfone and hydroxylated metabolites of polychlorinated biphenyls. In Pasivirta J, (Ed). *New types of persistent halogenated compounds*, Springer-Verlag, Berlin, Germany, pp 317-359.
- Koga N, Shinyama A, Ishida C, Hanioka N, y Yoshimura H. (1992) A new metabolite of 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl in rat feces. *Chem. Pharm. Bull.* 40: 3338-3339.
- Kaminsky, L.S., Kennedy M.W., Adams S.M. (1981) Metabolism of dichlorobiphenyls by highly purified isozymes of rat liver cytochrome P-450. *Biochemistry.* 20: 7379-7384.
- Ariyoshi, N., Koga N., Yoshimura H., y Oguri K. (1997) Metabolism of 2,4,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl (PCB153) in Guinea Pig. *Xenobiotica.* 27: 973-983.
- Bakke, J.E., Bergman Å. y Larsen G.L. (1982) Metabolism of 2,4',5-trichlorobiphenyl by the mercapturic acid pathway. *Science.* 217: 645-647.
- Safe, S. (1984) Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs): biochemistry, toxicology and mechanism of action, *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 13: 319-395.
- Shirai, S.H. y Kissel, J.C. (1995) Uncertainty in half-lives of PCBs in human: impact in exposure assessment. *The Sci. Total Environ.* 187: 199-210.
- Phillips, D., Smith A., Burse V., Steele G., Needham L., y Hannan H. (1989) Half-lives of polychlorinated biphenyls in occupationally exposed workers. *Arch. Environ. Health.* 44: 351-354.
- Chen, P.H., Wong C.K., Lu C.M., y Chen C.J. (1982) Comparative rates of elimination of some individual polychlorinated biphenyls from the blood of PCB-poisoned patients in Taiwan. *Chem. Toxicol.* 20: 417-425.
- Olivero, J., Vivas R., Londoño L., Johnson B., Y Kanan K (2004) Discriminant analysis for activation of the aryl hydrocarbon receptor by polychlorinated naphthalene. *THEOCHEM.* 678: 157-161.
- Johnson, B., Londoño L., y Olivero J. (2003) Molecular parameters responsible for the melting point of 1,2,3-diazaborine compounds. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 43: 1513-1519.
- Millar, J.N. y Miller J.C. (2002) Estadística y quimiometría para química analítica. (Ed) PrenticeHall España, 4º ed pp. 65-80.
- Hermens, J. QSAR in environmental sciences and drug design. (1991) *The Sci. Total Environ.* 109/110: 1-7.
- Nirmalakhandan, N. y Speece R.E. (1988) Structure-activity relationships. *Environ. Sci. Technol.* 22: 606-615.
- Brown, J.F., Lawton R.W., Ross M.R., Feingold J., Warner, R.E., y Hamilton S.B. (1989) Persistence of PCBs congeners in capacitor workers and yusho patients. *Chemosphere.* 19: 829-834.
- Wolf, M.S., Alf Fischben y Irving J., Selikoff. (1992) Changes in PCBs serum concentration among capacitor manufacturing workers. *Environ. Res.* 59: 202-216.
- Ryan, J.J., Levesque D., Panopio L., Sun W., Masuda Y., y Kuroki H. (1993) Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) from human blood in the yusho and yu-cheng rice oil poisoning. *Environ. Contam. Toxicol.* 24: 504-512.
- Dewar, M., Zebisch E.G., Healy E.F y Stewart J. (1985) AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* 107: 3903-3909.
- Becke, A.d. (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 98: 5648-5652.
- Gordon, M.S., Binkley J.S., Pople J.A., Pietro W.J., y Hehre W.J. (1982) "Self-consistent molecular-orbital methods. 22: small split-valence basis sets for second-row elements. *J. Amer. Chem. Soc.* 104: 2797
- Binkley, J.S., Pople J.A., y Hehre W.J. (1980) "Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for first-Row Elements., *J. Amer. Chem. Soc.* 102: 939.
- Gaussian 94. Frisch, M.J., G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J.R. Cheeseman, T. A. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C.Y. Peng, P.Y. Ayala, Jr., W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.
- Boon, J. P., Reijnders, P., Dols, J., Wensvoort, P., y Hillebrand, T. M. (1987) The Kinetics of Individual Polychlorinated Biphenyls Congeners in Female Harbour Seals (*Phoca Vitulina*), With Evidence for Structure-Related Metabolism. *Biomedical.* 87: 300-322.
- Morrison, R.T., Boyd, R.N. (1998) *Química organica.* (Ed) Addison Wesley Longman. 5º ed pp 515.
- Brown, A.P., Olivero, J., Holdan W.I. y Gancey, P.H. (1998) Neutrophil activation by polychlorinated biphenyls: structure-activity relationship. *Toxic. Sci.* 46: 308-316.
- Borlakoglu, J.T. y Walker C.H. (1989) Comparative aspects of congener specific pcb metabolism. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 14: 127-131.
- Loutamo, M., Jarvisalo J., y Aitto A. (1991) Assessment of exposure to polychlorinated biphenyls: Analysis of selected isomers in blood and adipose tissue. *Environ. Research.* 54: 121-134.
- Andersson, P., Haglund P., Rappe C., y Tysklind M. (1996) Ultraviolet Adsorption Characteristics and Calculated Semi-empirical Parameters as Chemical Descriptors in Multivariate Modeling of Polychlorinated Biphenyls. *Chemometrics.* 10: 171-185.
- Olivero, J., Gracia T., Payares P., Vivas R., Díaz D., Daza E., y Geerlings P. (1997) Molecular structure and chromatographic retention behavior of the components of ylang-ylang oil. *J. Pharm. Sci.* 86: 625-630.
- Winkler, D.A. (2002) The Role of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Biomolecular Discovery. *Brief.Bioinf.* 3: 73-86.
- Bühler, F., Schmid P, y Schlatter Ch. (1988) Kinetics of PCBs elimination in man. *Chemosphere.* 9 : 1717-1726.

*Fecha de Recibo: Octubre 01 de 2004*  
*Fecha de Aceptación: Febrero 10 de 2005*