

## TEMA 3.- Receptores: Interacción Fármaco-Receptor

**Daniel Collado Martín**

*Departamento de Química Orgánica*

*Facultad de Ciencias*

## Dianas Biológicas

Los fármacos son moléculas más o menos complejas y actúan a nivel molecular sobre otras moléculas que intervienen en un proceso bioquímico.

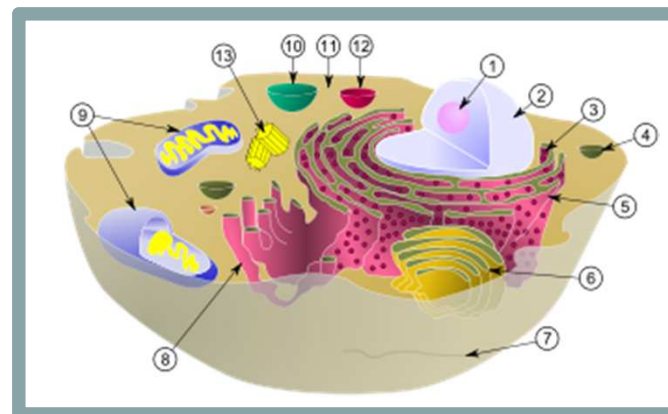
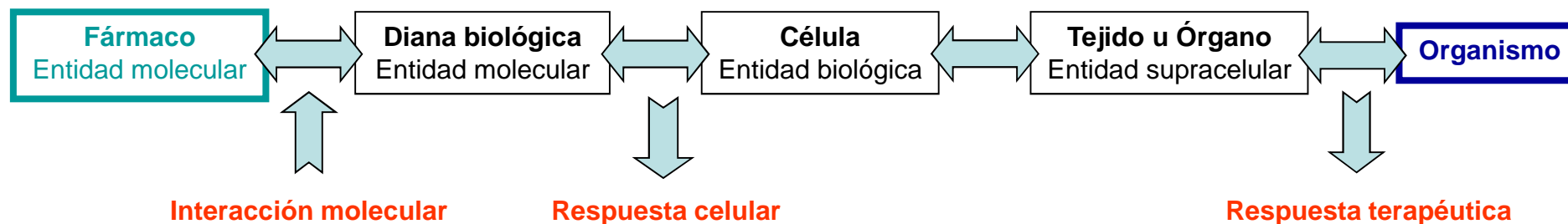
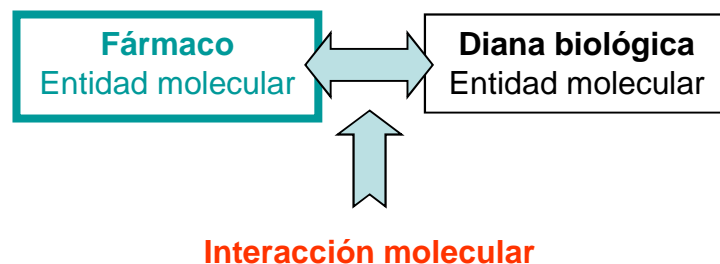


Diagrama de una célula animal.  
Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>



Una **diana terapéutica** es una entidad molecular localizada en cualquier parte de la célula como la membrana celular, el citoplasma o el núcleo, capaz de interactuar con fármaco y producir una respuesta terapéutica.

## Principales Dianas Biológicas



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 dianas biológicas conocidas pertenecen a tres tipos de **biomoléculas**:

• **lípidos**      Membrana celular

• **ácidos nucleicos.**    Núcleo, mitocondrias

• **proteínas**      Membrana celular, citoplasma, orgánulos

## Principales Dianas Biológicas

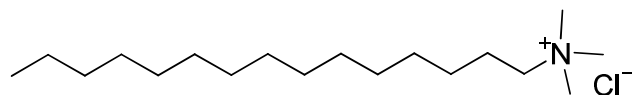
### • lípidos

1. reservas energéticas (en forma de triglicéridos)
2. función estructural (fosfolípidos bicapa membrana)
3. mensajeros químicos reguladores (esteroides)

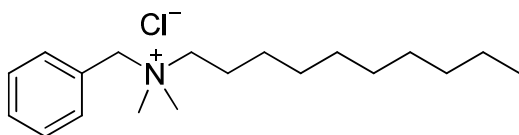
Diana biológica

### Interacción molecular fármaco-diana biológica

Alteración de las propiedades fisicoquímicas de la bicapa lipídica y destrucción de la misma. Muerte celular.



cloruro de cetiltrimetilamonio



cloruro de benzalconio

desinfectante, bactericida, inhibidor de la actividad viral.

## Principales Dianas Biológicas

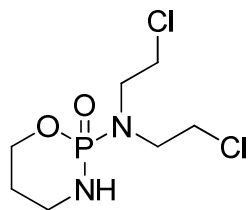
### Dianas biológicas

• ácidos nucleicos.

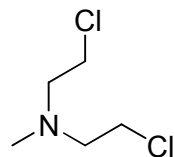
1. Almacén de la información genética (ADN)
2. Expresión de la información genética en forma de proteínas (ARN)

### Interacción molecular fármaco-diana biológica

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.



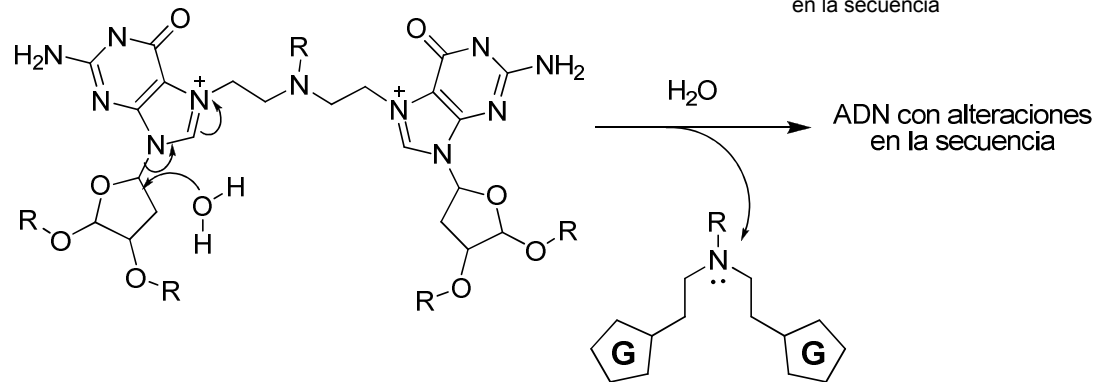
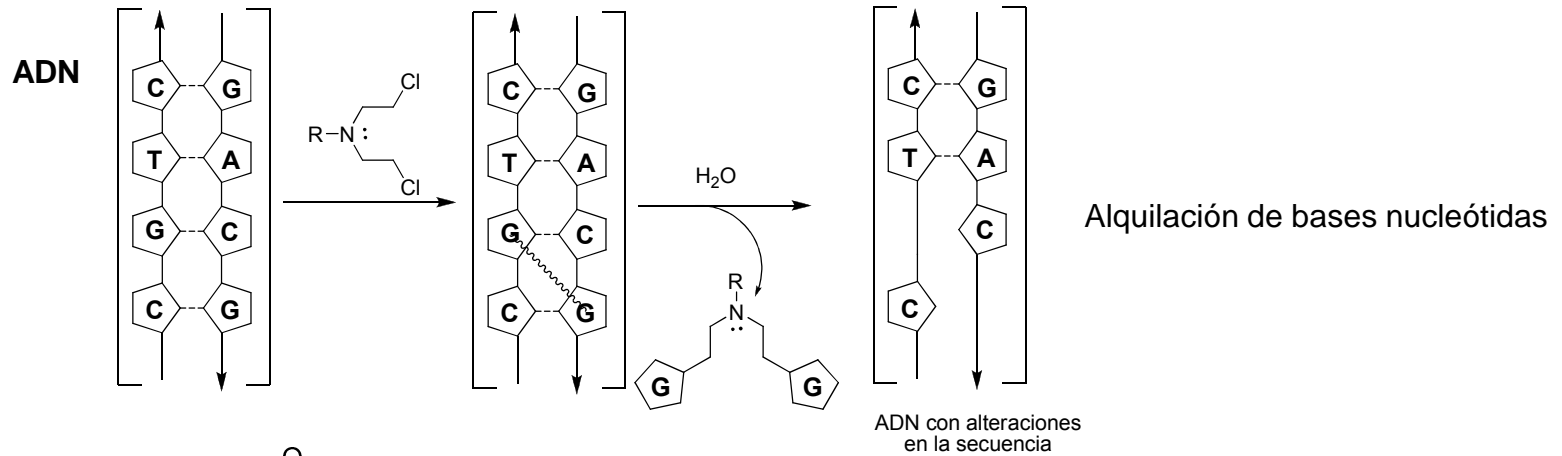
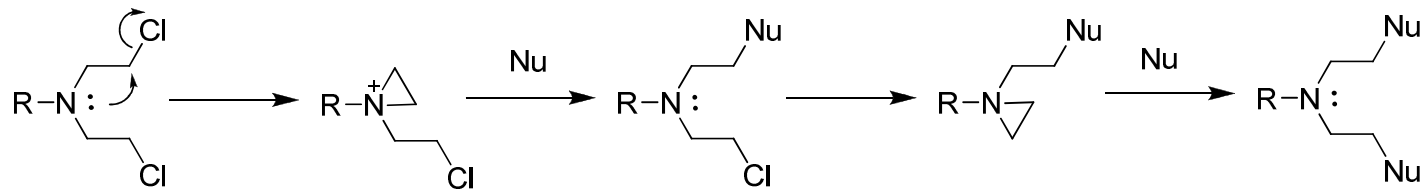
Ciclofosfamida  
(Genoxal®)



Mecloretamina

fármacos de quimioterapia anticanceroso ("antineoplásico" o "citotóxico")

## Acción de las $\beta$ -haloalquilaminas



## Principales Dianas Biológicas

### • proteínas

1. Estructural (colágeno y queratina)
2. Reguladora (insulina y hormona del crecimiento),
3. Transportadora (hemoglobina),
4. Inmunológica (anticuerpos),
5. Enzimática (sacarasa y pepsina),
6. Contráctil (actina y miosina).
7. Homeostática: colaboran en el mantenimiento del pH,
8. Transducción de señales (rodopsina)
9. Protectora o defensiva (trombina y fibrinógeno)

Las proteínas desempeñan un papel esencial para la vida y son las biomoléculas más versátiles y más diversas. Son por tanto fundamentales en los procesos bioquímicos de las células y por ello diana de multitud de los fármacos.

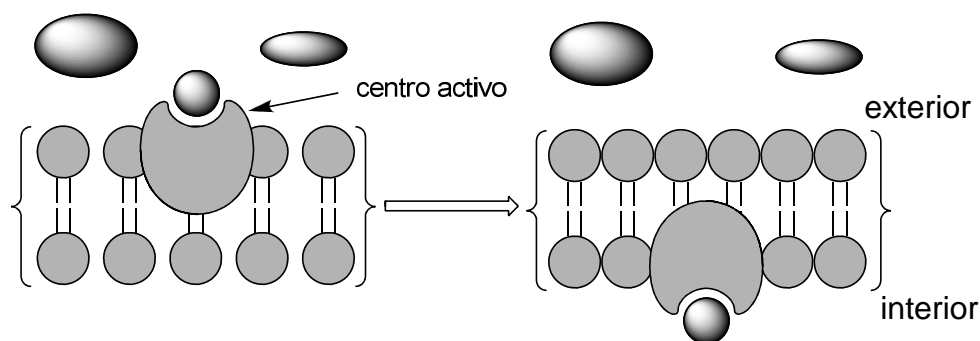
### Principales dianas biológicas

1. proteínas transportadoras
2. proteínas estructurales
3. enzimas
4. receptores

# Principales Dianas Biológicas

## 1. Proteínas transportadoras

Las proteínas transportadoras permiten el paso de todo tipo moléculas polares e iones a través de la membrana hidrofóbica.



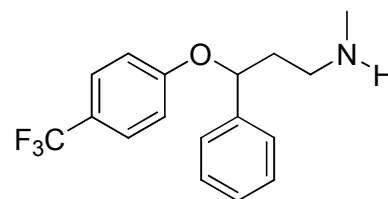
Cuando una sustancia se aproxima a la membrana es capturada por la proteína transportadora en una *bolsa* polar que le permite el movimiento de un lado al otro de la membrana. No todas las proteínas transportadoras son iguales y algunas son específicas para determinadas sustancias que deben atravesar la membrana.

### Interacción proteína-ligando

1. Es específica
2. Interacción reversible (si es muy fuerte se da inhibición)
3. Se da en el centro activo de reconocimiento

### Interacción molecular fármaco-diana biológica

Inhibidores de la acción transportadora, no permite la entrada de ciertos tipos de moléculas al interior celular.



Fluoxetina (Prozac®)  
Inhibidor de la proteína transportadora de serotonina

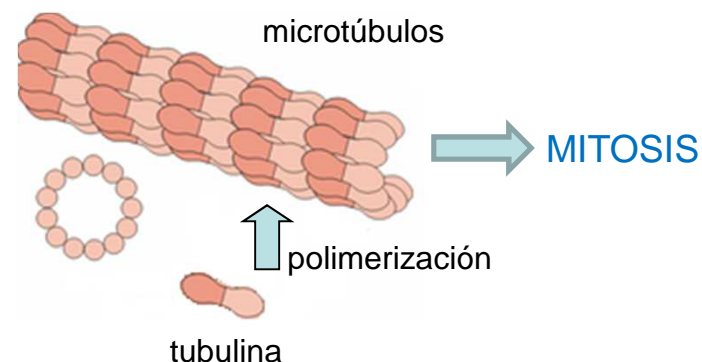


# Dianas Biológicas

## 2. Proteínas estructurales

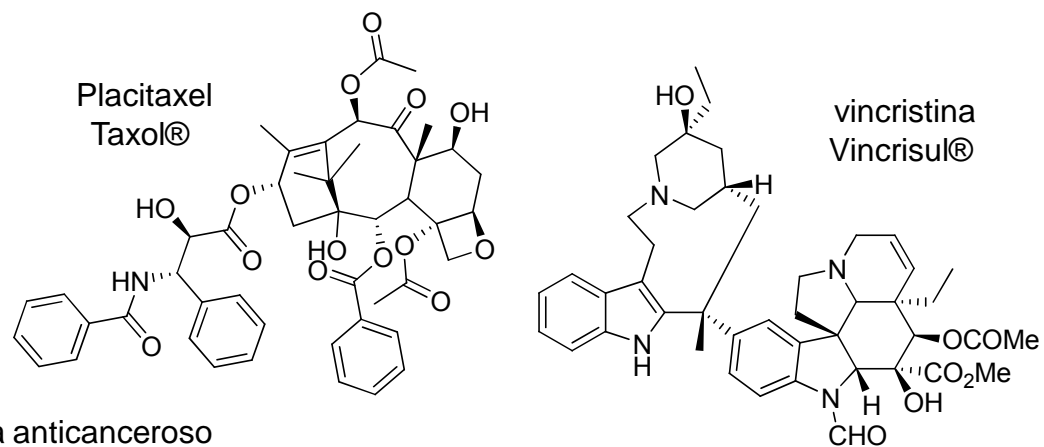
Las proteínas estructurales no suelen ser dianas de fármacos con a excepción de la **tubulina**. Polimeriza formando pequeños tubos llamados microtúbulos en la célula citoplasmática. Estos microtúbulos tienen varias funciones en las células incluyendo:

1. la forma (citoesqueleto),
2. exocitosis
3. el movimiento celular.
4. División celular



### Interacción molecular fármaco-diana biológica

Inhibidores de la polimerización de la tubulina, y por tanto imposibilitan la mitosis celular.

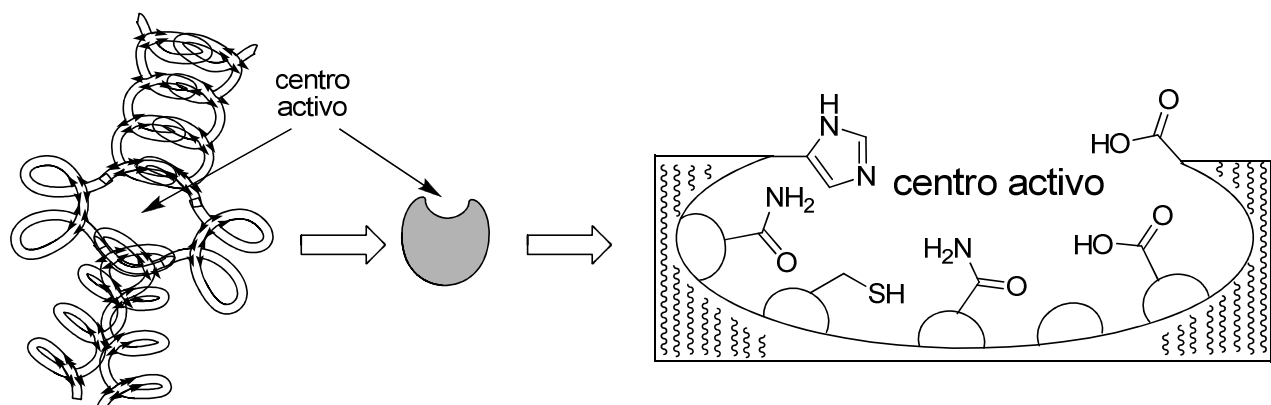


fármacos de quimioterapia anticanceroso

# Dianas Biológicas

## 3. Enzimas

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.

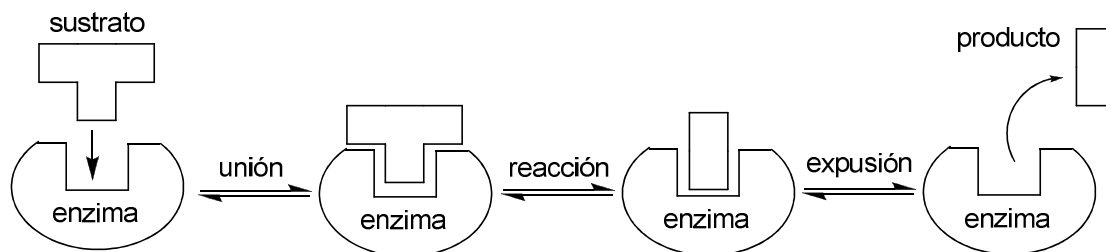


- **Centro activo:** lugar de la enzima donde se da la interacción proteína-ligando
- **Reconocimiento molecular:** proceso por el cual interaccionan de forma específica la enzima y el ligando.
- **Reacción química:** la enzima cataliza un proceso químico termodinámicamente favorable en el centro activo.

# Dianas Biológicas

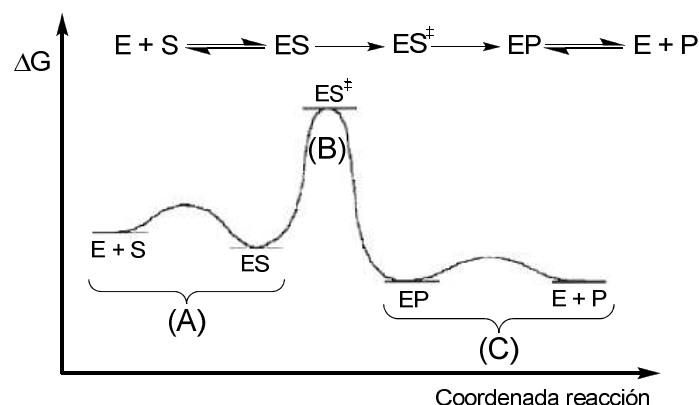
## 3. Enzimas

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.



Restos aminoácidos del centro activo actúan como:

1. Punto enlazante (puntos de anclaje)
2. Punto catalítico (interviene reacción química)

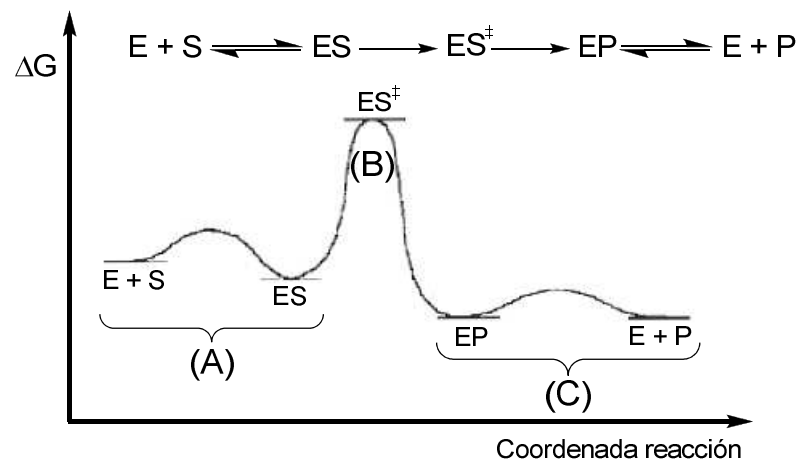
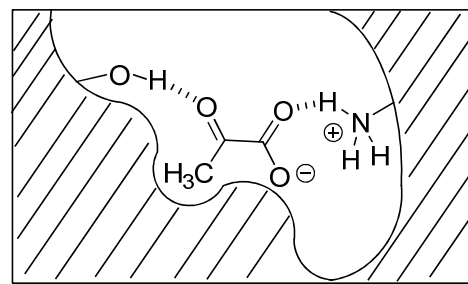
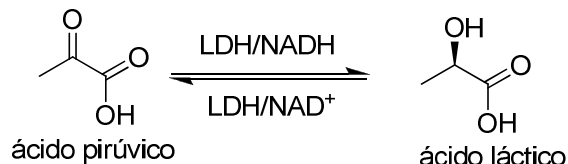


La unión de la enzima con el sustrato forma el **complejo ES** cuya fortaleza depende de las interacciones entre enzima-sustrato:

1. interacciones iónicas,
2. dipolo-dipolo (incluido enlaces de hidrógeno),
3. dipolo-dipolo inducido
4. interacciones apolares

# Dianas Biológicas

## 3. Enzimas



### Interacción molecular fármaco-diana biológica

Inhibidores de la acción enzimática, reduciendo e incluso anulando la actividad catalizadora

La inhibición se consigue mediante moléculas que tengan estructura similares a los sustratos endógenos.

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

- Análogos del sustrato
- Análogos del producto final
- Análogos del estado de transición

# Dianas Biológicas

## 3. Enzimas

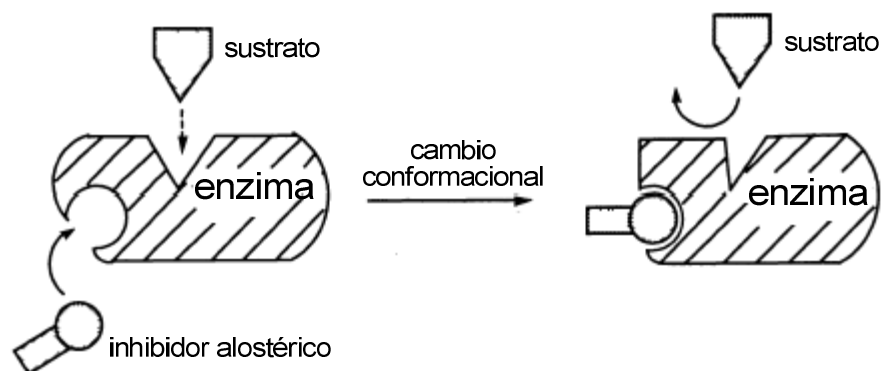
### Interacción molecular fármaco-diana biológica

Inhibidores de la acción enzimática, reduciendo e incluso anulando la actividad catalizadora de forma *reversible* o *irreversible*

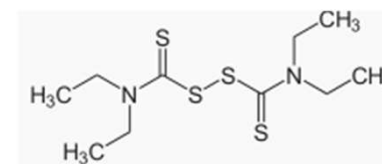
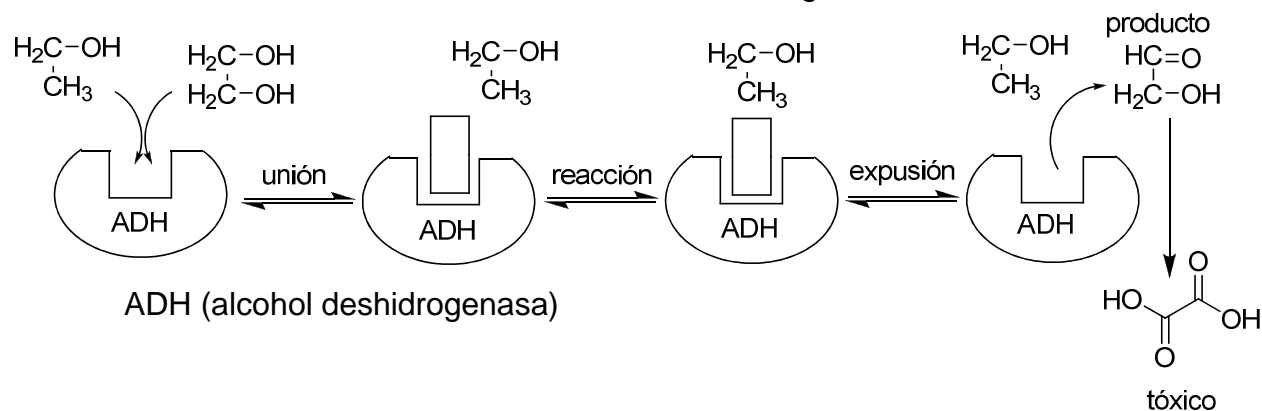
#### inhibidores reversibles

formación de enlaces no covalentes con la enzima

- 1) *Competitivos*: compiten directamente con el sustrato por el centro activo de la enzima.
- 2) *No competitivos*: el sustrato y el inhibidor tienen centros de unión distintos con la enzima (inhibición alostérica)



Tratamiento contra envenenamiento accidental con anticongelante



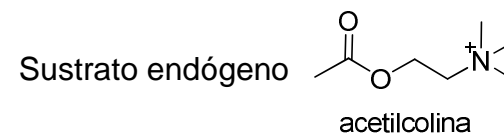
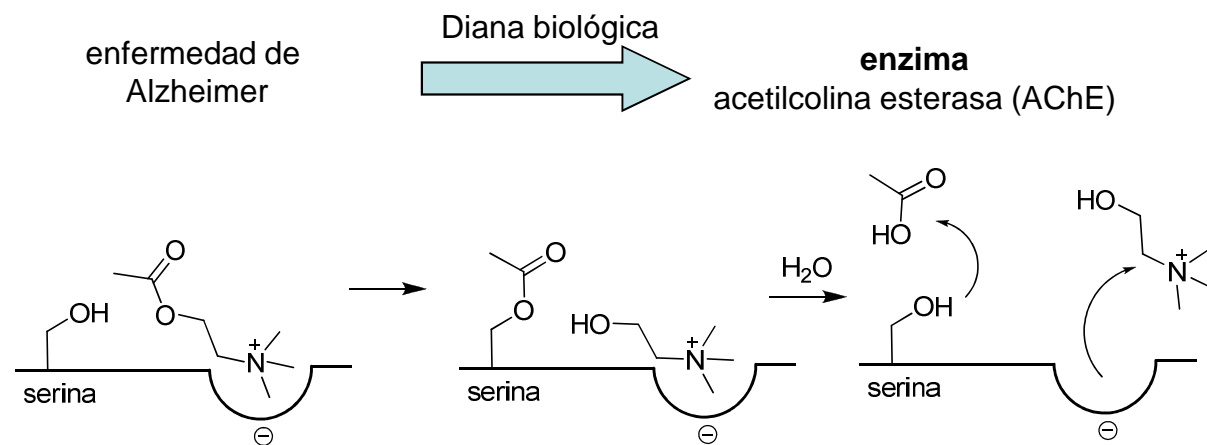
Disulfiran / Antabus

# Dianas Biológicas

## 3. Enzimas

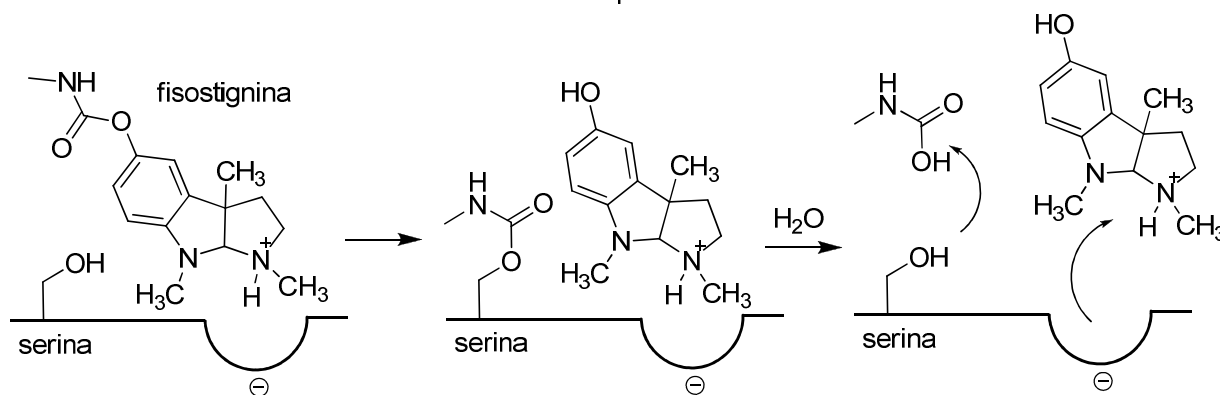
### Interacción molecular fármaco-diana biológica

Inhibidores de la acción enzimática, reduciendo e incluso anulando la actividad catalizadora de forma *reversible* o *irreversible*

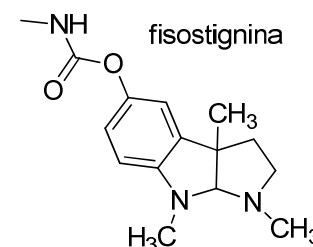


La acetilcolina es un neurotransmisor del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico.

Mecanismo de hidrólisis de acetilcolina por la enzima acetilcolina esterasa



fármaco



tratamientos de glaucomas, enfermedad de Alzheimer y miastenias gravis

Mecanismo de inhibición de la acetilcolina esterasa

## 3. Enzimas

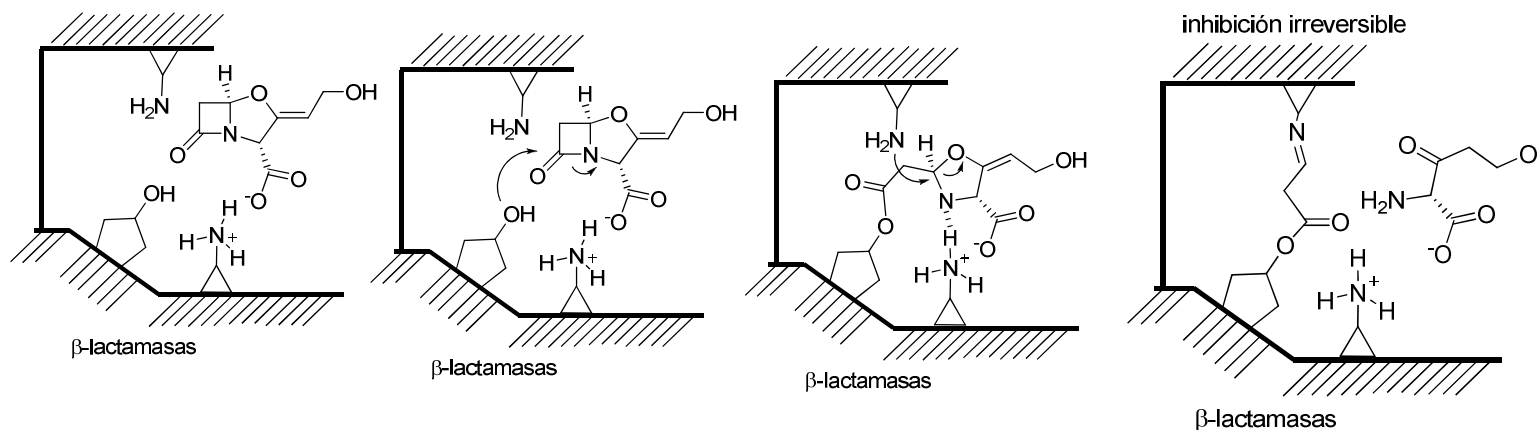
### Interacción molecular fármaco-diana biológica

Inhibidores de la acción enzimática, reduciendo e incluso anulando la actividad catalizadora de forma *reversible* o *irreversible*

#### inhibidores irreversibles

formación de enlaces covalentes con la enzima 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.

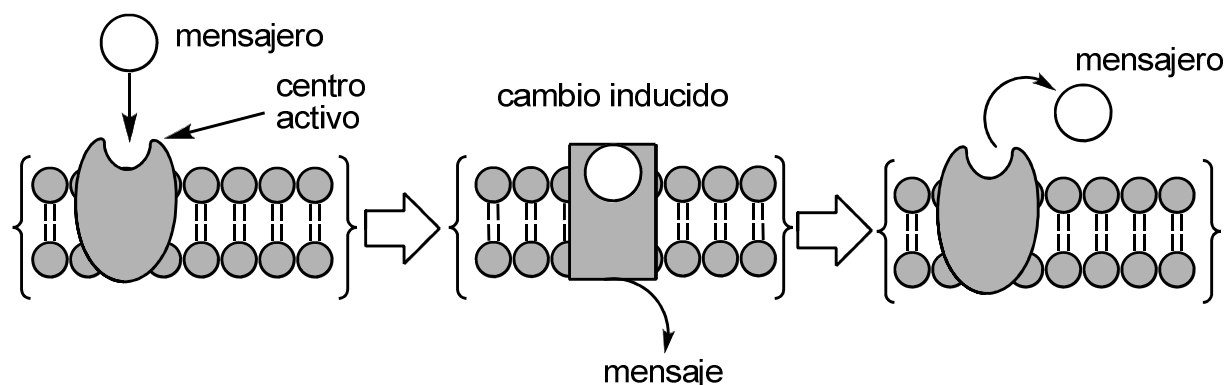
1. *Inhibidor latente*
2. *Inhibición suicida*



## Dianas Biológicas

### 4. Receptores de membrana

Son proteínas especializadas que intervienen en los procesos de comunicación intercelular mediada a través de los mensajeros químicos. 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.



- **Centro activo:** lugar de la proteína donde se da la interacción proteína-ligando.
- **Reconocimiento molecular:** proceso por el cual interactúan de forma específica la proteína y el ligando.
- **No hay reacción química:** la proteína no realiza ninguna reacción química con el mensajero.



## Dianas Biológicas

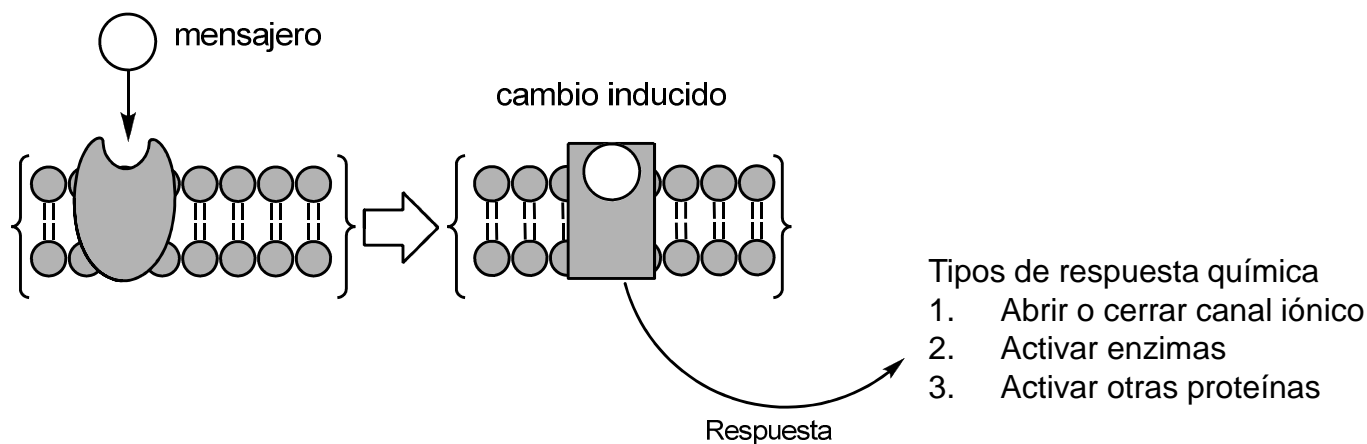
### 4. Receptores de membrana

Se han postulado varias teorías acerca del mecanismo por el que un ligando es capaz de inducir la aparición de una respuesta en su interacción con un receptor.

#### Proceso reconocimiento molecular

**Teoría llave-cerrojo** (teoría de Fischer): proteínas-ligando tienen complementariedad geométrica.

**Teoría adaptación inducida** (teoría de Koshland): tanto proteína como ligando son especies flexibles que modifican su estructura tridimensional para maximizar la interacción. Este cambio induce a su vez la respuesta química.

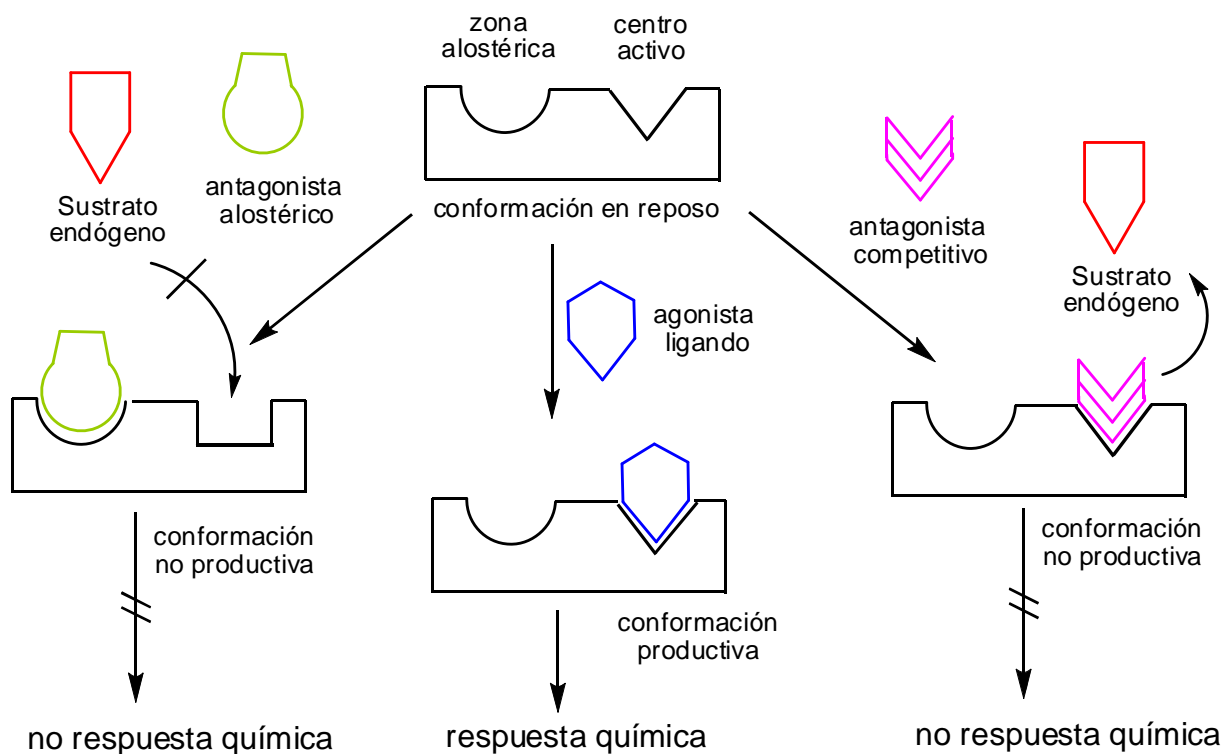


## 4. Receptores de membrana

El fármaco puede actuar de dos formas diferentes con un receptor.

**agonistas** cuando aquéllos son capaces de estabilizar la conformación productiva del receptor, la responsable de la generación de la respuesta bioquímica

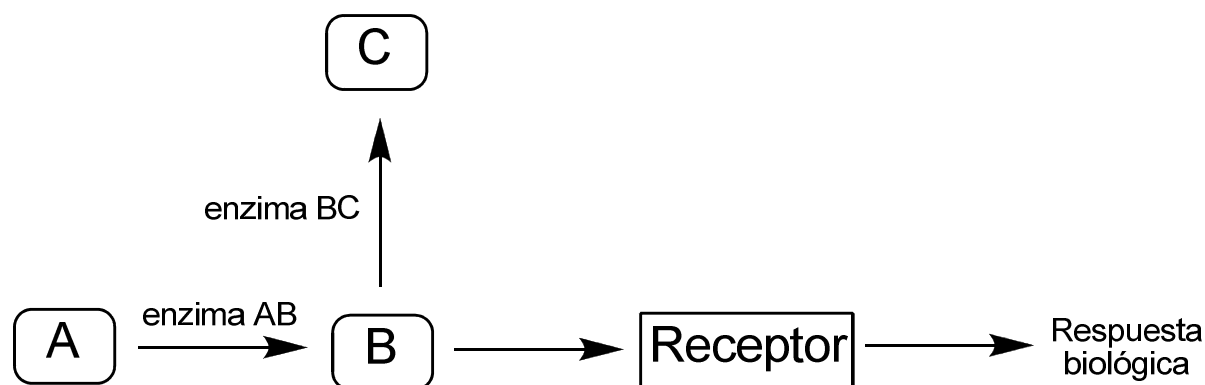
**antagonista** cuando de a lugar a la estabilización de una conformación no productiva del receptor, bien por acción directa sobre el lugar de unión del ligando natural del receptor (antagonismo competitivo) o bien por acción sobre una zona accesoria al centro de unión (antagonismo no competitivo o alostérico).



## Dianas Biológicas

### 4. Receptores de membrana

El empleo de moduladores de la actividad de los receptores de membrana (agonistas y antagonistas) es complementario al de inhibidores enzimáticos.



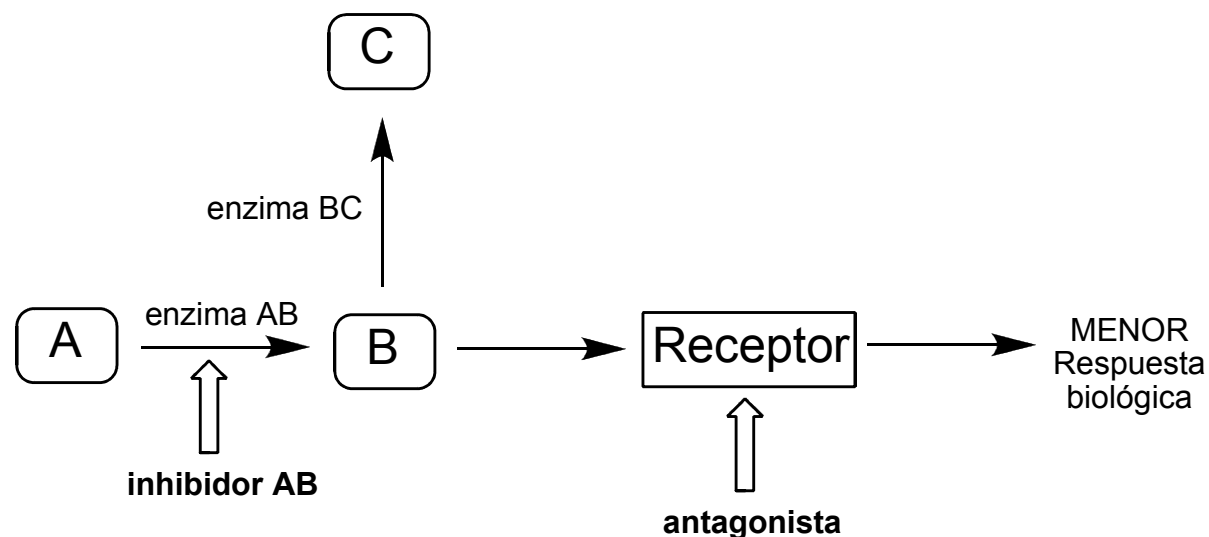
Podemos modular la acción de la enzima y del receptor para aumentar o disminuir la respuesta biológica según convenga.

## Dianas Biológicas

### 4. Receptores de membrana

El empleo de moduladores de la actividad de los receptores de membrana (agonistas y antagonistas) es complementario al de inhibidores enzimáticos.

*Configuración para producir una disminución de la respuesta*

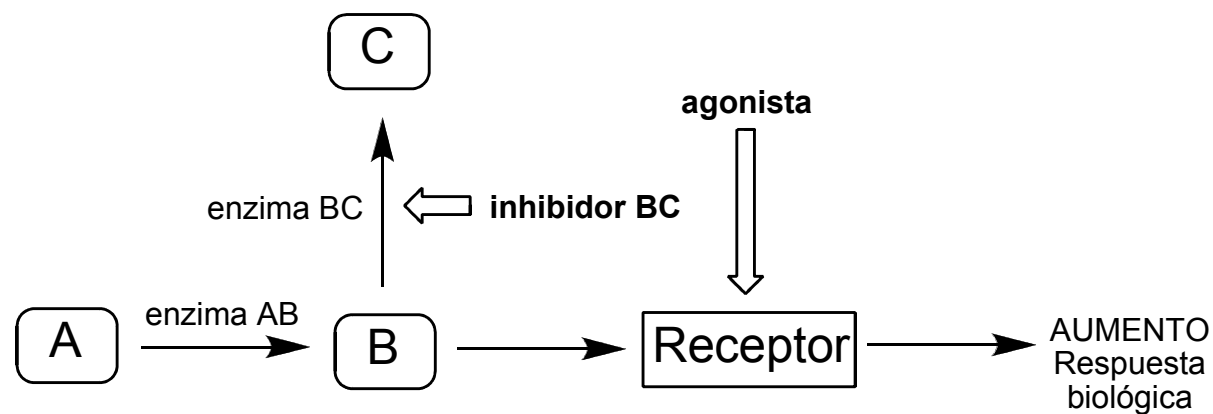


## Dianas Biológicas

### 4. Receptores de membrana

El empleo de moduladores de la actividad de los receptores de membrana (agonistas y antagonistas) es complementario al de inhibidores enzimáticos.

*Configuración para producir un aumento de la respuesta*



## Optimización del prototipo



La optimización del prototipo es el proceso de modificación química de la estructura del prototipo:

- 1) Optimizar interacción fármaco-diana biológica
- 2) Aumentar la selectividad
- 3) Disminuir los efectos secundarios

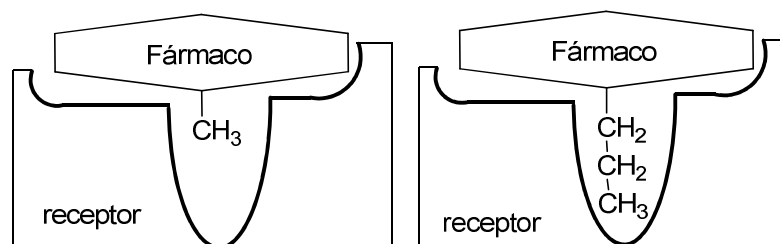
Hay varias estrategias destinadas a mejorar las interacciones entre el fármaco y su diana biológica.

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. Isósteros
8. Simplificación de la estructura
9. Aumento de la rigidez de la estructura

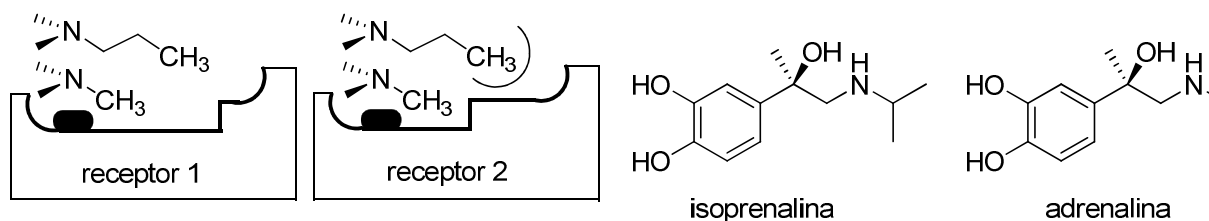
## Optimización del prototipo

### 1. Variación de los sustituyentes

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.



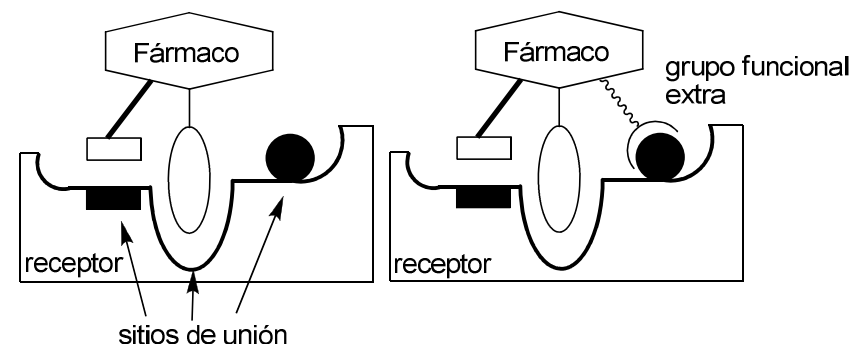
La isoprenalina es un análogo de la adrenalina donde el sustituyente metilo se ha sustituido por un grupo isopropilo resultando en una mayor selectividad frente a receptores  $\beta$ -adrenérgicos sobre los  $\alpha$ -adrenérgicos.



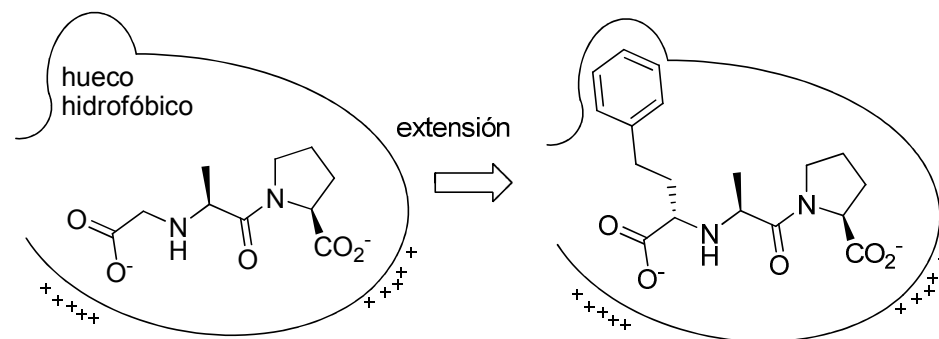
## Optimización del prototipo

### 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 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.



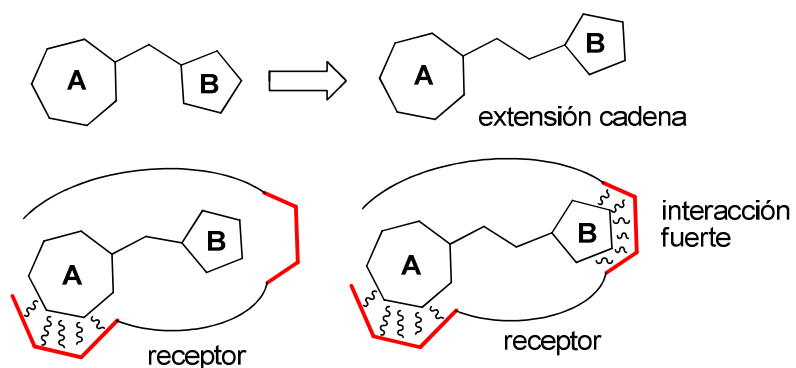
**Esta estrategia permite convertir un agonista en un antagonista**



## Optimización del prototipo

### 3. Extensión/Contracción de la cadena

Algunas drogas tienen dos grupos importantes de interacción unidos 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.

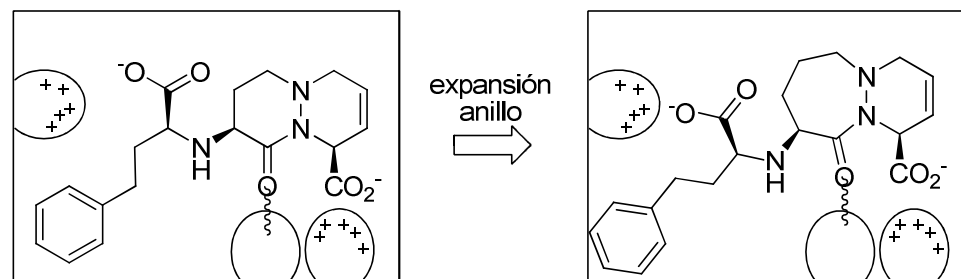


### 4. Extensión/Contracción de anillo

La expansión o contracción del anillo coloca los grupos funcionales en diferentes posiciones relativas y puede proporcionar mejores interacciones con el centro activo.

Fármaco antihipertensivo cilazaprilato (inhibidor ACE): el sistema bicíclico mostró actividad, grupos principales dos carboxilatos y un grupo amida.

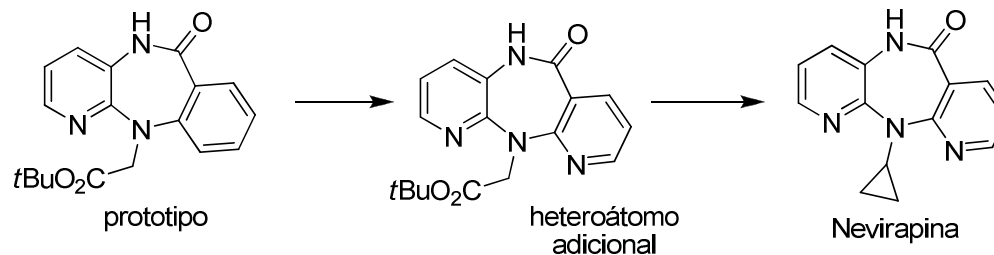
Variando el tamaño del anillo, el cilazaprilato fue identificado como la estructura que tenía mayor interacción con el sitio activo.



## Optimización del prototipo

### 5. Variación de anillo

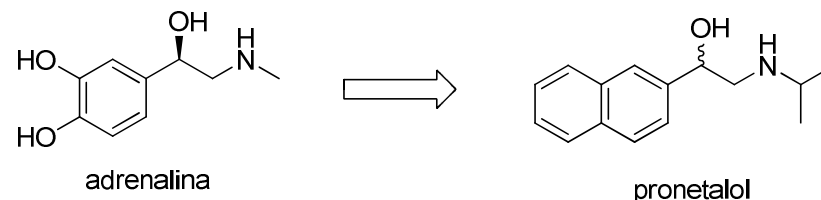
Reemplazar el anillo original por una variedad de anillos heteroaromáticos de diferente tamaño y posición. Introducir más heteroátomos en los anillos favorece la formación de nuevos puentes de hidrógeno.



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

Sustituir anillos aromáticos por otros fusionados puede algunas veces incrementar las interacciones o la selectividad.



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  $\alpha$  y  $\beta$  de adrenalina.

## Optimización del prototipo

### 7. Isómeros

Los **isómeros** son todas aquellas moléculas o iones con el mismo número de átomos y/o el mismo número de electrones de valencia. **Bioisómeros** son grupos de átomos o moléculas que tienen propiedades químicas y físicas similares y que producen efectos biológicos similares.

Se dividen en:

1. Clásicos
2. No clásicos

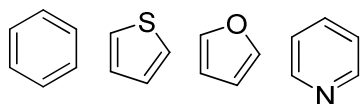
#### Bioisómeros monovalentes

F, H  
OH, NH,  
F, OH, NH  
SH, OH  
Cl, Br, CF<sub>3</sub>

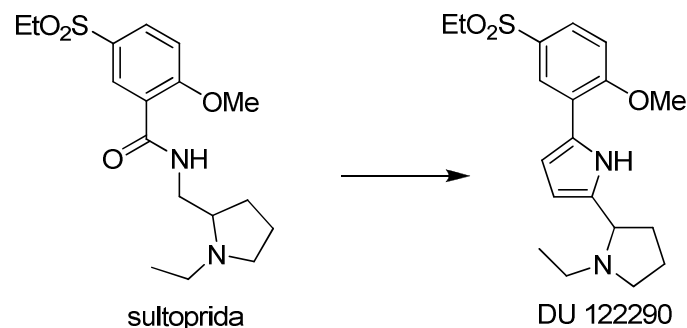
#### Bioisómeros divalentes

-C=S, -C=O, -C=NH, -C=C-

#### Anillos equivalentes




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.



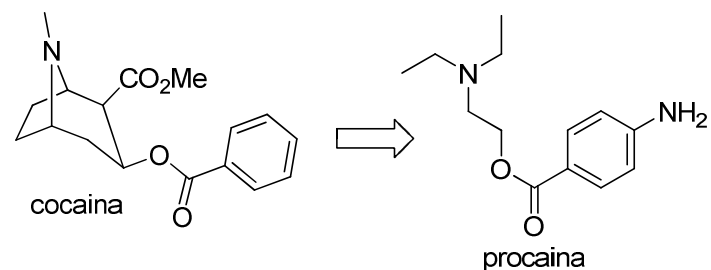
## Optimización del prototipo

### 8. Simplificación de la estructura

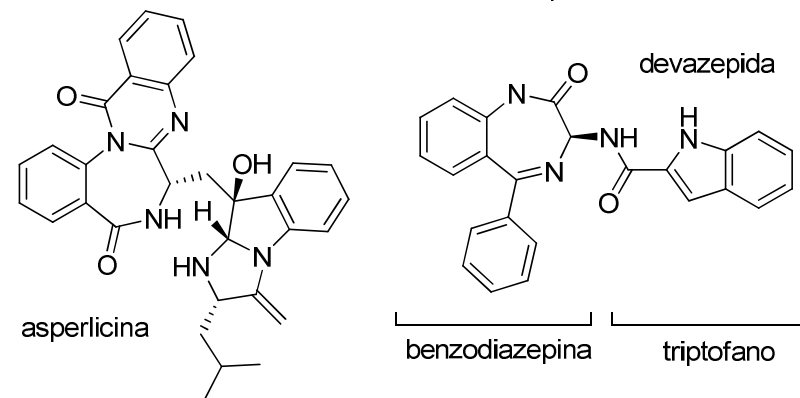
La simplificación es una estrategia comúnmente usada a partir de prototipos complejos que proceden de fuente natural. Una vez que los grupos funcionales de un fármaco han sido descubiertos mediante estudios estructura-actividad, es usual descartar las partes no esenciales de las moléculas. La simplificación se lleva en pequeñas etapas y siempre manteniendo los grupos con actividad.

Estructura simple  •Facilidad de síntesis  
•Menor coste

Esta estrategia ha sido usada con éxito con el alcaloide cocaína que llevó a descubrir la procaína (o Novocaina) en 1909.



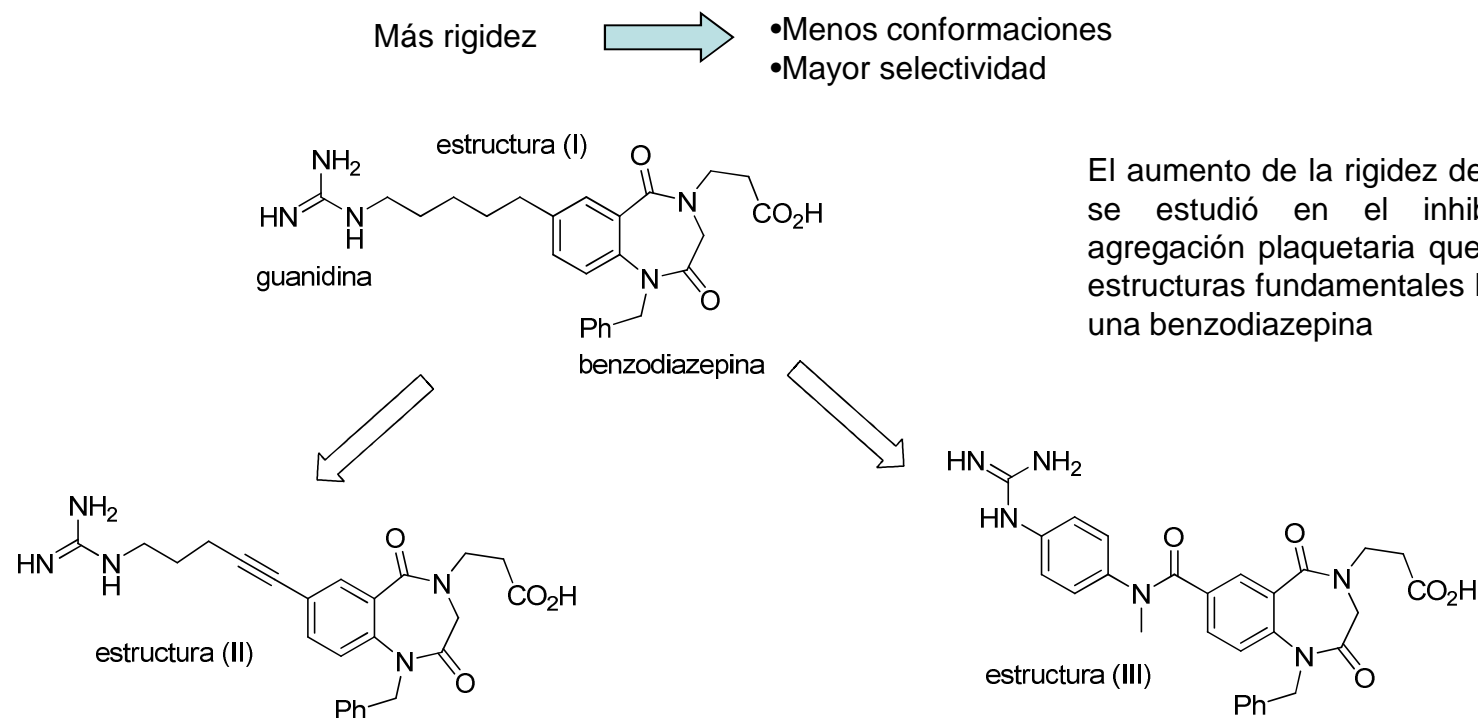
El metabolito asperlicina fue simplificado a devazepida manteniendo el anillo benzodiazepina y el esqueleto indólico inherente en la estructura. Tanto asperlicina y devazepida actúan como antagonistas del mensajero neuropéptido llamado colecistoquinina (CCK) el cual está implicado en los ataques de pánico.



## Optimización del prototipo

### 9. Aumento de la rigidez

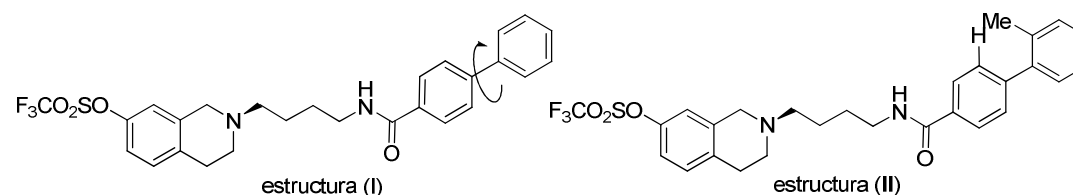
El aumento de la rigidez de una estructura es usado para aumentar la actividad de un fármaco o reducir sus efectos secundarios. La flexibilidad de una molécula aumenta las posibilidades de interaccionar con más de un sitio activo aunque sea con baja eficiencia. La estrategia de aumentar la rigidez permite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



## Optimización del prototipo

### 9. Aumento de la rigidez

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 D<sub>3</sub>, 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.



Desventajas:

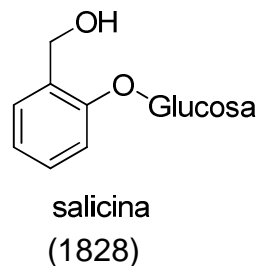
- 1) Dificultad de sintetizar estructuras rígidas
- 2) Es posible que demasiada rigidez bloquee el compuesto en una conformación inactiva.

# Optimización del prototipo

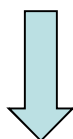
## Ejemplo histórico



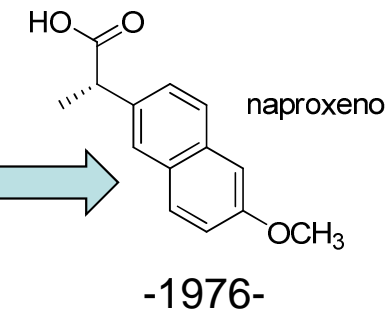
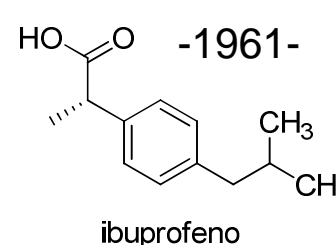
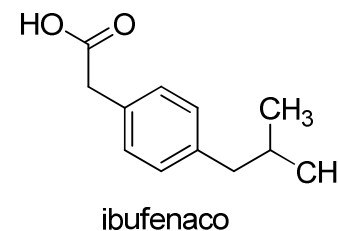
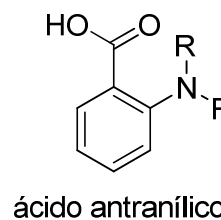
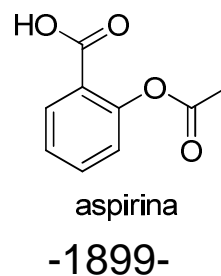
**Hojas del Sauce**  
Medicina Tradicional Europea  
(tratamiento dolor)



extracción

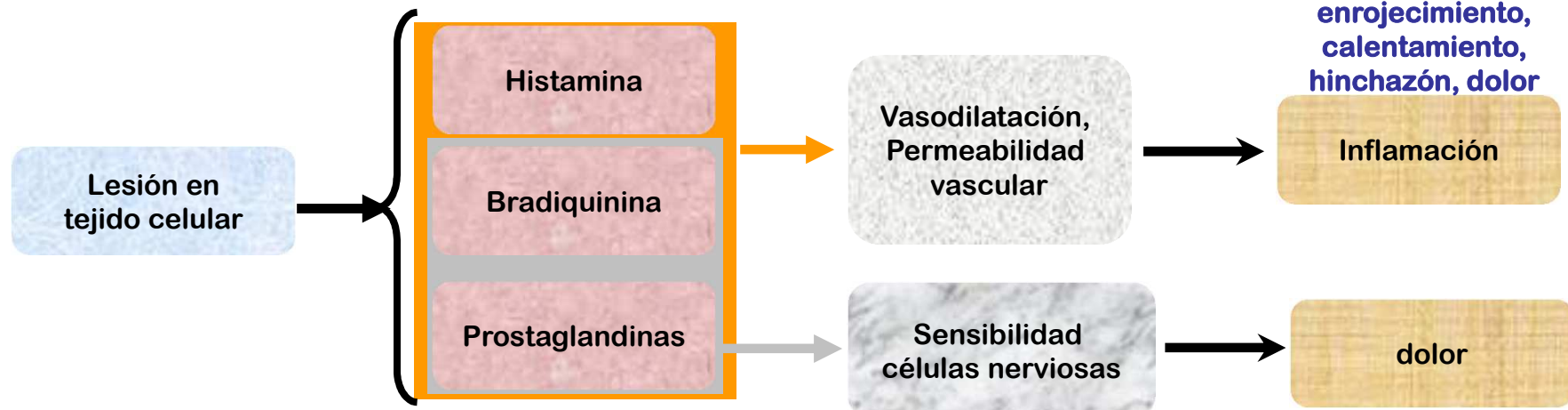


**Fármaco**

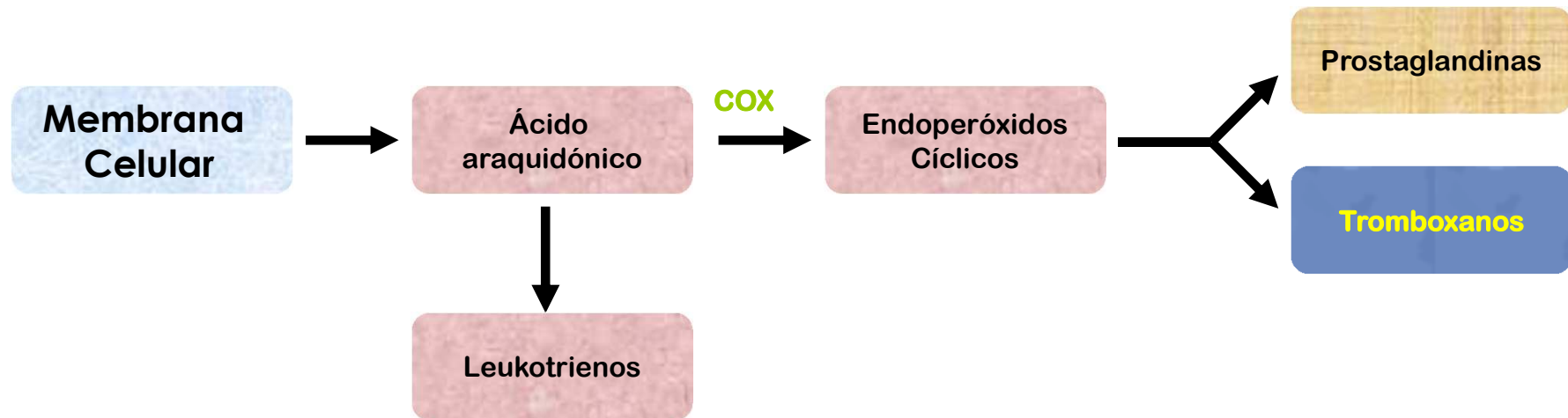


# Optimización del prototipo

## Ejemplo histórico



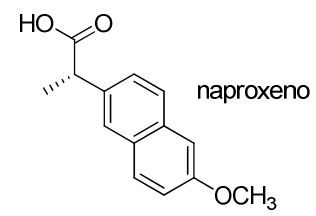
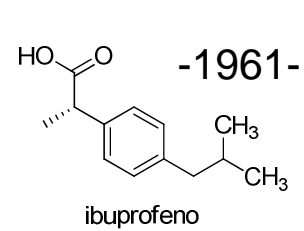
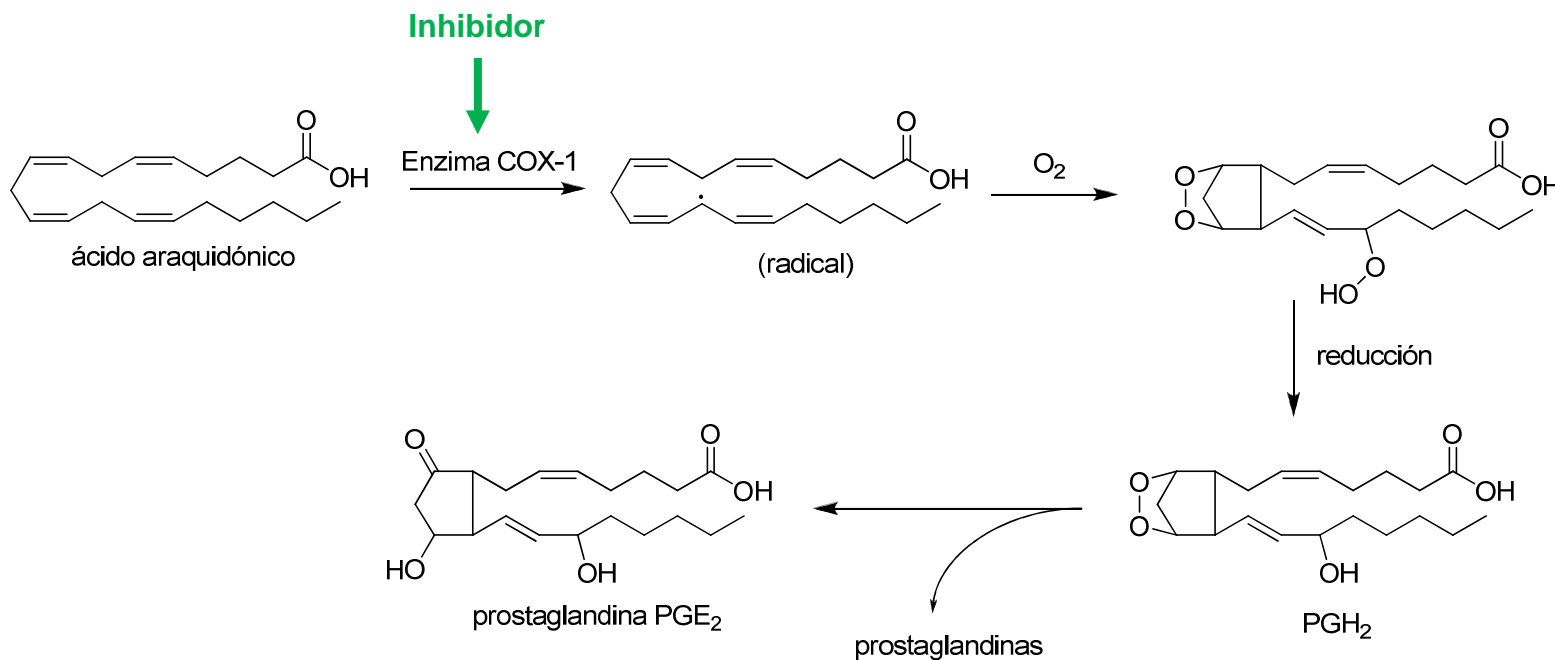
## El proceso inflamatorio





# Optimización del prototipo

## Ejemplo histórico



**Inhibidores**  
-1976-



-1899-

Proceso enzimático de producción de prostaglandinas.  
Fuente: Molecules and Medicine, E. J. Corey, B. Czakó, L. Kürti,  
Ed. Wiley & Sons, 2007