

TEMA 3.- Receptores: Interacción Fármaco-Receptor

Dianas biológicas. Receptores. Tipos de receptores. Optimización del prototipo. Modalidades de modificación molecular.

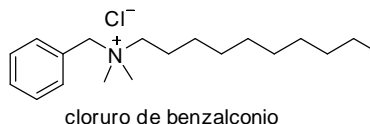
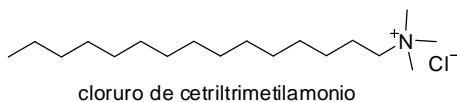
1. Dianas biológicas

El estudio del mecanismo de acción de los fármacos requiere el conocimiento de los procesos químicos que tienen lugar a escala molecular entre el fármaco y su diana biológica, que en contexto amplio, puede definirse como el lugar del organismo en el que el fármaco ejerce su acción. Si bien el lugar de acción de los fármacos puede ser muy diverso, no les tanto la naturaleza química de la diana biológica en las que se generan las respuestas biológicas a las que el fármaco debe su utilidad terapéutica. En general, las principales dianas biológicas conocidas pertenecen a tres tipos de biomoléculas: lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

2. Receptores. Tipos de receptores

Lípidos

Los lípidos cumplen principalmente tres tareas en los organismos vivos: actúan como reservas energéticas (en forma de triglicéridos), tienen función estructural (fosfolípidos de las bicapas de las membranas celulares) y se comportan como mensajeros químicos reguladores (esteroides). Las dianas biológicas asociadas a los lípidos están relacionadas con la acción sobre la membrana celular. El número de fármacos que actúan directamente sobre los lípidos de membrana es relativamente pequeño, y en general, dan a una alteración de las propiedades fisicoquímicas de la misma. Muchos antisépticos y algunos antibióticos actúan de acuerdo con un mecanismo de este tipo. Entre los primeros, se emplean diversos detergentes, tanto iónicos como catiónicos, cuyo carácter tensioactivo es responsable de la muerte de la célula bacteriana por lisis. El cloruro de cetiltrimetilamonio y el cloruro de benzalconio son ejemplos típicos.

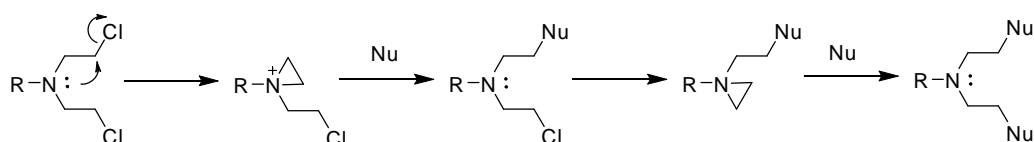


Ácidos Nucleicos

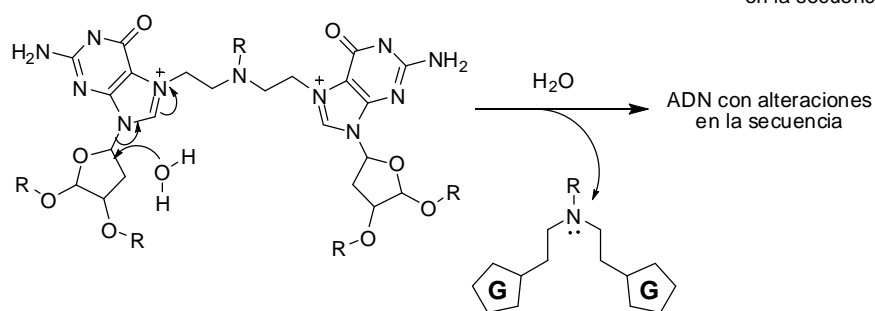
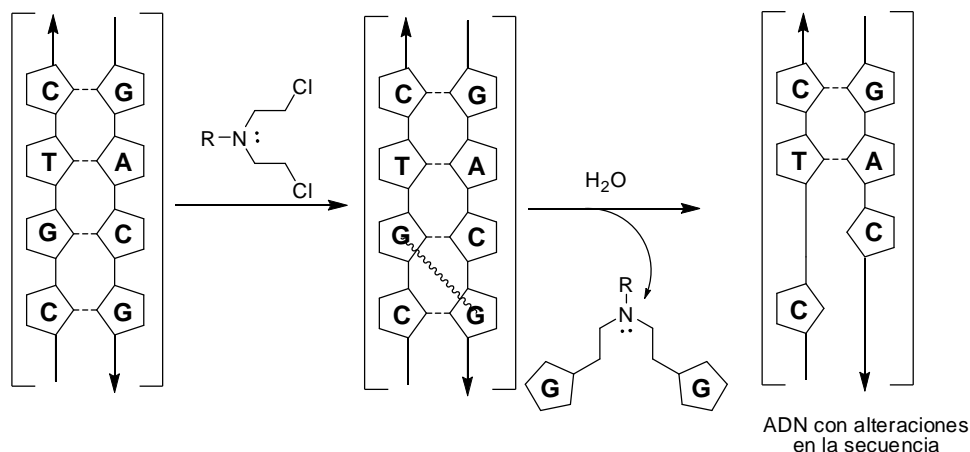
Los ácidos nucleicos son macromoléculas poliméricas formados por la unión de nucleótidos y forman las moléculas de ADN y ARN. Algunos fármacos ejercen su acción sobre los ácidos nucleicos por alteración de los procesos de replicación, transcripción o traducción, dando lugar, en última instancia, a la muerte celular. En

consecuencia, este grupo de fármacos se emplea fundamentalmente como antineoplásicos, antibacterianos y antivíricos.

A escala molecular, la mayoría de fármacos que actúan sobre los ácidos nucleicos dan a lugar a la alteración de su estructura secundaria que en el caso del ADN se traduce en la intercalación de los pares de bases, seguida de alquilación e hidrólisis o bien mediante el corte de cadenas. En cuanto a las β -haloalquilaminas (mostazas nitrogenadas)¹ antineoplásicas deben su utilidad a la alteración de la secuencia del ADN como resultado de la formación de enlaces covalentes cruzados en ciertos pares de bases y posterior hidrólisis de las sales de amonio originadas.



El resultado final es la pérdida de ciertas bases nitrogenadas, lo que interrumpe la secuencia de ADN produciendo una duplicación errónea, que llevará en último término a la síntesis de proteínas no funcionales.



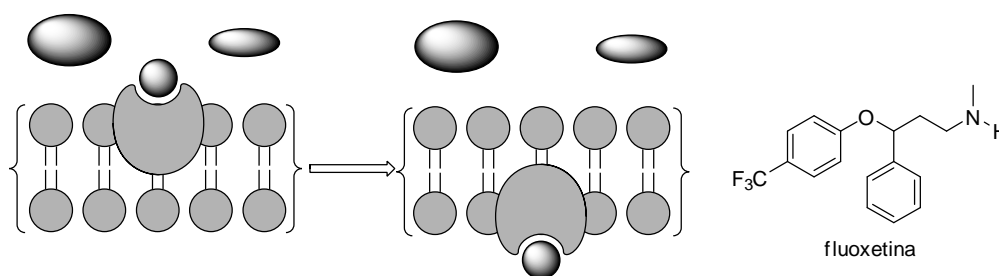
Proteínas

Las proteínas constituyen una amplia familia de macromoléculas fundamentales en la estructura y funcionamiento de la célula. Se puede clasificar las proteínas según su función celular: enzimas, receptores, proteínas transportadoras y proteínas

¹ Las mostazas (tanto sulfurada, gas mostaza, como nitrogenadas) fueron utilizadas como agentes químicos militares en la primera guerra mundial.

estructurales. Todas estas proteínas son susceptibles de convertirse diana biológica para un fármaco.

Las proteínas transportadoras están presentes en las membranas celulares y actúan como canales por donde entran las moléculas que nosotros tomamos con la dieta y que son transformados en moléculas más complejas como proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos en las células. Las proteínas transportadoras permiten el paso de moléculas polares a través de la membrana hidrofóbica. Cuando una molécula polar, como un aminoácido, se aproxima a la membrana es capturada por la proteína transportadora en una *bolsa* polar que le permite el movimiento de un lado al otro de la membrana. No todas las proteínas transportadoras son iguales y algunas son específicas para determinadas sustancias que deben atravesar la membrana. Estas transportadoras poseen sitios de reconocimiento que permite la unión sólo de ciertas moléculas. Sin embargo, algunos fármacos pueden engañar a estas proteínas permitiendo su paso al interior de la célula. Este es uno de los mecanismos de introducir moléculas muy polares dentro de células a través de la membrana celular. En otros casos, la unión fármaco con la proteína es tan fuerte que la bloquean cerrando ese canal de entrada, es decir, actúa como *inhibidor* de su actividad. Fármacos como la cocaína actúan de esta forma, impidiendo la entrada del neurotransmisor noradrenalina en las células nerviosas. Este resultado en un incremento de noradrenalina en los nervios sinápticos. El antidepresivo fluoxetina (Prozac) es un inhibidor selectivo de la proteína transportadora responsable del paso del neurotransmisor serotonina.

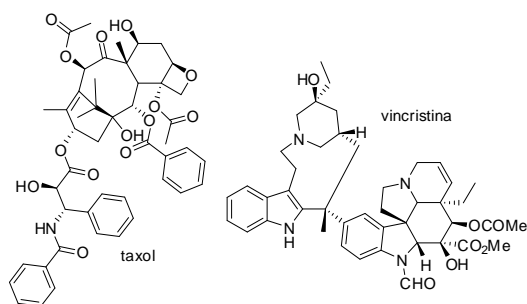


Las proteínas estructurales normalmente no son dianas biológicas de fármacos. Sin embargo, la proteína tubulina es una excepción. La tubulina polimeriza formando pequeños tubos llamados microtúbulos en la célula citoplasmática. Estos microtúbulos tienen varias funciones en las células incluyendo el mantenimiento de la forma (citoesqueleto), exocitosis² y el movimiento celular. Los fármacos que se unen a la tubulina causan una depolimerización de los microtúbulos alterando su funcionamiento en la célula.

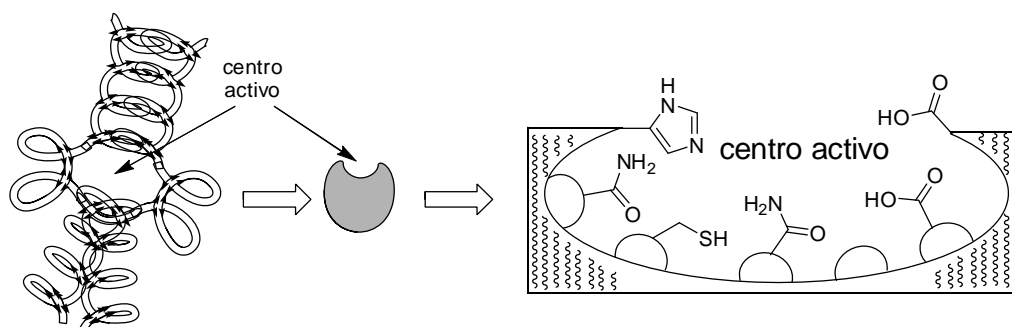
La tubulina juega un papel crucial en la división celular. Cuando una célula se divide, su microtúbulos se depolimerizan para formar el huso del que emigran, a cada nueva células, los cromosomas. Ciertos fármacos anticáncer actúan uniéndose a la tubulina deteniendo el ciclo depolimerización/repolimerización e inhibiendo así la mitosis y el crecimiento del tumor. Entre ellos destacan el taxol y la vincristina³.

² La exocitosis, o secreción celular, es el proceso celular por el cual las vesículas situadas en el citoplasma se fusionan con la membrana citoplasmática y liberan su contenido.

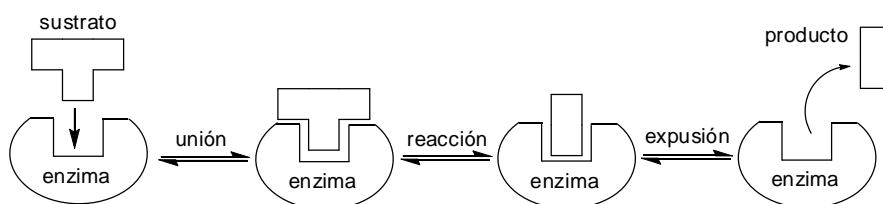
³ La vincristina o leurocristina, es un alcaloide de la planta vincapervinca. Es utilizado en el tratamiento de la leucemia agua en forma de sulfato de vincristina.



Las enzimas son los catalizadores de los seres vivos. Sin ellos, las reacciones químicas en las células serían demasiado lentas para ser útiles y la vida no se hubiera dado o sería totalmente distinta a la actual. A escala molecular, son diversos los mecanismos por los que un catalizador es capaz de disminuir la energía de activación de una reacción química. Entre ellos, cabe destacar su capacidad para proporcionar un entorno adecuado (el *centro activo*) para que la reacción química tenga lugar. Para ello, participan en el acercamiento y orientación de los reactivos de modo que se pueda alcanzar más fácilmente (con menor gasto energético o energía de activación) el estado de transición del proceso. En ocasiones contribuyen a debilitar ciertos enlaces de los reactivos o bien participan en el mecanismo del proceso por formación de nuevos enlaces transitorios entre el sustrato y la enzima.



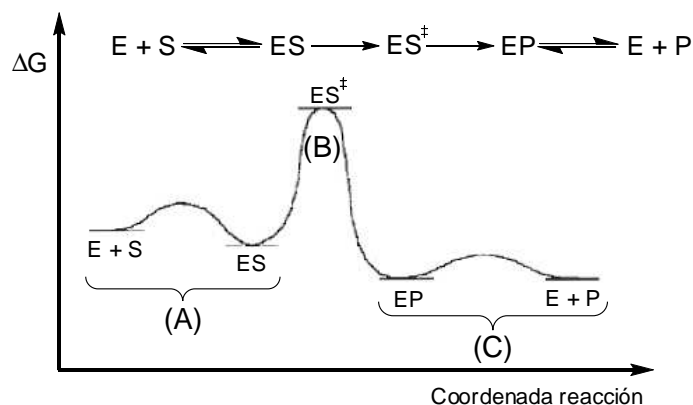
Los procesos enzimáticos son reversibles, es decir, las enzimas pueden catalizar tanto la reacción directa como la inversa, alcanzándose un equilibrio cuya posición será independiente del camino seguido.



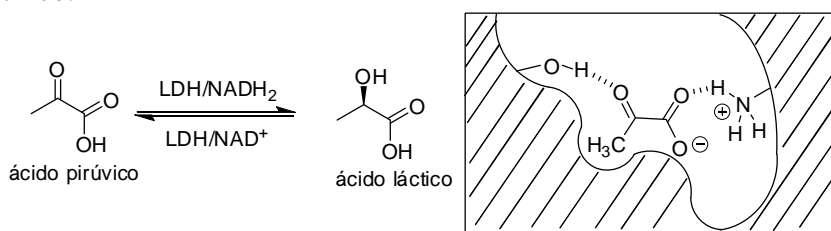
La naturaleza de los mecanismos enzimáticos es inherente a las características estructurales de las propias enzimas. Así, por tratarse de proteínas, su estructura terciaria determina la naturaleza tridimensional del centro activo y explica la especificidad respecto al sustrato que se observa en la mayoría de ellos. Por otra parte, en el centro activo se encontrarán diversos aminoácidos cuyos restos funcionales serán determinantes para el establecimiento de interacciones con los reactivos, bien de tipo enlazante (consistentes en el anclaje y la orientación adecuada del sustrato) o bien de

tipo catalítico, por las que ciertos restos de aminoácidos pueden participar en el mecanismo de la reacción.

Los fármacos interactúan con las enzimas principalmente inhibiendo el proceso enzimático compitiendo con el ligando endógeno por el centro activo. El diseño de inhibidores enzimáticos representa una de las estrategias de diseño de fármacos más actuales. Una prueba de ello es que prácticamente la tercera parte de los cincuenta fármacos más vendidos en el mundo en la actualidad son inhibidores enzimáticos. El proceso cinético más simple para una reacción enzimática puede plantearse de acuerdo con la ecuación, cuyo perfil de reacción se indica en la siguiente figura.



La unión de la enzima con el sustrato forma el complejo ES cuya fortaleza depende de las interacciones entre enzima-sustrato. Estas pueden ser interacciones iónicas, dipolo-dipolo (incluido enlaces de hidrógeno), dipolo-dipolo inducido e interacciones apolares. Un ejemplo lo representa la enzima lactato deshidrogenasa⁴ que cataliza la reducción del ácido pirúvico a ácido láctico junto con la coenzima NADH (nicotinamide adenine dinucleotide) en el metabolismo anaeróbico de la glucosa (glucólisis).⁵ Si observamos la estructura del ácido pirúvico podemos proponer tres modos de interacción: iónico a partir del carboxilato, enlace de hidrógeno con el oxígeno cetónico y apolar mediante el residuo metílico.



⁴ La lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.27) es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, pero su presencia es mayor en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones. En el músculo esquelético se da preferentemente la reacción enzimática a la derecha especialmente durante el ejercicio físico intenso, en el hígado y el músculo cardiaco (metabolismo oxidativo), el lactato procedente del músculo esquelético se reoxida a piruvato para su utilización por la gluconeogénesis y por el ciclo de Krebs.

⁵ Existe la extendida idea de que las agujetas que aparecen tras un ejercicio intenso, son debidas a cristalización del ácido láctico. Sin embargo, la teoría más consensuada en medicina indica que son sintomatología asociada a microroturas de fibras que desaparecen con reposo entre dos y tres días después de la lesión.

La orientación correcta de estas interacciones en el espacio obligan a requerimientos específicos tridimensionales en el ligando para que la unión enzima-sustrato sea máxima y que se transmitirán a los productos finales. Así diferentes estereoisómeros de un ligando pueden dar uniones de diferente intensidad o uniones inespecíficas.

De acuerdo con la cinética del proceso de unión enzima-sustrato, pueden distinguirse tres aproximaciones para el diseño de inhibidores enzimáticos:

a) *Análogos del sustrato*: Dado que el sustrato de la reacción es la primera especie implicada en la interacción con la enzima, el diseño de análogos estructurales del sustrato como inhibidores enzimáticos potenciales representa una de las aproximaciones más clásicas. No obstante, una limitación inherente a este concepto es que no suelen tenerse en cuenta los posibles cambios conformacionales del sustrato en su interacción con el centro activo de la enzima, lo que puede conducir al diseño de análogos de escasa afinidad.

b) *Análogos del producto final*: Se rige por principios semejantes a los indicados en el apartado anterior y presenta las mismas limitaciones.

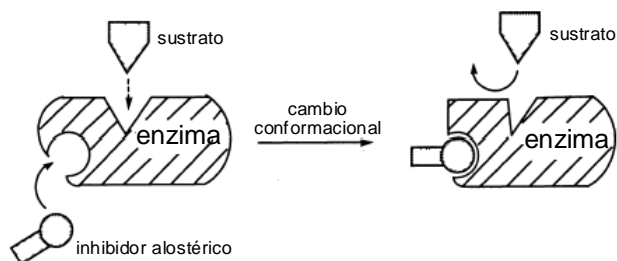
c) *Análogos del estado de transición*: Es la aproximación más eficaz ya que representa el estado de mayor afinidad entre la enzima y el sustrato. La dificultad asociada al diseño de este tipo de inhibidores es que se requiere un conocimiento exacto del mecanismo de la reacción a inhibir así como de la geometría y la naturaleza estérica y electrónica del estado de transición del proceso.

Los inhibidores enzimáticos pueden clasificarse según distintos criterios. En función de la estabilidad de su unión con la enzima se clasifican en reversibles e irreversibles, mientras que según sea su relación con el sustrato natural de la reacción se clasifican en competitivos y no-competitivos.

Los inhibidores reversibles como su nombre indica, dan lugar a una inhibición temporal de la enzima. En general, ello se consigue por formación de enlaces no covalentes con la enzima, pudiendo establecerse dos categorías de inhibidores:

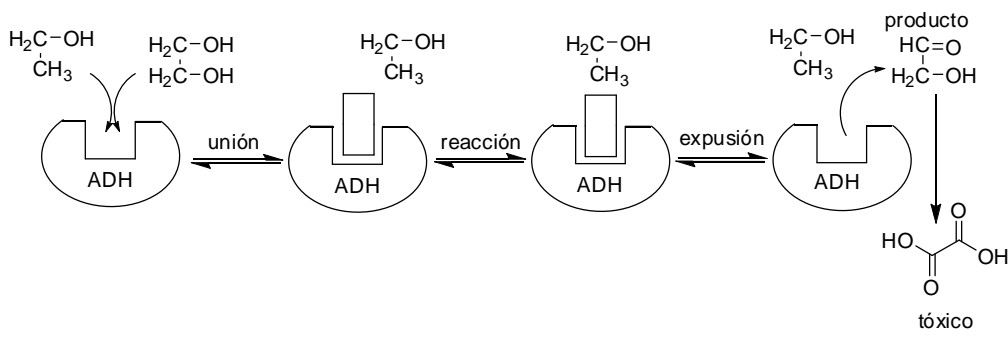
a) *Competitivos*: compiten directamente con el sustrato por el centro activo de la enzima.

b) *No competitivos*: el sustrato y el inhibidor tienen centros de unión distintos con la enzima, por lo que no se establece competencia con el centro activo (inhibición alostérica). No obstante, cuando se da la unión con el inhibidor se produce un cambio conformacional en la enzima que modifica a su vez el sitio de unión del ligando endógeno.

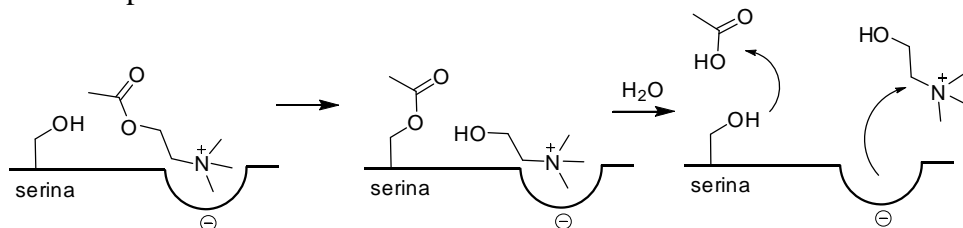


Los inhibidores competitivos pueden ser en general desplazados mediante un incremento del nivel del sustrato endógeno. Este hecho se usa en el tratamiento de envenenamiento accidental con anticongelante. El principal constituyente del anticongelante es el etilenglicol el cual es oxidado por una serie de enzimas a ácido oxálico, tóxico en el organismo. El primer paso en la oxidación del etilenglicol se

realiza por la enzima alcohol deshidrogenasa.⁶ El etilenglicol actúa como sustrato que inhibe la acción del sustrato endógeno, el etanol. Si aumentamos la cantidad de alcohol favorecemos la competición por el centro activo y por tanto evitamos la reacción del etilenglicol que será excretado por el organismo.



La acetilcolina esterasa (AChE) es la enzima que cataliza el metabolismo del neurotransmisor acetilcolina a ácido acético y colina. La inhibición de la AChE producirá un incremento de la concentración de acetilcolina en sangre y sus efectos se prolongarán en el tiempo. Inhibidores de la AChE son de utilidad en los tratamientos de glaucomas, enfermedad de Alzheimer y miastenias graves. Para poder diseñar inhibidores de AChE es necesario conocer el mecanismo de esta enzima. El centro de acción de la enzima tiene un centro aniónico que se interactúa con la carga positiva del amonio cuaternario de la acetilcolina. También posee un residuo de serina que interviene en el proceso catalítico de hidrólisis del enlace ester.

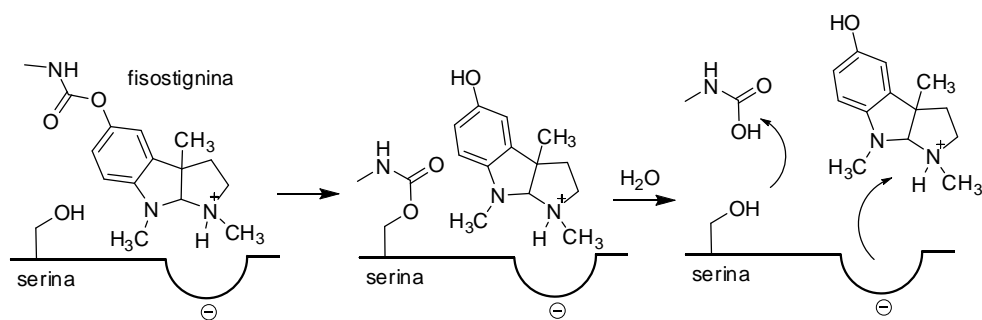


Mecanismo de hidrólisis de acetilcolina por la enzima acetilcolina esterasa

El fármaco fisostigmina⁷ ha sido usado en el tratamiento del glaucoma. Es un alcaloide con un grupo carbamato y aminas terciarias que al pH fisiológico se encuentran protonadas y por tanto capaces de interactuar con el sitio aniónico de la AChE. El mecanismo de acción lleva consigo la formación de un carbamato en el residuo de serina. La hidrólisis del carbamato es un proceso lento debido a la estabilidad de este grupo funcional. La enzima se regenera lentamente con una velocidad de hidrólisis siete ordenes inferior a la del ligando endógeno.

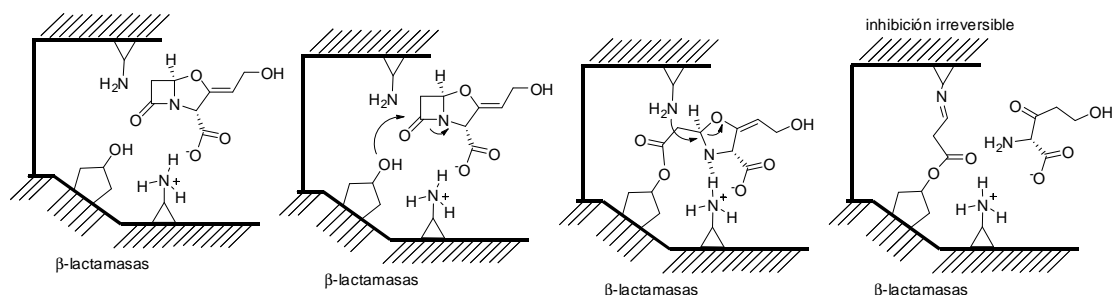
⁶ El disulfiram es un fármaco usado para ayudar en el tratamiento del alcoholismo crónico, produciendo una reacción aguda al consumo de etanol.

⁷ La fisostigmina es un alcaloide que se extrae de la planta *Physostigma venenosum* o haba de Calabar.

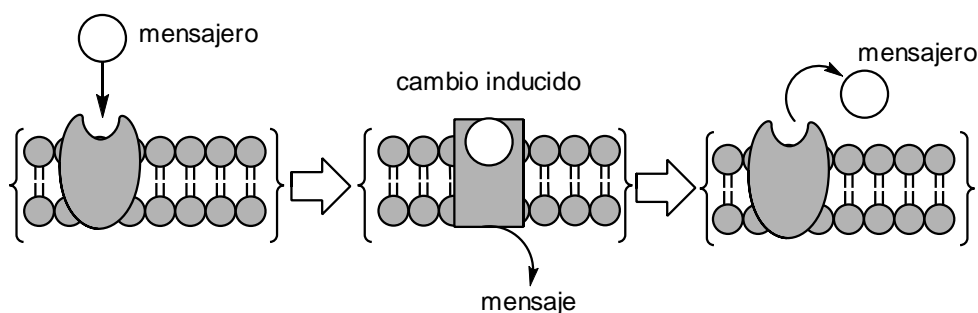


Mecanismo de inhibición de la acetilcolina esterasa

La inhibición irreversible suele producirse por formación de enlaces covalentes entre el inhibidor y el centro activo de la enzima o bien entre el inhibidor y una zona alostérica que da lugar a un cambio conformacional no productivo en el centro activo. Dada la elevada estabilidad del enlace covalente que se forma no es posible la regeneración química de la enzima, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de diseñar compuestos con interés terapéutico potencial. En ocasiones, es el propio producto de una reacción enzimática el responsable de la inhibición irreversible de la enzima que ha catalizado su formación. Los inhibidores diseñados de acuerdo con estos fundamentos reciben el nombre de inhibidores latentes y la inhibición a la que dan lugar se dice que es una inhibición «suicida» o dependiente del mecanismo de la reacción enzimática. Algunos inhibidores de las β -lactamasas (ácido clavulánico) actúan de acuerdo con este mecanismo.



Los *receptores de membrana* son proteínas especializadas que intervienen en los procesos de comunicación intercelular mediada a través de los mensajeros químicos. La variedad de mensajeros químicos es amplia en cuanto a su estructura y complejidad. Los más importantes son los neurotransmisores y las hormonas aunque puede darse otros tipos de moléculas como las purinas como adenosina o ATP, neuropeptidos como endorfinas, enzimas como la trombina o iones como el calcio. La mayoría de los receptores son componentes de la membrana celular que se orientan hacia el exterior de la misma y que presentan la capacidad de interactuar selectivamente con ciertos ligandos o mensajeros químicos. La interacción ligando-receptor tiene lugar mediante la formación de enlaces en una zona de unión conceptualmente equivalente al centro activo de una enzima. Sin embargo, una diferencia muy importante con respecto a estos es que el ligando o mensajero que se enlaza al centro de unión no experimenta modificación química alguna, sino que desencadena una respuesta química dependiente de la naturaleza del receptor.



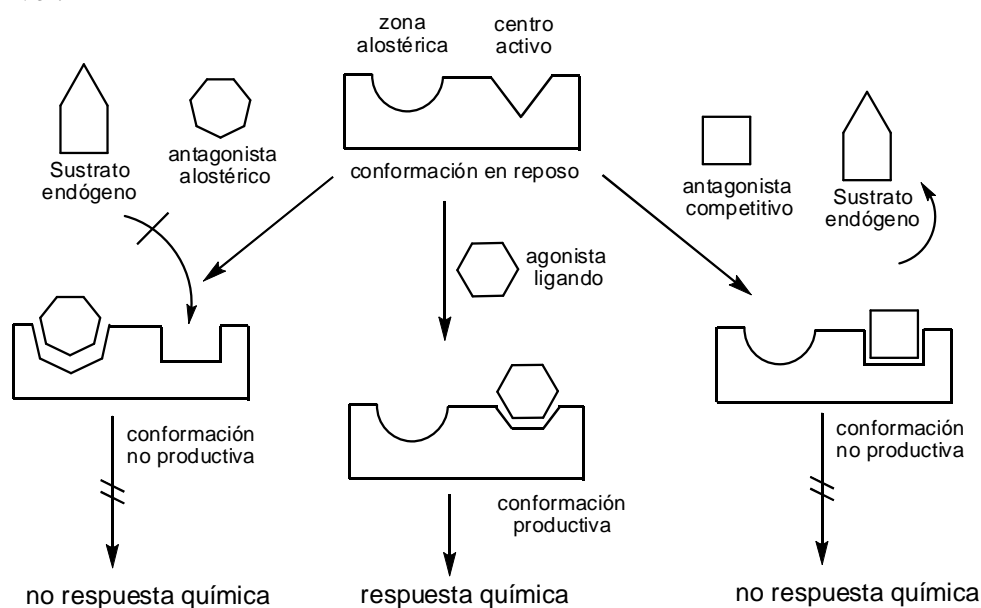
Se han postulado varias teorías acerca del mecanismo por el que un ligando son capaces de inducir la aparición de una respuesta en su interacción con un receptor, los conocimientos actuales sobre la estructura y función de las proteínas están de acuerdo con la **teoría de Koshland**⁸ de la *adaptación inducida*. Según este modelo, tanto el fármaco como el receptor son especies flexibles capaces de experimentar cambios conformacionales con el fin de lograr su adaptación mutua en el proceso de unión. Es precisamente este cambio conformacional en la macromolécula receptora el que puede desencadenar la acción biológica, al permitir que esta se asocie a enzimas u otras moléculas reguladoras de un cambio bioquímico. La teoría de la adaptación inducida elimina definitivamente la idea de rigidez asociada a la teoría de la «llave y la cerradura» a la vez que adquiere importancia el proceso dinámico de formación de enlaces entre el ligando y el receptor. La interacción de un ligando con un receptor da lugar a la estabilización de una conformación productiva del mismo, cuya respuesta bioquímica puede desencadenarse a través de distintos mecanismos. Así, el receptor puede estar ligado a un canal iónico y la interacción con el ligando puede dar lugar a la estabilización de una estructura abierta o cerrada del mismo. En ocasiones, el receptor de membrana puede tener capacidad catalítica y producirse una activación o inhibición de la misma por interacción con el ligando. Otras veces, el receptor está asociado a una proteína denominada proteína G que, a su vez, promueve la liberación de una segunda molécula mensajera. Por último, existen receptores intracelulares que regulan la expresión de diversos genes. En general, todos estos mecanismos conllevan procesos bioquímicos que producen una amplificación de la respuesta inicial. Es decir, una sola molécula del fármaco puede producir la activación en cascada de un sistema bioquímico determinado.

Desde un punto de vista farmacológico, el conocimiento de los receptores es importante para el diseño de nuevos fármacos más eficaces y selectivos que puedan modular las respuestas derivadas de la acción del ligando o mensajero químico natural. La aparición de una respuesta farmacológica asociada a la interacción de un fármaco sobre un receptor depende de la capacidad de aquel para inducir una serie de procesos bioquímicos resultantes de dicha interacción. Una consecuencia muy importante de la teoría de la adaptación inducida es que la conformación del fármaco que acaba unido al receptor puede ser distinta de la conformación más abundante de dicho fármaco en disolución.

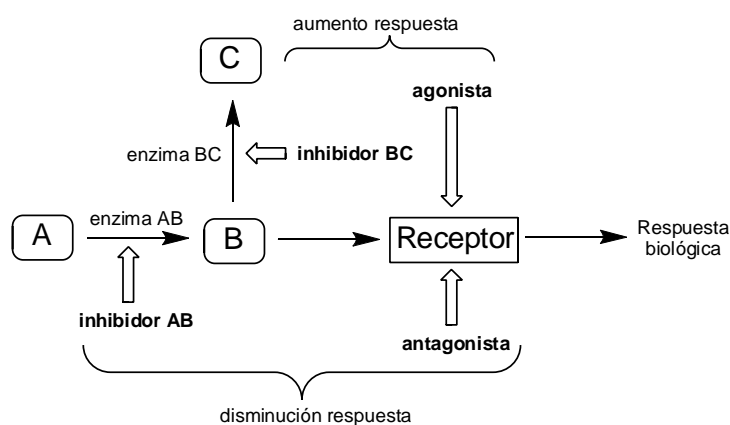
El modelo dinámico que supone la teoría de la adaptación inducida permite considerar los fármacos como *agonistas* (los que actúan como el compuesto endógeno) cuando aquéllos son capaces de estabilizar una conformación productiva del receptor, entendiendo como tal la responsable de la generación de una respuesta bioquímica

⁸ Daniel Edward Koshland, (1920 – 2007) bioquímico Americano. Fuente: <http://en.wikipedia.org/wiki/>.

determinada. Por el contrario, un fármaco será *antagonista* cuando de a lugar a la estabilización de una conformación no productiva del receptor, bien por acción directa sobre el lugar de unión del ligando natural del receptor (antagonismo competitivo) o bien por acción sobre una zona accesoria al centro de unión (antagonismo no competitivo o alostérico). En muchos casos, los fármacos no presentan un comportamiento que permita considerarlos como agonistas o antagonistas puros ya que dan lugar a una activación del receptor de poca intensidad. Este fenómeno recibe el nombre de agonismo parcial y, en cuanto a la teoría de la adaptación inducida, puede interpretarse como consecuencia de la estabilización de una conformación productiva de bajo nivel.



El empleo de moduladores de la actividad de los receptores de membrana (agonistas y antagonistas) es complementario al de inhibidores enzimáticos. Supongamos que un ligando endógeno (B) desencadena una determinada respuesta biológica como resultado de su interacción con un receptor específico. Si tanto la biosíntesis de (B) a partir de (A) como su degradación a un metabolito inactivo (C) son procesos canalizados por enzimas específicos, el diseño de inhibidores enzimáticos selectivos de la conversión de (B) en (C) o de (A) en (B) será equivalente al empleo de agonistas (fármacos capaces de activar los mismos receptores a los que se une B) o de antagonistas (fármacos que impidan la unión de B con su receptor), respectivamente.



3. Optimización del prototipo

Una vez que un prototipo ha sido descubierto para un uso terapéutico particular, el siguiente paso es determinar el farmacóforo para este compuesto. El farmacóforo de un fármaco es la porción de la molécula que contiene los grupos funcionales orgánicos esenciales que directamente se relacionan con el receptor en el centro activo y, por lo tanto, confiere en la molécula la actividad biológica de interés. Como las interacciones fármaco-diana biológica pueden ser muy específicas, el farmacóforo puede constituir una pequeña porción de la molécula. Se ha encontrado en varias ocasiones que moléculas muy complejas pueden ser reducidas a estructuras más simples con la retención de la acción biológica deseada. Otras veces se intenta modificar la estructura química para mejorar la interacción fármaco-diana y reducir los efectos secundarios aumentando la selectividad frente a diferentes dianas. Por norma general, el prototipo presenta unas características negativas:

1. Baja actividad
2. Toxicidad alta
3. Baja estabilidad
4. Baja solubilidad
5. Baja accesibilidad
6. Mala farmacocinética

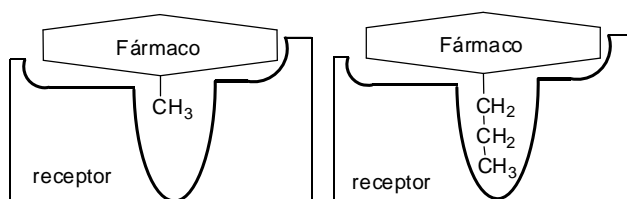
Hay varias estrategias destinadas a mejorar las interacciones entre el fármaco y su diana biológica.

1. Variación de los sustituyentes
2. Extensión de la estructura
3. Extensión/contracción de la cadena
4. Extensión/contracción de anillos
5. Variación de anillo
6. Fusión de anillo
7. Isómeros
8. Simplificación de la estructura
9. Aumento de la rigidez de la estructura

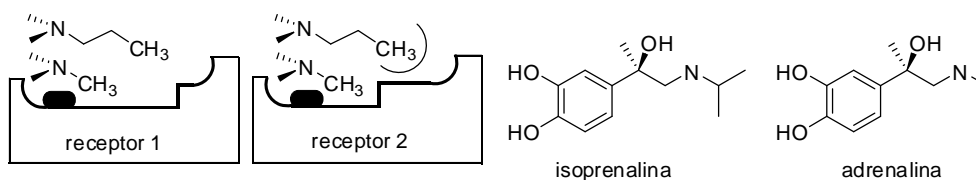
4. Modalidades de modificación molecular

1. Variación de los sustituyentes

La modificación del tamaño de los sustituyentes consiste en una técnica sencilla de modificar el comportamiento químico de los prototipos. Los sustituyentes alquilo como metil, etil, propil, isopropilo, *tert*-butil son a menudo usados para investigar los efectos de la longitud de la cadena y efectos estéricos en la unión fármaco-receptor. Al aumentar el tamaño del sustituyente permite aumentar las interacciones apolares en los centro de unión.



Los diferentes grupos alquílicos en un átomo de nitrógeno pueden cambiar la basicidad y/o la lipofilia del fármaco y así afectar tanto a la unión como a la facilidad de traspasar las membranas celulares. Los grupos alquílicos más grandes, sin embargo, aumentan el impedimento estérico del compuesto y este puede adquirir selectividad. En el caso de un compuesto que se relaciona con dos receptores diferentes, un sustituyente voluminoso puede prevenir la unión a uno de los receptores y reducir los efectos secundarios. Por ejemplo, la isoprenalina es un análogo de la adrenalina donde el sustituyente metilo se ha sustituido por un grupo isopropilo resultando en una mayor selectividad frente a receptores β -adrenérgicos sobre los α -adrenérgicos.

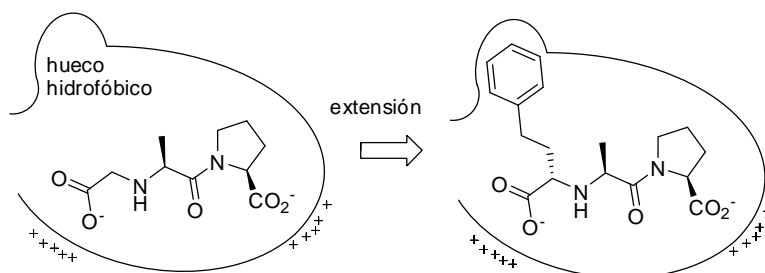


Si el fármaco tiene un anillo aromático, es relativamente fácil variar las posiciones de los sustituyentes. De esta manera se incrementa la actividad si la orientación no es la adecuada para formar enlaces. En algunos casos variar las posiciones puede producir importantes modificaciones como por ejemplo la basicidad de derivados de nitroanilina debido a efectos resonantes.

2. Extensión de la estructura

La estrategia de extensión de estructura necesita de la introducción de otros grupos funcionales al prototipo que permita nuevos sitios de unión. La introducción en la estructura de nuevos grupos alquílicos permite descubrir otras zonas lipofílicas de unión. Otros grupos funcionales pueden añadirse a los ya presentes en el prototipo como alcoholes, aminas, fenoles y ácidos carboxílicos. Estos grupos funcionales podrían añadir más sitios de unión por enlace de hidrógeno o por interacción iónicas.

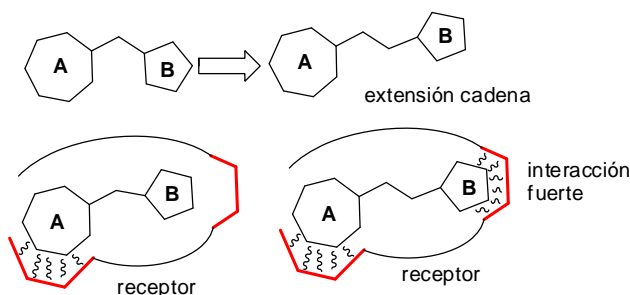
La estrategia de extensión fue usada en el desarrollo del agente antihipertensivo que inhibe la enzima conocida como enzima convertidora de angiotensina (ACE). La adición de un grupo bencénico a la estructura inicial resultó en un aumento de la inhibición mil veces superior demostrando que el anillo extra posibilitaba otro punto de unión hidrofóbica.



Esta estrategia también se ha usado para convertir un agonista en un antagonista. Esto es posible porque la interacción extra no es usada en general por el sustrato endógeno produciendo una interacción diferente y más fuerte que imposibilita la respuesta molecular.

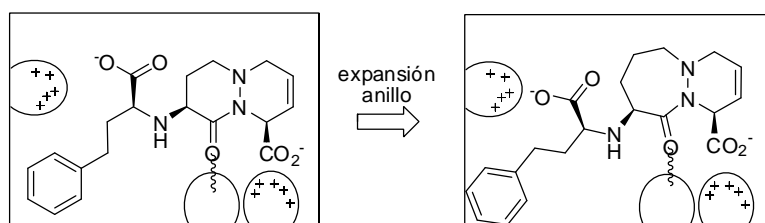
3. Extensión/contracción de la cadena

Algunas drogas tienen dos grupos importantes de interacción unidas por una cadena, en la cual es posible en algunos casos modificarla para maximizar la unión. En algunos casos la extensión o la contracción de la cadena es una táctica de optimización útil.



4. Extensión/contracción de anillos

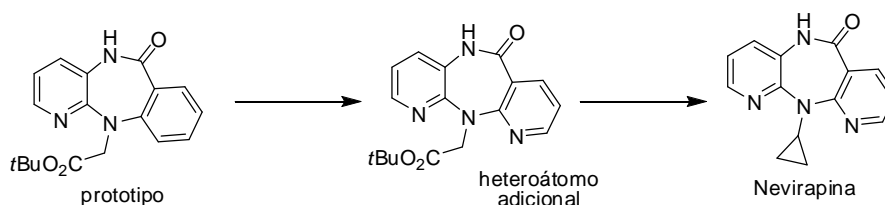
Si un fármaco tiene un anillo, un método general de optimización es sintetizar análogos con anillos expandidos o contraídos. El principio en el que se basa este principio es similar a la variación de la sustitución en un anillo aromático. La expansión o contracción del anillo coloca los grupos funcionales en diferentes posiciones relativas y puede proporcionar mejores interacciones con el centro activo. Por ejemplo, durante el desarrollo del fármaco antihipertensivo cilazaprilato (inhibidor ACE), el sistema bicíclico mostró actividad. Los grupos funcionales principales fueron dos carboxilatos y un grupo amida. Variando el tamaño del anillo, el cilazaprilato fue identificado como la estructura que tenía mayor interacción con el sitio activo.



5. Variación de anillo

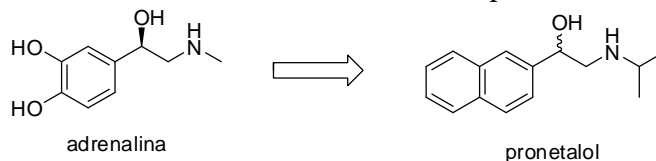
Una estrategia extendida en compuestos que contienen anillos aromáticos o heteroaromáticos es reemplazar el anillo original por una variedad de anillos

heteroaromáticos de diferente tamaño y posición. Muchas de estas modificaciones son una manera de evitar patentes pero a menudo también involucran una mejora de la actividad, incrementando la selectividad y reduciendo los efectos secundarios. Otras veces introducir más heteroátomos en los anillos favorece la formación de nuevos puentes de hidrógeno. Por ejemplo, en el desarrollo del agente antiviral nevirapina, se modificó la estructura del compuesto prototipo introduciendo un nitrógeno en el anillo aromático mejorando la interacción fármaco-diana.



6. Fusión de anillo

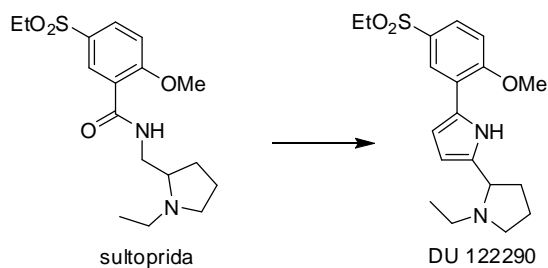
La extensión de un anillo mediante fusión puede algunas veces incrementar las interacciones o la selectividad. Uno de los mayores avances en el desarrollo de inhibidores de receptores de adrenalina fue la modificación del anillo aromático del neurotransmisor por un sistema naftalénico. Esto resultó en un compuesto que fue capaz de distinguir entre los dos receptores α y β de adrenalina. Esta selectividad mostrada puede ser debida a una mayor interacción hidrofóbica en los receptores β o bien a mayor impedimento estérico debido al anillo en los receptores α .



7. Isósteros

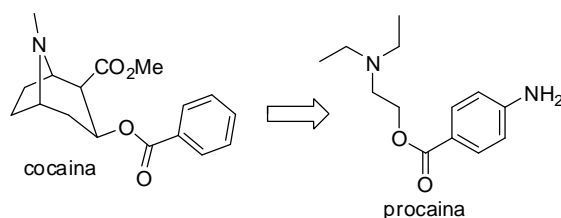
Los isósteros son átomos o grupos de átomos los cuales tienen el mismo número de electrones de valencia. Por ejemplo, SH, NH₂ y CH₃ son isósteros de OH, mientras S, NH y CH₂ son isópteros de O. Los isósteros pueden ser usados para determinar que grupo particular es importante como punto de unión o no alterando el carácter de una molécula de manera controlada. Reemplazar un O por un CH₂, por ejemplo, no modifica el tamaño del análogo pero produce un marcado efecto en su polaridad, distribución electrónica e interacción.

Flúor es a menudo considerado isótero del hidrógeno aunque no posean la misma valencia. Esto es porque el flúor tiene virtualmente el mismo tamaño que el hidrógeno. Sin embargo, este es más electronegativo y puede ser usado para variar las propiedades electrónicas de un fármaco sin modificar los efectos estéricos. Hay diversos grupos isostéricos que son aceptados para un determinado grupo funcional, son los llamados isósteros no clásicos. Por ejemplo, el anillo pirrol puede usarse para reemplazar una amida. Esto se hizo en el caso del derivado de sultoprida, un antagonista del receptor para dopamina. Esta modificación permitió aumentar la selectividad en el receptor D₃ sobre el D₂.

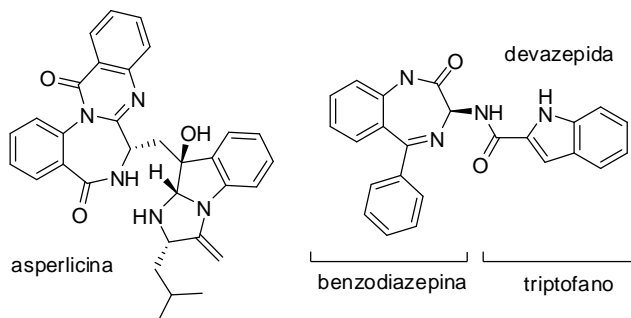


8. Simplificación de la estructura

La simplificación es una estrategia comúnmente usada a partir de prototipos complejos que proceden de fuente natural. Una vez que los grupos funcionales de un fármaco han sido descubiertos mediante estudios estructura-actividad, es usual descartar las partes no esenciales de las moléculas. La simplificación se lleva en pequeñas etapas y siempre manteniendo los grupos con actividad. Esta estrategia ha sido usada con éxito con el alcaloide cocaína que llevó a descubrir la procaína (o Novocaina) en 1909.



El metabolito asperlicina fue simplificado a devazepida manteniendo el anillo benzodiazepina y el esqueleto indólico inherente en la estructura. Tanto asperlicina y devazepida actúan como antagonistas del mensajero neuropéptido llamado colecistoquinina (CCK) el cual está implicado en los ataques de pánico. La nueva estructura es más simple lo que permite su síntesis en el laboratorio en menos pasos y con una ventaja económica.

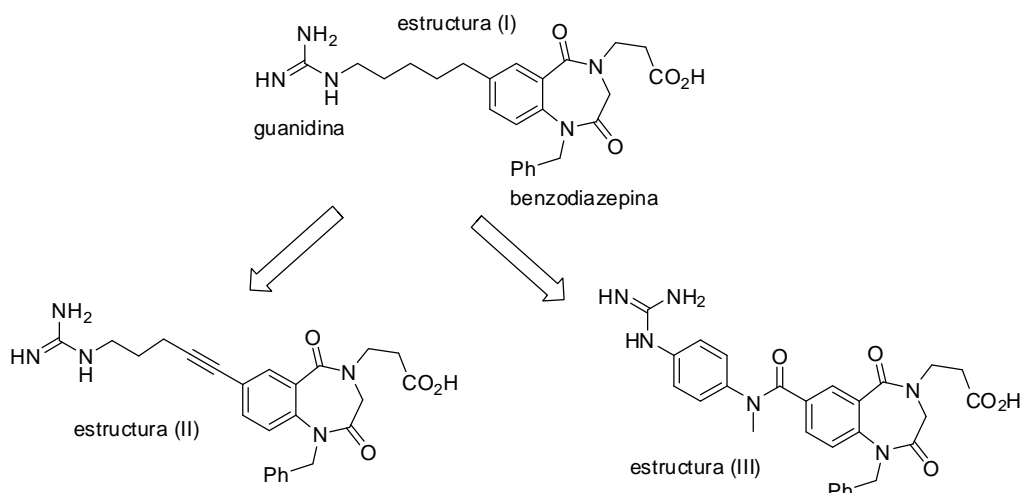


9. Aumento de la rigidez de la estructura

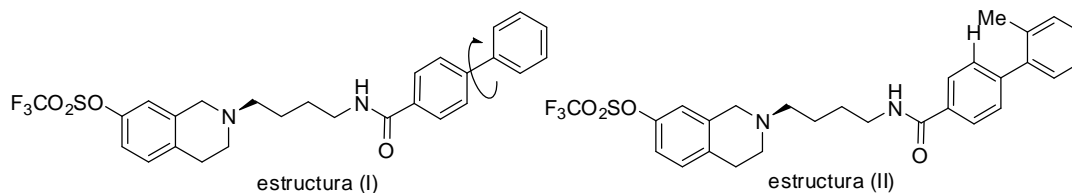
El aumento de la rigidez de una estructura es usado para aumentar la actividad de un fármaco o reducir sus efectos secundarios. La flexibilidad de una molécula aumenta las posibilidades de interactuar con más de un sitio activo aunque sea con baja eficiencia. La estrategia de aumentar la rigidez permite bloquear la estructura en una conformación más rígida que impida optar por otras conformaciones o formas reduciendo así otros tipos de interacciones no deseadas. La incorporación de un ciclo en un prototipo es la estrategia más usada para añadir rigidez a la molécula.

El aumento de la rigidez de la estructura se estudió en el inhibidor de la agregación plaquetaria que posee como estructuras fundamentales la guanidina y una

benzodiazepina. Estos dos grupos están unidos mediante una cadena lineal flexible. Las aproximaciones (II) y (III) permiten introducir grupos más rígidos limitando la flexibilidad de la cadena del espaciador.



Otra forma de reducir el número de conformaciones posibles en un fármaco es colocar grupos voluminosos que impidan el libre giro de los enlaces. En el antagonista del receptor de dopamina D₃, la introducción de un grupo metilo resulta en un descenso considerable de la afinidad. La introducción del metilo no permite la rotación de los dos fenilos y constriñe las conformaciones posibles a formas perpendiculares de los ciclos. La nueva conformación no es preferente en el sitio de acción y por tanto la afinidad decae.



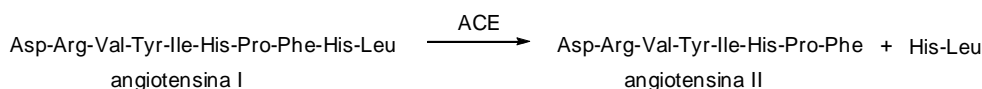
La desventaja inherente a esta aproximación es la dificultad de sintetizar estructuras rígidas. Al mismo tiempo no es garantía de que se mantenga la conformación deseada. Es posible que demasiada rigidez bloquee el compuesto en una conformación inactiva.

Estudio de un caso: captopril

La aproximación tradicional del desarrollo de un fármaco requiere de multitud de etapas de optimización del prototipo dado que no se dispone de otra información sobre la interacción fármaco-diana biológica. En ciertos casos si se puede obtener esa información a través del aislamiento y purificación del complejo proteína-ligando. Estudio de rayos X en cristales del complejo dan información sobre la conformación del centro activo y a partir de esa información mediante diseño asistido por ordenador poder dirigir de manera precisa la síntesis. Desafortunadamente, no todas las proteínas pueden ser cristalizadas sobre todo las proteínas de membrana. Sin embargo, información sobre la estructura y el mecanismo puede ser útil. Por ejemplo, la enzima ACE es una enzima

asociada a membrana y es difícil de aislar y purificar. Esta se encarga de una parte del proceso global de control de la presión sanguínea.

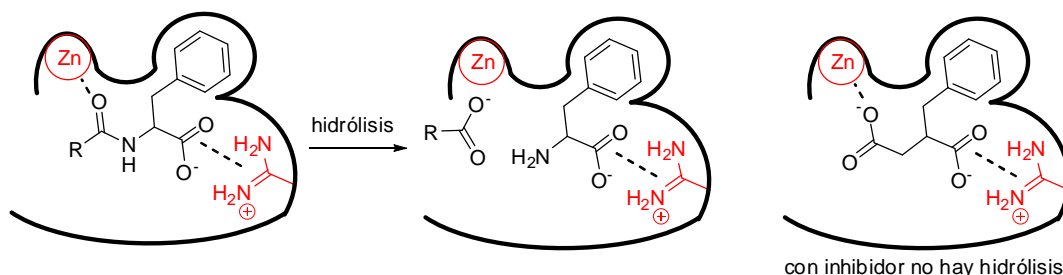
El nivel de presión sanguínea se mantiene mediante la regulación del sistema renina-angiotensina. Cuando el nivel baja significativamente (hipotensión) el riñón produce una enzima llamada renina y es vertida al torrente sanguíneo donde produce la fragmentación de una proteína producida en el hígado, el angiotensinógeno. El fragmento proteico de diez aminoácidos, la angiotensina I, que se encuentra en el torrente sanguíneo, es transformada en angiotensina II por acción de la enzima ACE que se encuentra en los pulmones y en el endotelio de los vasos sanguíneos.



La angiotensina II es un potente vasoconstrictor al mismo tiempo que se retiene sales y agua por el organismo lo cual lleva a subir el nivel de la presión sanguínea.

Si existe una disfunción renal es posible que la tensión esté en niveles altos (hipertensión). Esto es perjudicial para el sistema circulatorio y obliga al corazón a bombear más rápido. Un fármaco antihipertensión debe atacar en algunas de estas tres etapas: renina, ACE o receptores de angiotensina II.

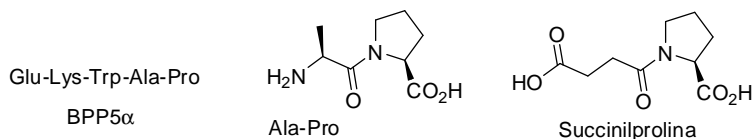
Los inhibidores de la enzima ACE son potenciales antihipertensivos dado que inhiben la formación de la angiotensina II. Dada la dificultad de estudiar la enzima ACE puede recurrirse al estudio de otra enzima que hace una función similar. En este caso la carboxipeptidasa, encargada de romper el enlace peptídico terminal de ciertos pépticos. Es sabido que el ácido L-bencilsuccínico actúa como inhibidor de esta enzima por lo que se eligió como prototipo para el desarrollo de inhibidores de la ACE. El sitio activo de la carboxipeptidasa contiene un residuo de arginina, y un ión Zn^{2+} los cuales son cruciales para la unión del péptido.



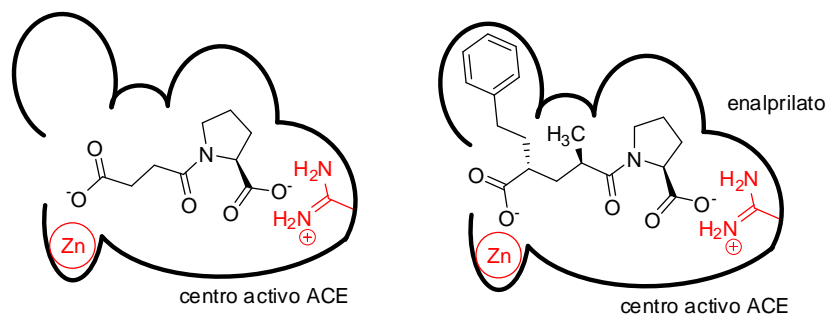
El diseño del inhibidor de la carboxipeptidasa se llevó a cabo a partir de análogos del producto final de la hidrólisis. El grupo bencílico fue añadido para ocupar zona apolar del centro activo y el grupo carboxílico para unirse a al residuo de arginina. El inhibidor ocupa el centro activo pero detiene el proceso ya que no hay enlaces amida que romper.

El conocimiento del mecanismo anterior ayudó a diseñar el inhibidor ACE. Se supuso que el centro activo contenía también un catión Zn y un residuo de arginina. Sin embargo, el ácido bencilsuccínico no es inhibidor de la ACE. Se sabía que un pentapéptido que se encontraba en el veneno de serpiente actuaba como potente inhibidor. Este péptido, el BPP5 α , posee un aminoácido alanina y prolina terminales.

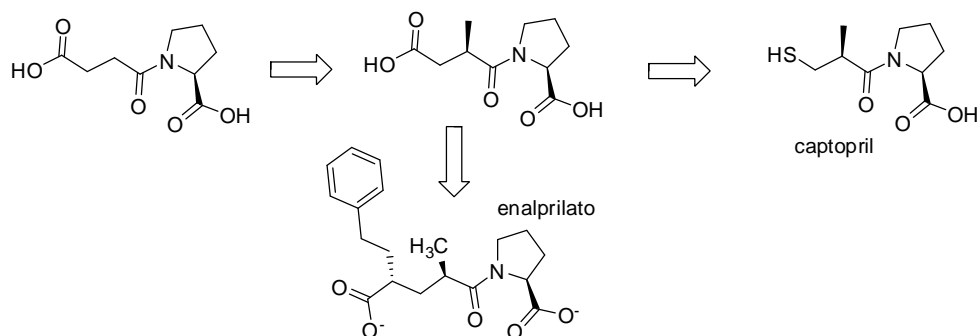
Se estudiaron las posibilidades tetra, tri y dipéptido que contenía estos dos aminoácidos terminales y seguían teniendo actividad inhibitora. Según esto se modificó el bencilsuccínico por un derivado succínico de la prolina que mantenía el ácido como punto de unión con el catión Zn. Este compuesto presentó baja inhibición en ACE.



Con un prototipo definido se usó las técnicas de optimización para mejorar la afinidad del fármaco. Se introdujeron grupos apolares que mejoraban la interacción con la enzima.



A partir del dipéptido Ala-Pro se introdujo el grupo metilo que está presente en el aminoácido alanina pero se cambió el amino terminal por un grupo metileno isostérico. El último paso fue sustituir el grupo carboxílico final para mejorar la unión con el catión Zn de ahí la sustitución del ácido por un sulfuro. Esto dio a lugar al fármaco captopril. La elongación de la cadena así como la introducción de un grupo bencilo que permitía interactuar con un centro apolar permitió diseñar otro inhibidor, el enalaprilato que presentaba una potencia 20 veces superior al captopril. De esta forma se sintetizaron varios fármacos antihipertensivos a partir de la misma línea de investigación.



Bibliografía utilizada

- 1) Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 0-683-30737-1.
- 2) Introducción a la Química Terapéutica, A. Delgado Cirilo, C. Minguillón Llombart, J. Joglar Tamargo, Ed. Díaz de Santos, 2004. ISBN: 84-7978-601-9.
- 3) Introducción a la Síntesis de Fármacos, A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, Ed. Síntesis, 2002. ISBN: 84-9756-029-9.
- 4) An introduction to Medicinal Chemistry, G. L. Patrick, Ed. Oxford, 2001. ISBN: 0-19-850533-7.