

BLOQUE TEMÁTICO 5.- Inhibidores enzimáticos

Daniel Collado Martín

Departamento de Química Orgánica

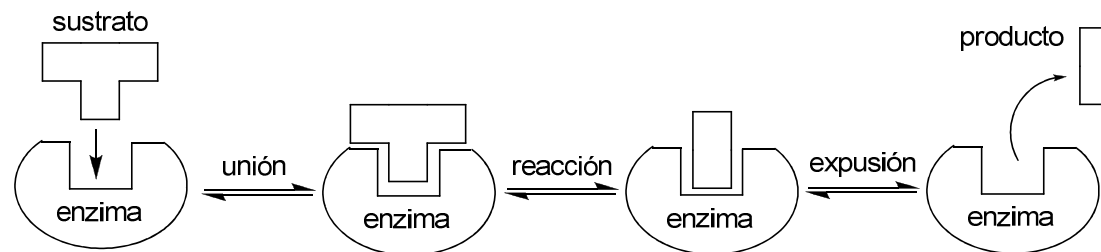
Facultad de Ciencias

Inhibidores Enzimáticos

Prácticamente todas las funciones de la célula requieren directa o indirectamente la presencia de enzimas para que ocurran a una velocidad adecuada las reacciones químicas que en definitiva son las responsables de esas funciones.

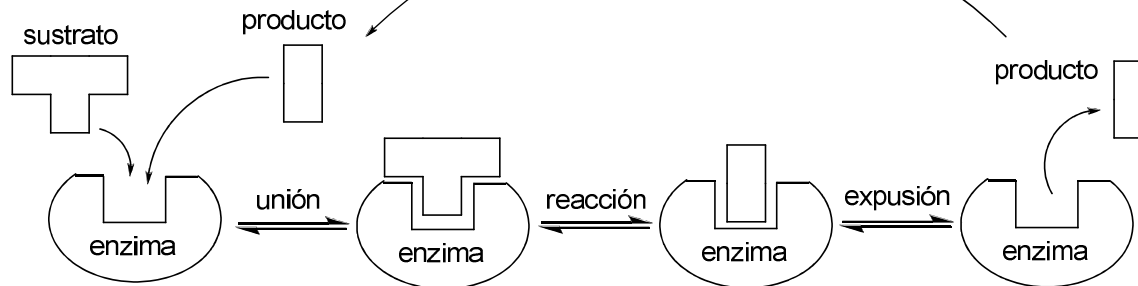


Estructura tridimensional de la enzima fenilalanina hidroxilasa.
Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>



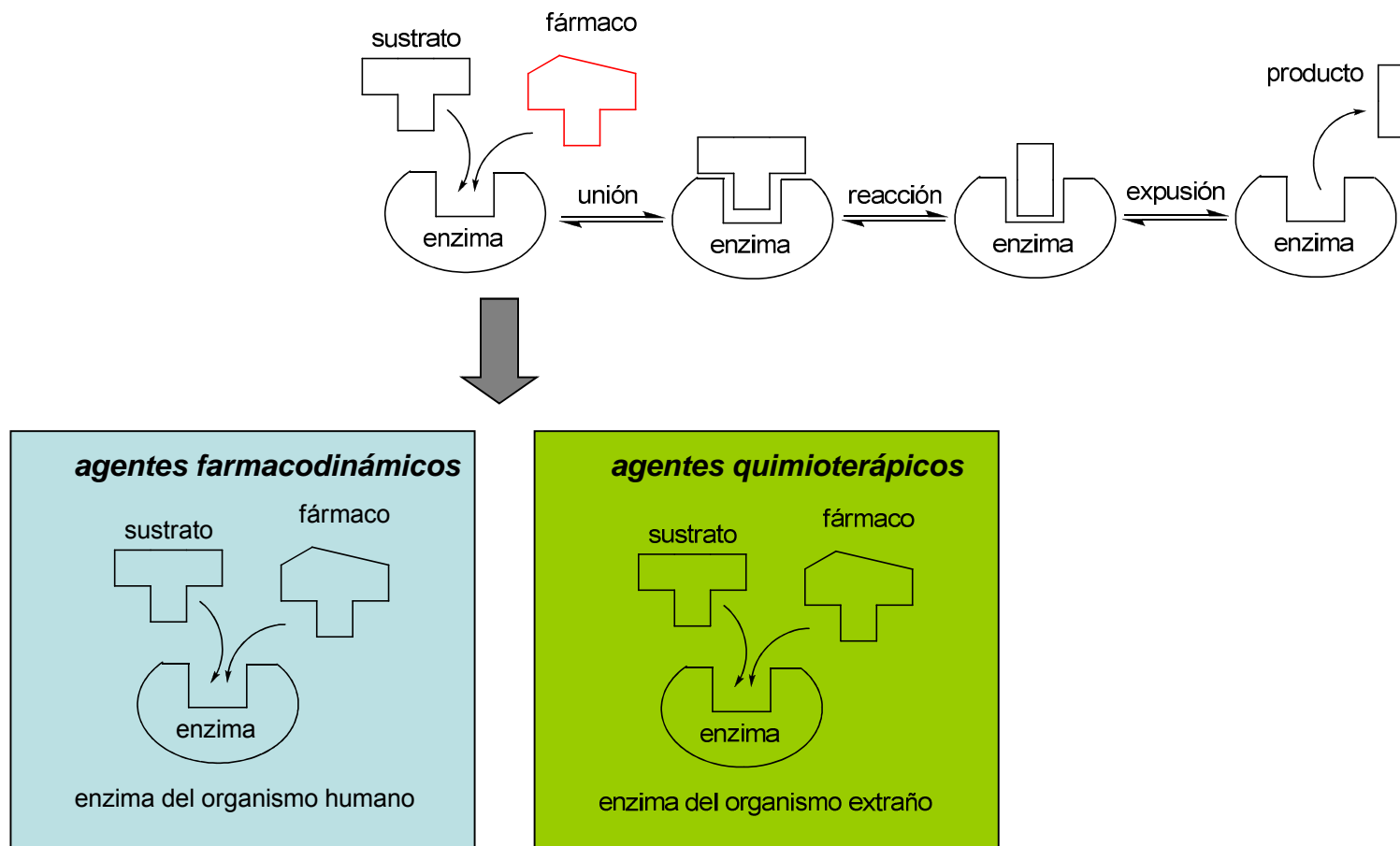
Retroalimentación negativa

Inhibición competitiva
Inhibición alostérica



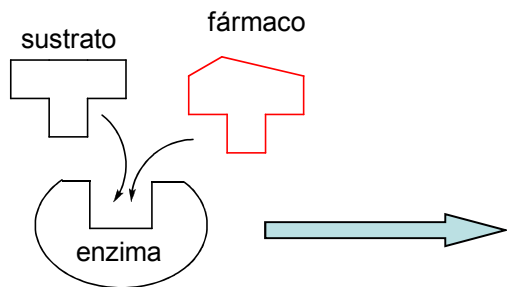
Inhibidores Enzimáticos

El hecho de que las enzimas catalicen prácticamente todas las reacciones biológicas relevantes otorga a los inhibidores naturales o sintéticos un destacado valor terapéutico.



Inhibidores Enzimáticos

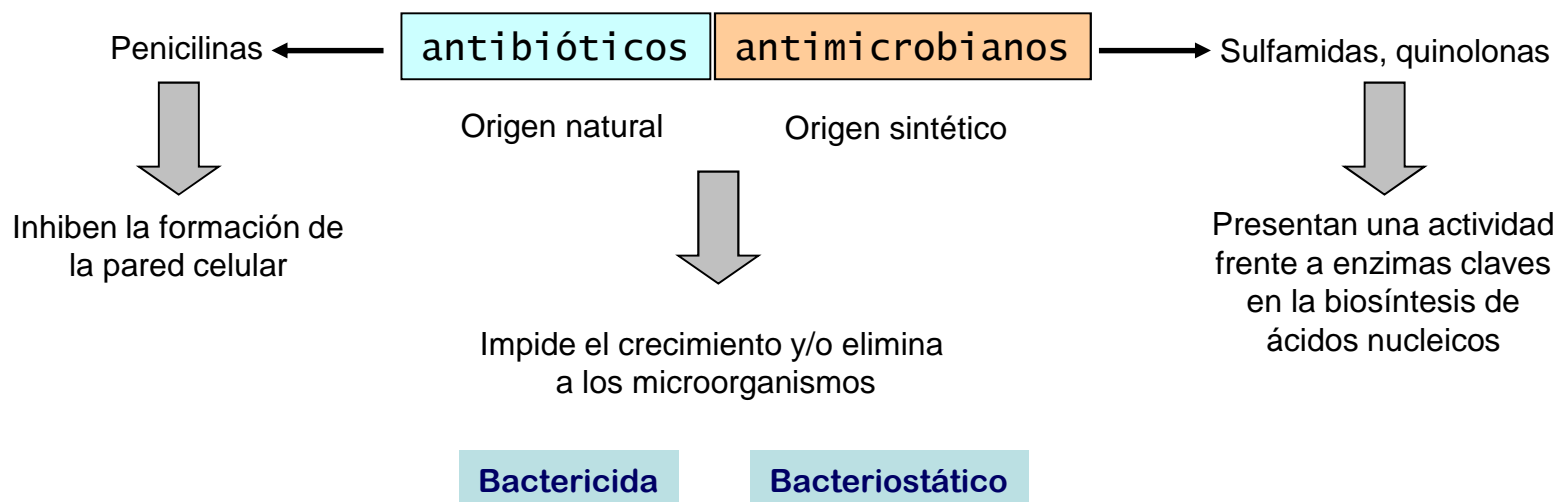
agentes quimioterápicos



enzima del organismo extraño

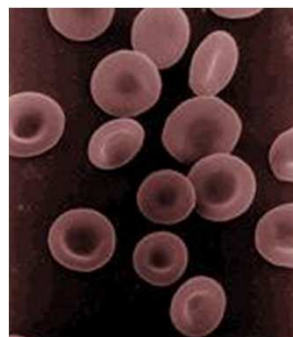
El uso de inhibidores enzimáticos como agentes quimioterápicos se basa en el principio de inhibición de ciertas enzimas diferenciables que no se encuentran en el organismo afectado pero sí en las células de los agente extraños.

- Enzima única del microorganismo
- Enzima muy diferente a la presente en el organismo humano

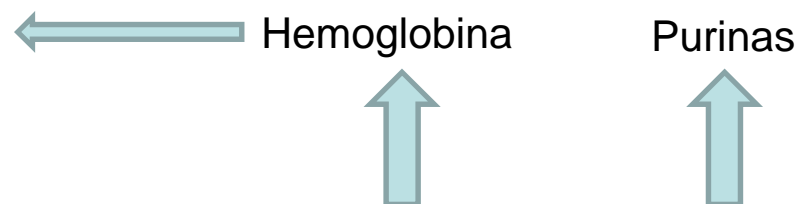


Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

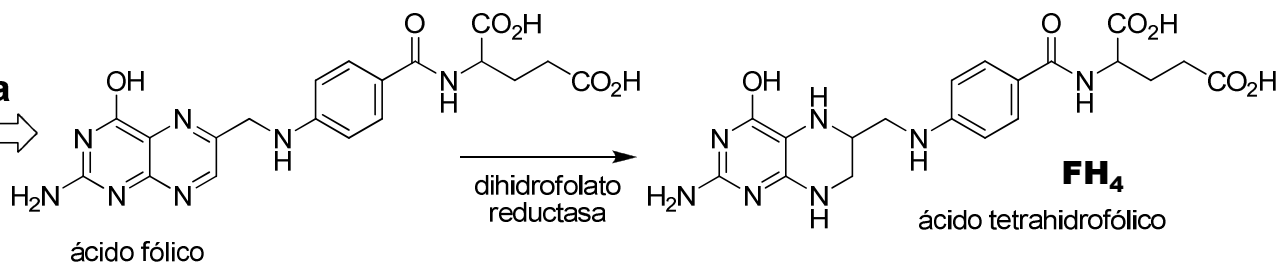
El ácido fólico pertenece al grupo de las vitaminas B y se halla ampliamente distribuido en la naturaleza. Es necesario para la biosíntesis de proteínas estructurales, hemoglobina así como es un cofactor esencial para la síntesis de purinas y en última instancia de ADN.



Glóbulos rojos:
Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>



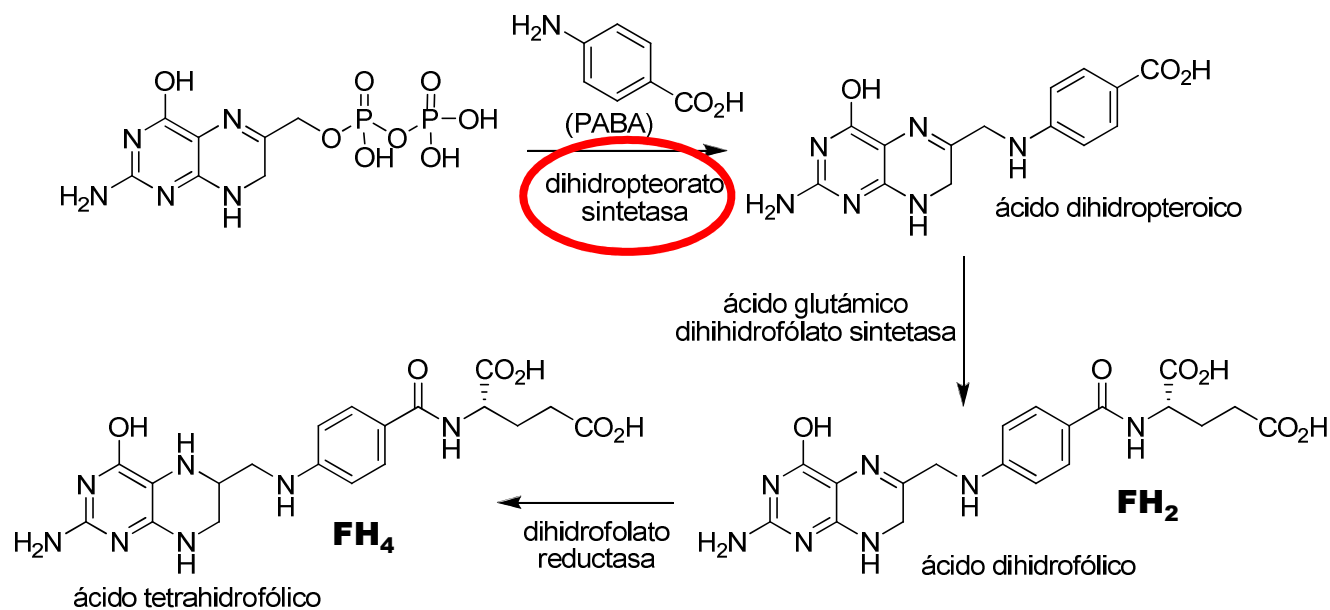
Dieta



Biosíntesis del ácido tetrahidrofólico en célula de mamífero

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

El ácido fólico pertenece al grupo de las vitaminas B y se halla ampliamente distribuido en la naturaleza. Es necesario para la biosíntesis de proteínas estructurales, hemoglobina así como es un cofactor esencial para la síntesis de purinas y en última instancia de ADN.

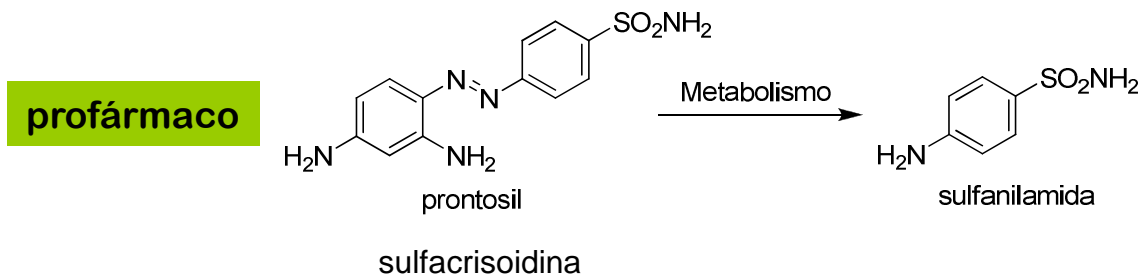


Biosíntesis del ácido tetrahidrofólico en célula bacteriana

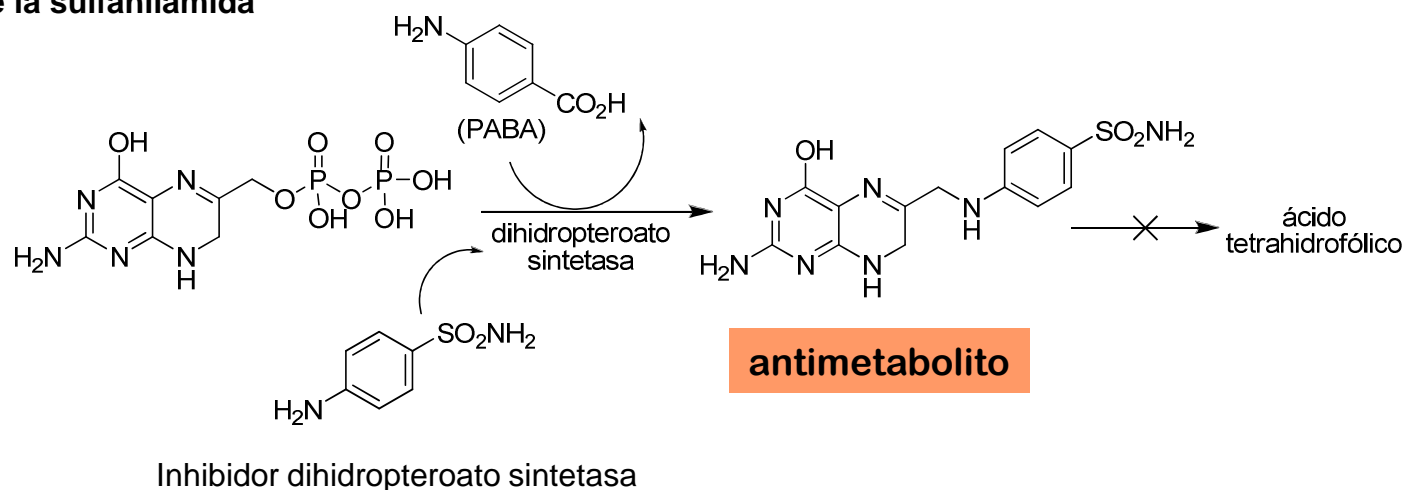
Inhibidores de la enzima dihidropteroato sintetasa → sulfonamidas

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

Las sulfonamidas fueron descubiertas a principios de los años 1930 a partir de estudios con ciertos colorantes azoicos usados en la tinción de bacterias. Se pensó que el prontosil rubrum (sulfacrisoidina) presentaba selectividad frente a ciertas bacterias patógenas y no en células humanas.

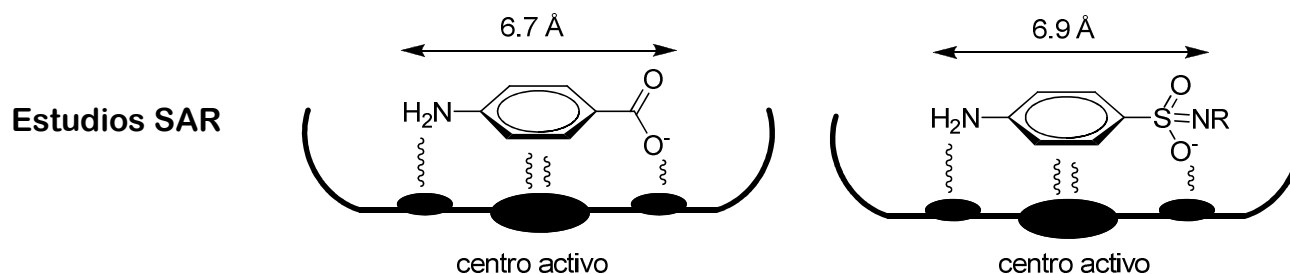


Acción de la sulfanilamida



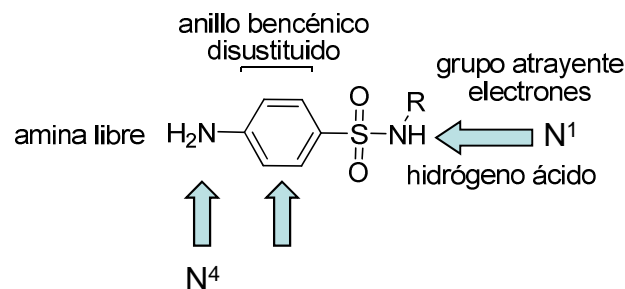
Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

Una vez establecido el potencial quimioterapéutico de este nuevo tipo de compuestos, se iniciaron investigaciones encaminadas al establecimiento de sus relaciones estructura-actividad y a la optimización de su espectro de acción y de sus propiedades farmacocinéticas. De la gran cantidad de análogos estudiados se dedujeron unas relaciones estructura-actividad relativamente simples.



1. Optimización de las propiedades fisicoquímicas
2. Optimización propiedades farmacocinéticas

pKa, solubilidad agua-lípidos

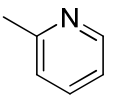
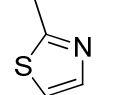
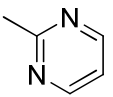
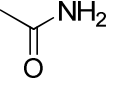


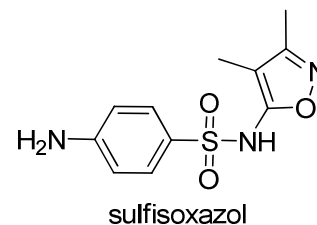
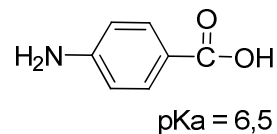
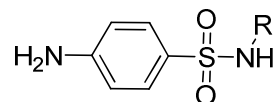
- a) El anillo bencénico disustituido en las posiciones 1 y 4 resulta esencial para la actividad antibacteriana.
- b) El grupo amino de la posición 4 (N⁴) debe estar libre o sustituido por grupos fácilmente metabolizables.
- c) La monosustitución del átomo de nitrógeno del radical sulfonamido (N¹) con radicales de tipo heteroaromático conduce a compuestos más activos.

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

Grupos aromáticos atrayentes de electrones sobre N¹ conducen a un aumento en la acidez de la sulfonamida. Desde un punto de vista galénico, este hecho tiene importancia por permitir la formación de sales solubles en agua, especialmente útiles en la formulación de inyectables. La poca solubilidad de las primeras sulfonamidas producían efectos secundarios como la cristalización en la orina causando daños en el riñón. La sustitución de anillos aromáticos en N¹ reducen el pKa y por tanto la solubilidad en agua.

Modificación de las propiedades fisicoquímicas
pKa

R		pKa
H	sulfanilamida	10.2
	sulfapiridina	8.4
	sulfatiazol	7,1
	sulfadiazina	6,5
	sulfacarbamida	5.4



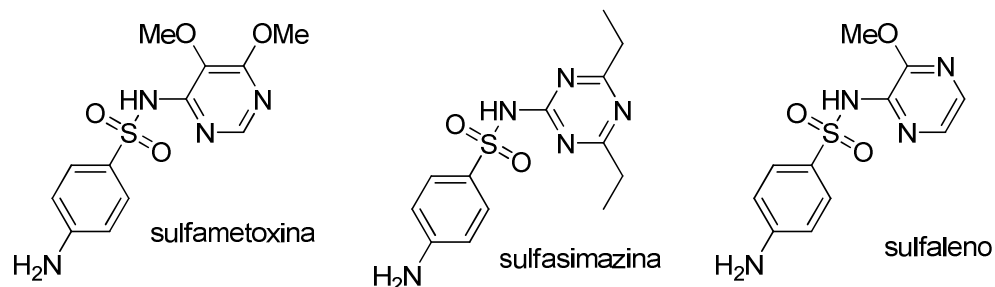
El pKa del sulfisoxazol, uno de las sulfanamidas más populares hoy en día, es de 5,0 cercano al valor 6.5 del PABA.

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

Modificación de las propiedades fisicoquímicas

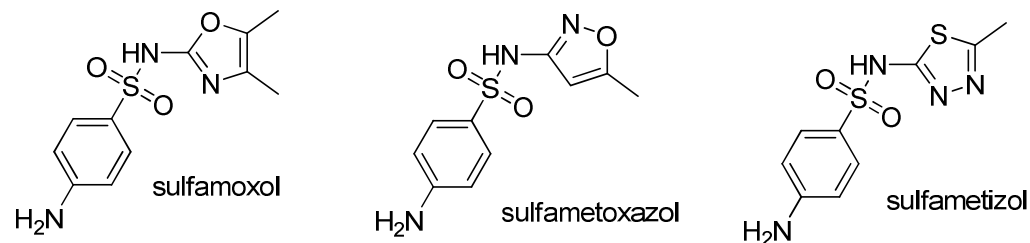
Solubilidad agua-lipofilia

Las sulfonamidas de elevada lipofilia presentan ciclos de seis miembros con radicales apolares o ligeramente polares. Muestran una vida media plasmática alta como consecuencia de su elevada reabsorción tubular. Por este motivo están especialmente indicadas en el tratamiento de infecciones sistémicas.



Mayor lipofilia → Mayor absorción → Mayor concentración en plasma

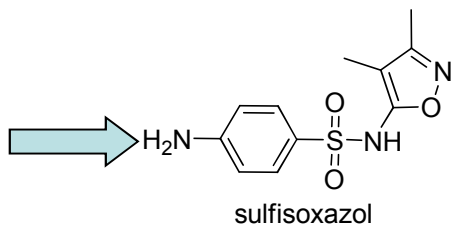
Cuando el sistema heterocíclico en N¹ es de naturaleza polar, las sulfonamidas resultantes presentan una velocidad de eliminación renal elevada por lo que están especialmente indicadas en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.



Menor lipofilia → Menor absorción → Infecciones intestinales
Infecciones renales

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

Metabolismo

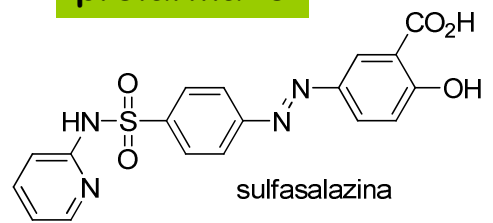


1. Acetilación
2. Conjugación con ácido glucorónico

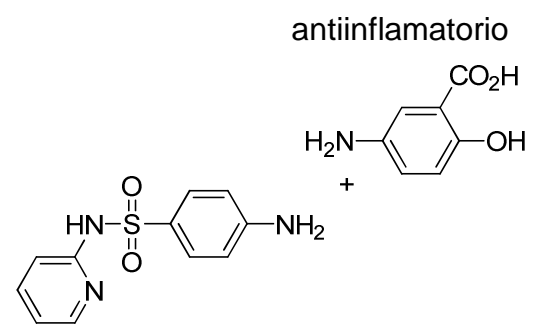


Desactivación

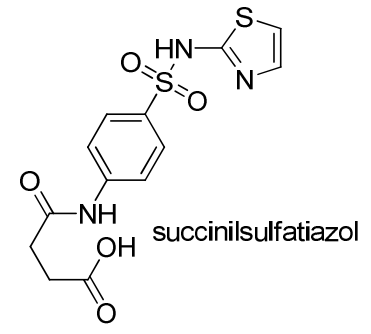
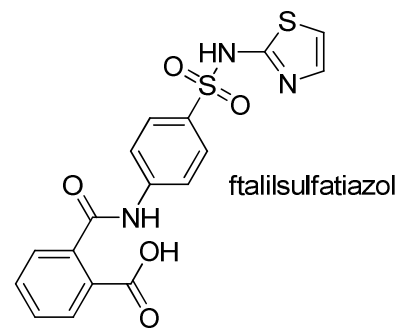
profármaco



enzima



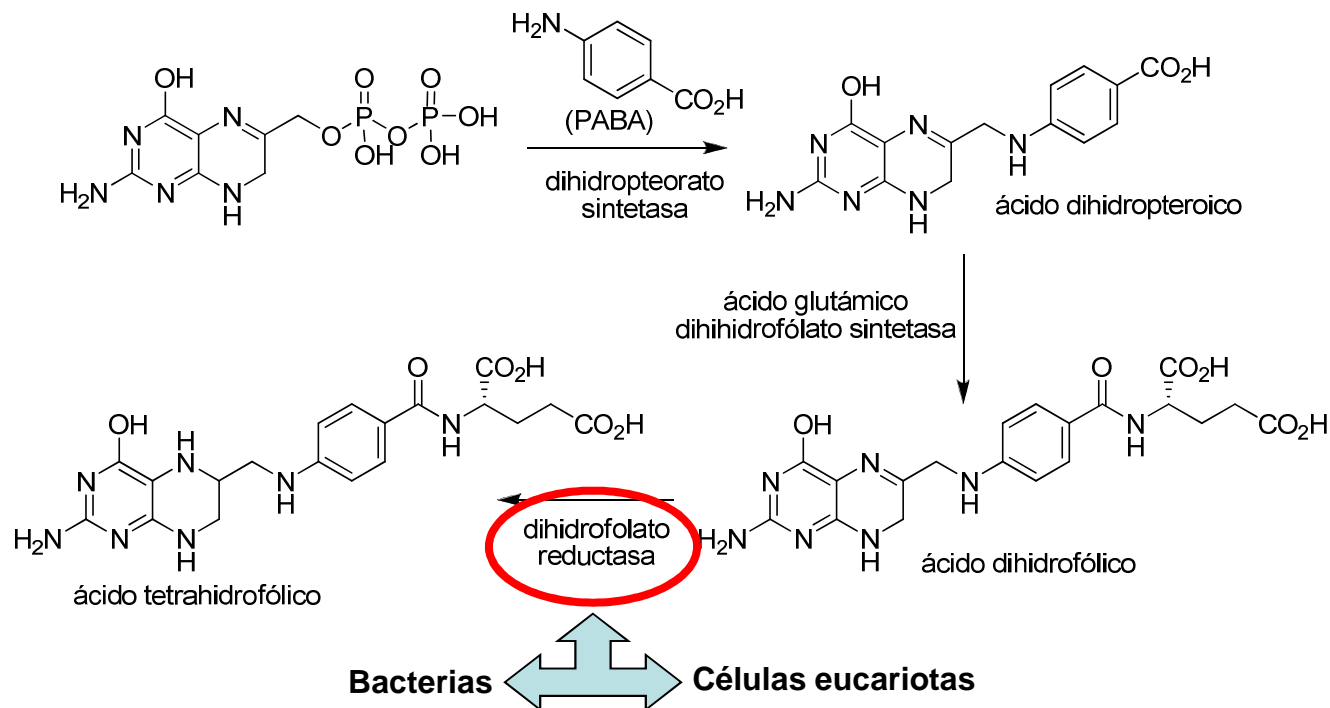
La sulfasalazina requiere la reducción metabólica del grupo azo. En este caso, además de la sulfonamida se libera el ácido aminosalicílico que actúa como antiinflamatorio.



Estas sulfonamidas se caracterizan por su escasa o nula absorción vía oral. En el tramo final del intestino pueden experimentar una activación metabólica por acción de los propios microorganismos de la flora intestinal. Se activan por hidrólisis del grupo carboxamido

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

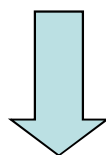
La inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) da lugar igualmente a la inhibición de la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico.



Biosíntesis del ácido tetrahidrofólico en célula bacteriana

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

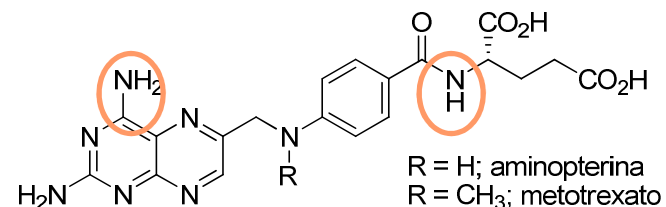
La inhibición de la dihidrofolato reductasa implica una reducción de la biosíntesis de purinas y pirimidinas en las células humanas cuyo resultado es la inhibición de la duplicación del ADN.



antineoplásico

Aunque este proceso no afecta exclusivamente a las células cancerosas, es más importante en estas dada su elevada velocidad de duplicación.

análogos de «molécula completa»



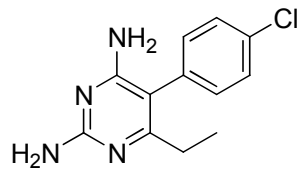
Estos compuestos se enlazan al centro activo de la dihidrofolato reductasa con una afinidad estimada entre 3.000 y 10.000 veces superior a la del sustrato natural, el ácido dihidrofólico.

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

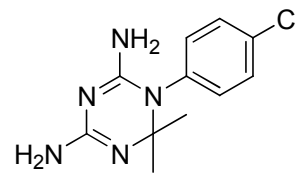
análogos de «molécula corta»

Es interesante resaltar el hecho de que no todos los compuestos presentan la misma selectividad frente a la enzima humana y la bacteriana, lo que está relacionado con diferencias entre las dihidrofolato reductasas de diferentes organismos.

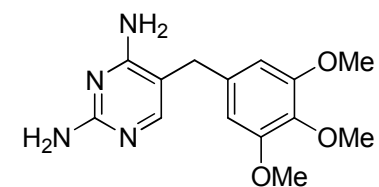
Alta selectividad



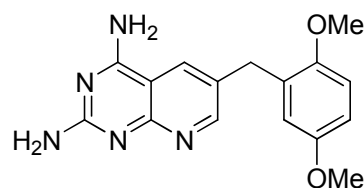
pirimetamina
(antibacteriano)



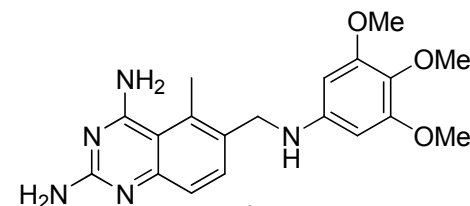
cicloguanilo
(antibacteriano)



trimetoprim
(antibacteriano)



piritrexeno
(antineoplásico)

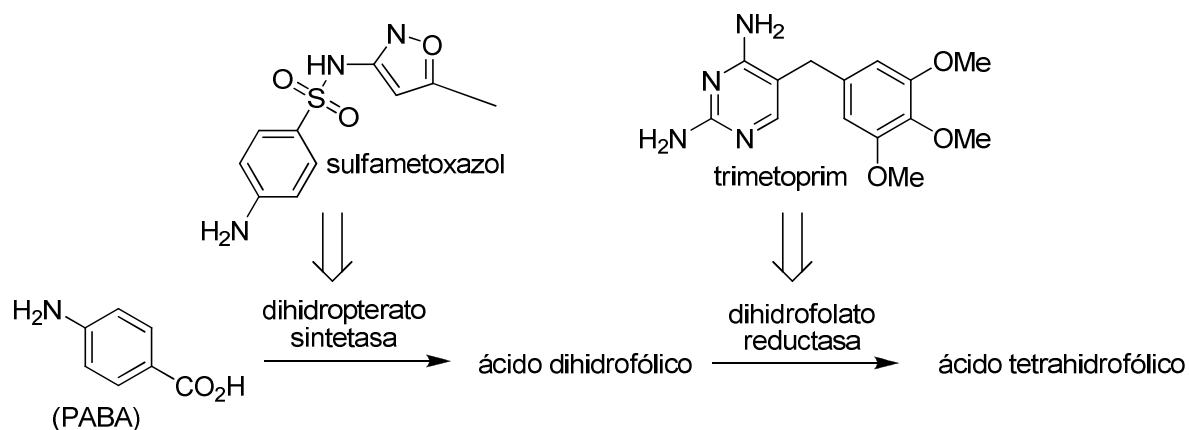


trimetrexato
(antineoplásico)

Baja selectividad

Inhibidores de la Ruta del Ácido Fólico

En la terapia antibacteriana pueden emplearse combinaciones de fármacos que bloqueen la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico a dos niveles diferentes: la combinación de una sulfonamida (sulfametoxazol: inhibe la incorporación del GABA) con una diaminopirimidina (trimetoprim: bloqueo de la dihidrofolato reductasa) permite conseguir una acción antibacteriana a dosis mucho más bajas para cada fármaco que las requeridas para alcanzar un efecto similar con cada uno de los fármacos por separado.



Esta estrategia terapéutica constituye el denominado **bloqueo secuencial**.

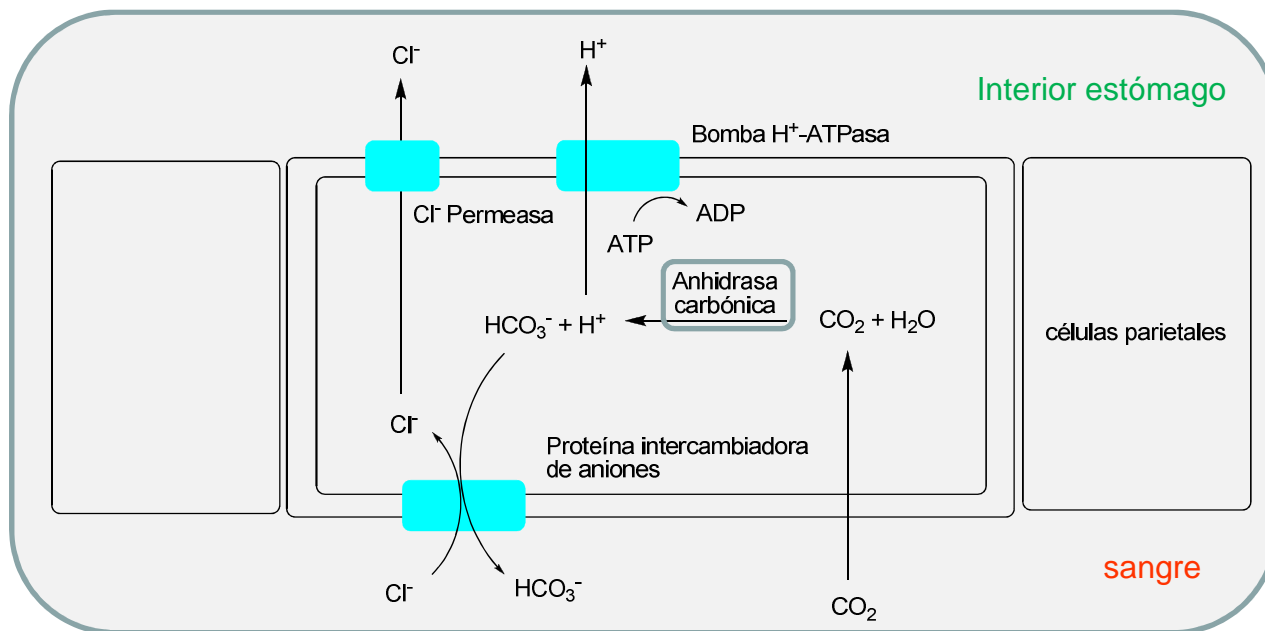
Inhibidores de la anhidrasa carbónica



enzima anhidrasa carbónica

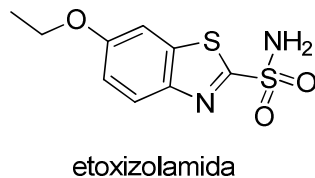
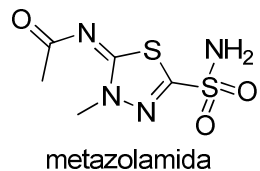
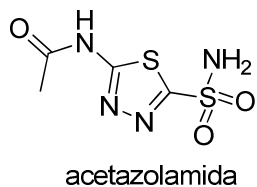
Cataliza el paso de anhídrido carbónico a ácido carbónico. La función primaria de la enzima en animales es interconvertir el dióxido de carbono y el bicarbonato para mantener el equilibrio ácido-base en la sangre y otros tejidos, y ayudar al transporte de dióxido de carbono fuera de los tejidos.

Células del estómago



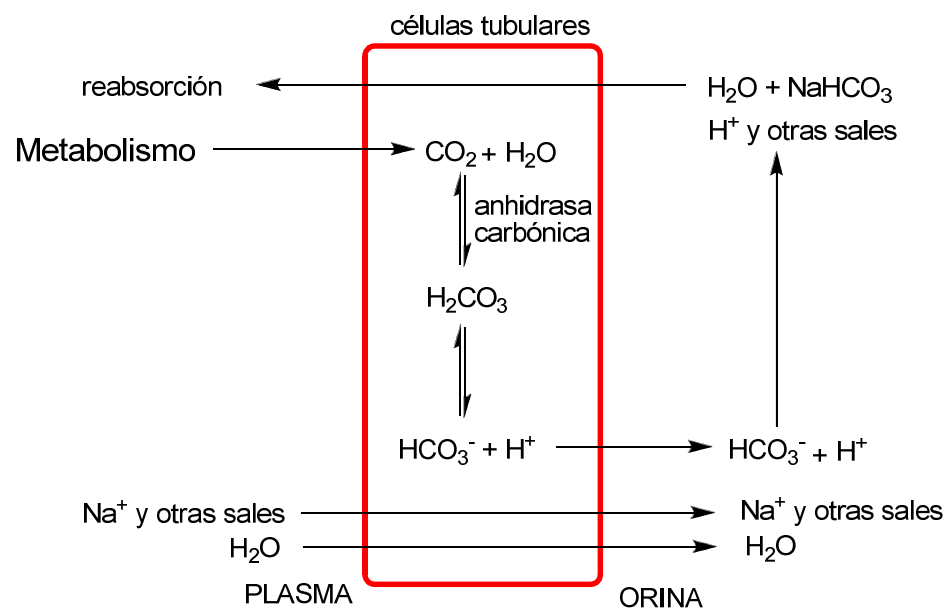
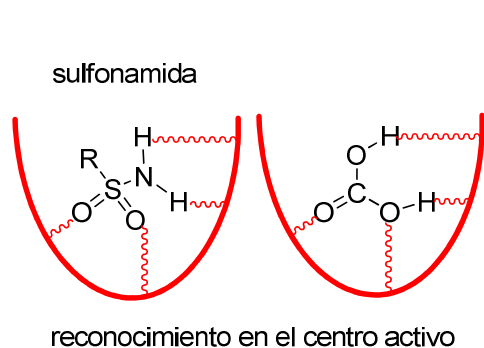
La anhidrasa carbónica forma parte del proceso de secreción de ácido hacia el lumen gástrico.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

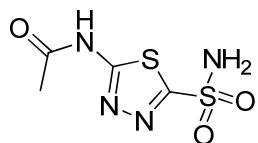


enzima anhidrasa carbónica

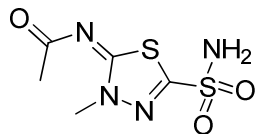
La anhidrasa carbónica que se localiza en las paredes de las células del túbulo proximal del riñón tiene como misión la reabsorción de bicarbonato sódico junto con el equivalente osmótico de agua correspondiente. La observación de los efectos diuréticos de ciertas sulfonamidas se asoció a su capacidad para inhibir competitivamente la enzima anhidrasa carbónica.



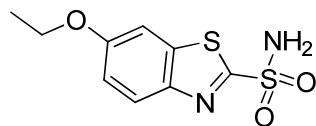
Inhibidores de la anhidrasa carbónica



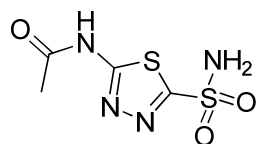
acetazolamida



metazolamida

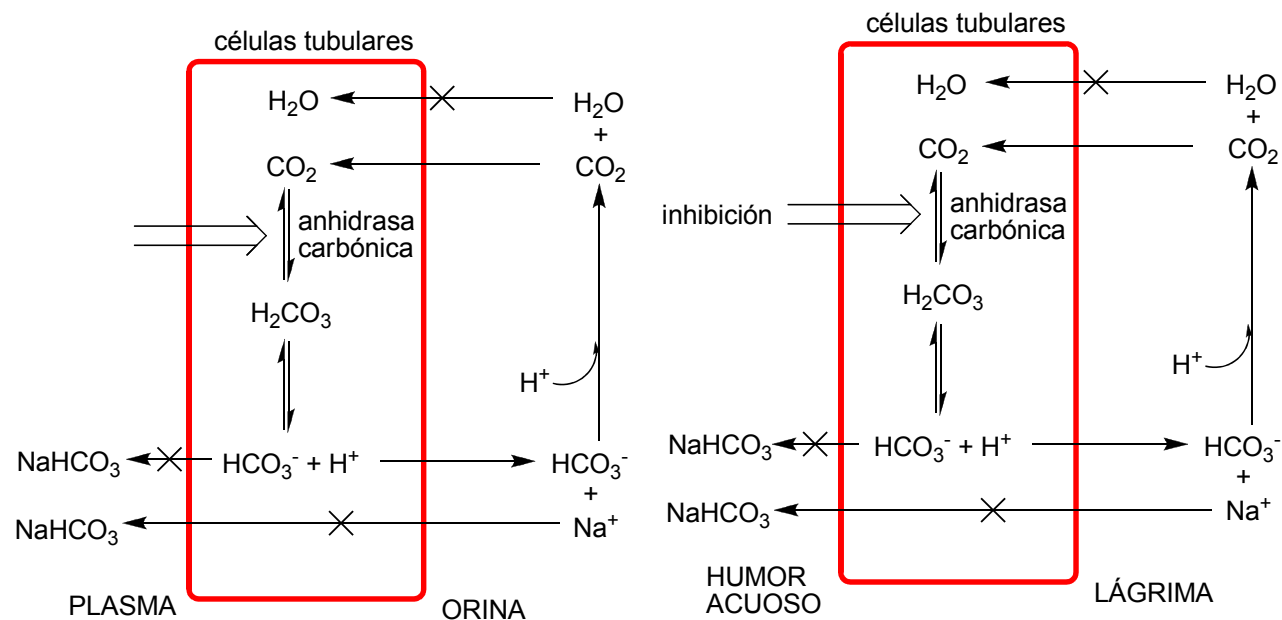


etoxizolamida



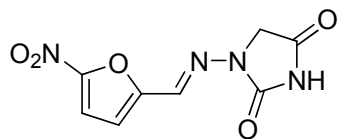
enzima anhidrasa carbónica

La anhidrasa carbónica participa en la formación del humor acuoso, los inhibidores de la anhidrasa carbónica darán lugar a una disminución en la recaptación de bicarbonato sódico y de agua desde la lágrima hacia el humor acuoso, lo que encuentra utilidad en el tratamiento del glaucoma.

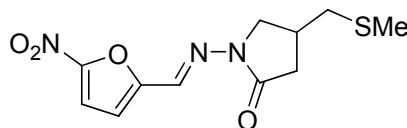


Inhibidores del metabolismo de los carbohidratos

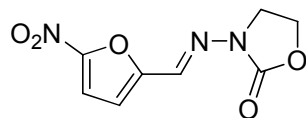
Nitrofuranos



nitrofurantoina

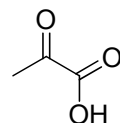


nifuratel



furazolidona

Los nitrofuranos actúan sobre varios de los procesos enzimáticos implicados en la respiración celular y en el metabolismo de los azúcares. Están especialmente indicados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.



piruvato



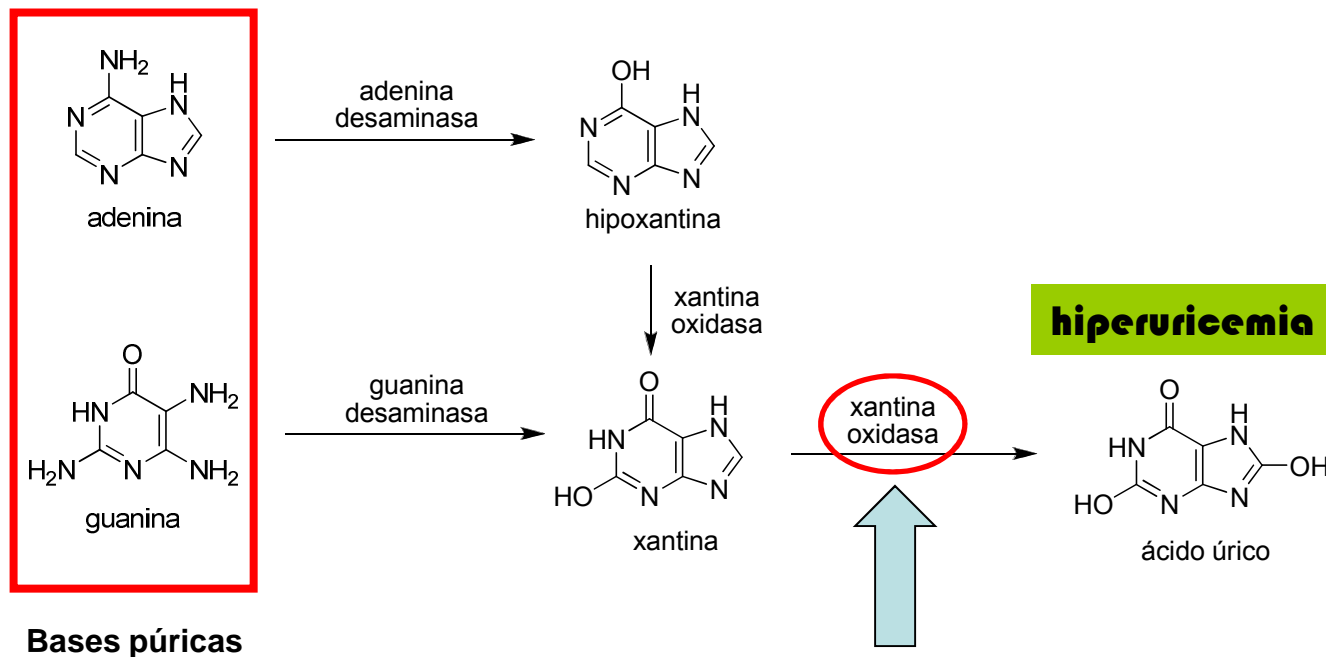
Antibacterianos sintéticos

Bacteroestático en concentraciones 32 mg/mL y *bactericida* en concentraciones 100mg/mL

Presenta problemas de toxicidad. La furazolidona está declarado como un carcinógeno genotóxico. Existe consenso mundial respecto a la no utilización de los nitrofuranos en animales cuyos productos o subproductos sean destinados al consumo alimentario humano. Esta prohibición también abarca su utilización en apicultura.

Inhibidores del metabolismo del ácido úrico

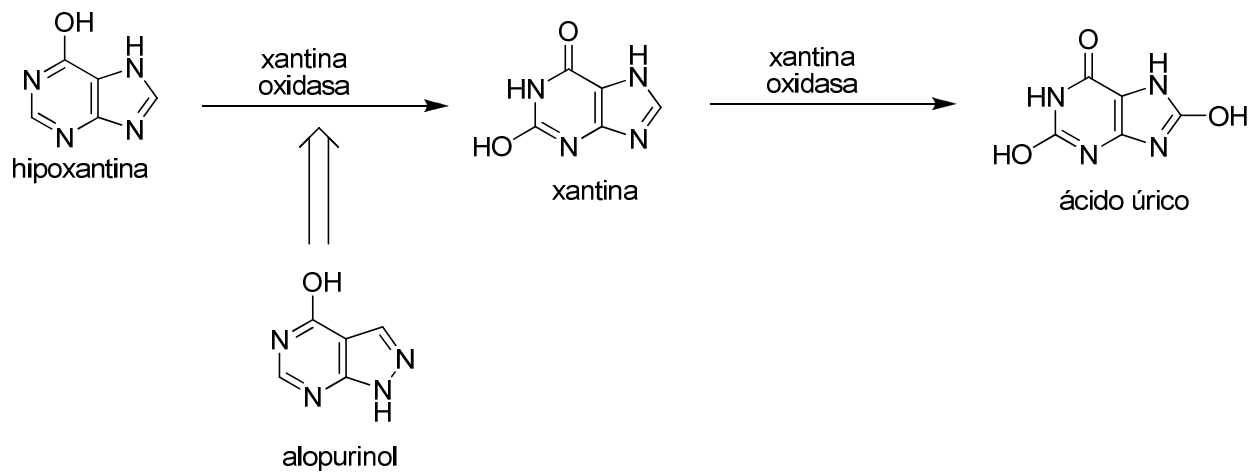
El ácido úrico es el producto metabólico de las purinas resultantes de la oxidación de las xantinas por la enzima xantina oxidasa.



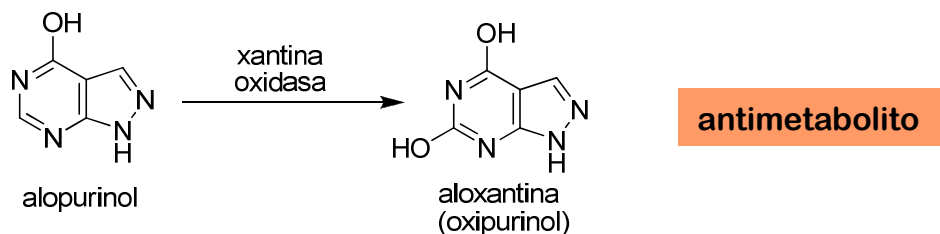
Metabolismo de los ácidos nucleicos
Dieta rica en carne, marisco, pescado azul

Los inhibidores de la xantina oxidasa suelen emplearse para el tratamiento de esta enfermedad.

Inhibidores del metabolismo del ácido úrico

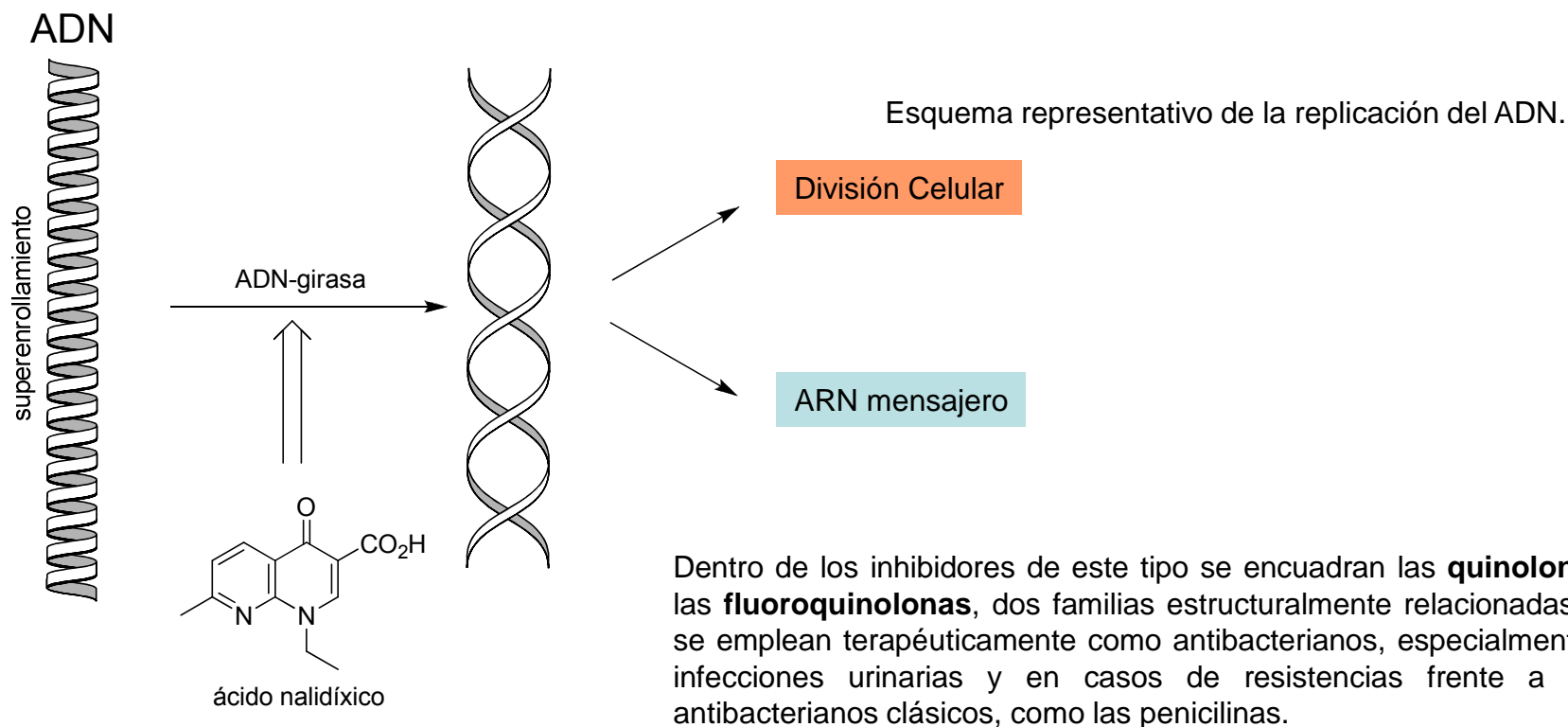


Dado que el **alopurinol** es un inhibidor reversible y selectivo de la enzima xantina oxidasa, es capaz de disminuir la concentración de ácido úrico en plasma, lo que justifica su empleo como antigotoso. El alopurinol es también sustrato de la xantina oxidasa, que cataliza su oxidación a aloxantina (oxipurinol).

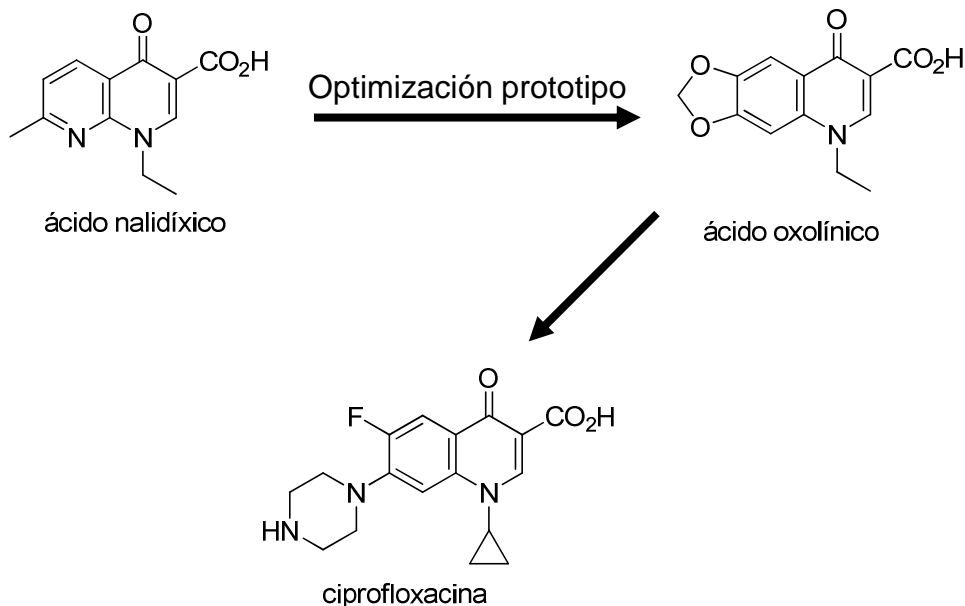


Inhibidores de la ADN-girasa

Son enzimas que catalizan el llamado superenrollamiento del ADN cromosómico utilizado en el establecimiento de la estructura terciaria necesaria para la compactación del contenido genético, la transcripción, replicación y reparación del mismo.



Inhibidores de la ADN-girasa



La ciprofloxacina es, probablemente, el antibacteriano de más amplio espectro de que se dispone en la actualidad, con la ventaja de que la aparición de resistencias es relativamente lenta en este caso.

Quinolonas de Primera Generación

Se absorben bien por vía oral y se unen eficientemente a las proteínas del suero sanguíneo.

Presentan **baja potencia** y altas dosis producen molestias gastrointestinales, salpullidos, y alteraciones visuales.

Quinolonas de Segunda Generación

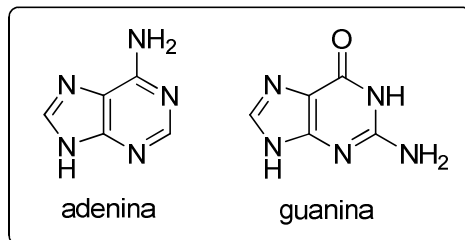
Se absorben bien por vía oral y se unen eficientemente a las proteínas del suero sanguíneo. Presentan alta potencia, amplio espectro antibacteriano.

La **toxicidad** asociada a la quinolonas: alucinaciones, insomnio, alteraciones visuales. Algunos pacientes experimentan procesos de dolor abdominal, anorexia, vómitos.

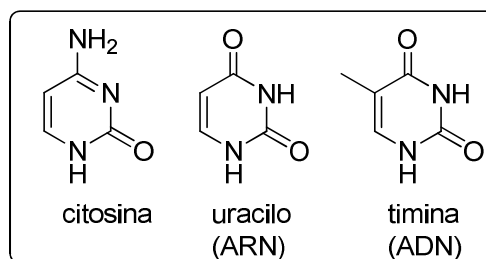
Fármacos que interaccionan con la formación de ADN y ARN

La biosíntesis de las pirimidinas y las purinas como hemos visto está íntimamente relacionada con la formación de los ácidos nucleicos.

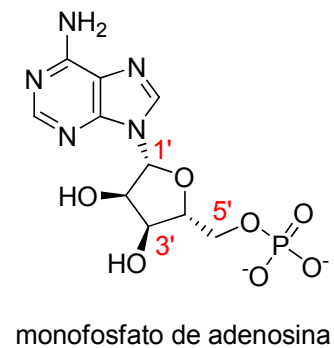
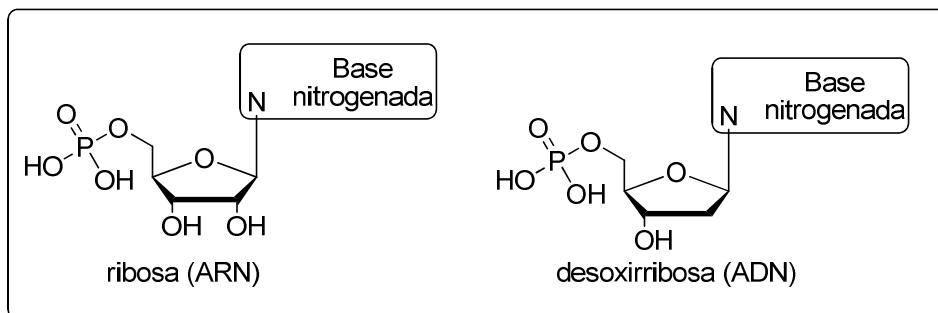
Bases Púricas



Bases Pirimidínicas

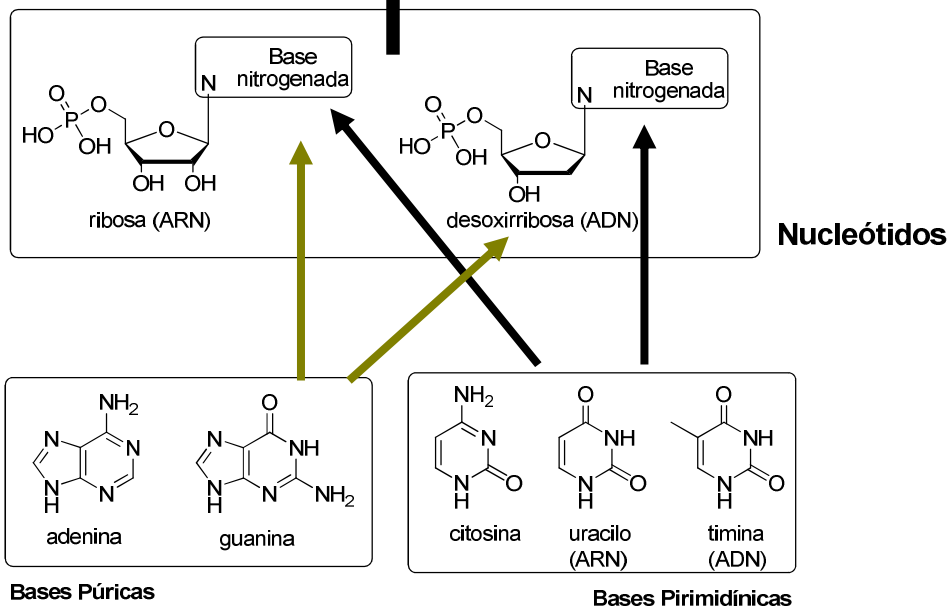
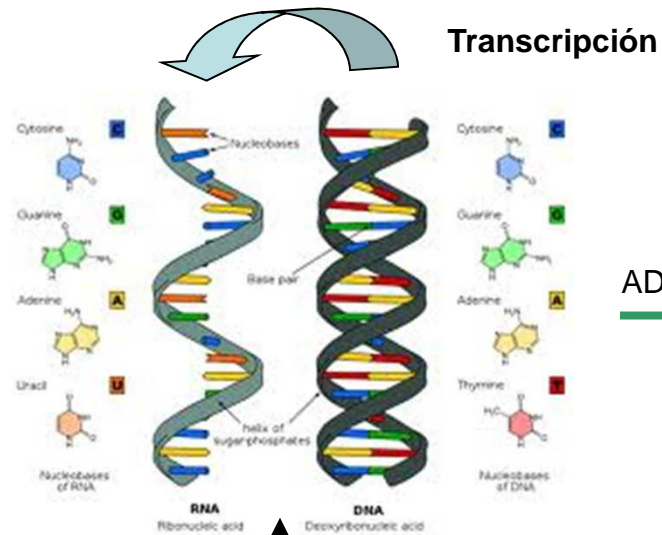


Nucleótidos



Síntesis de ADN - ARN

Traducción (proteínas)

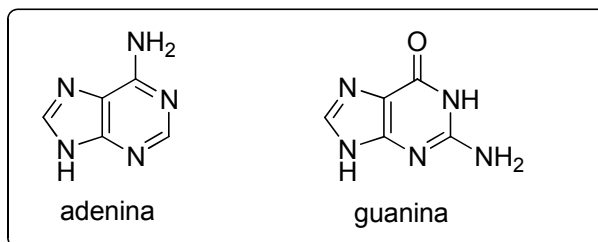


Estrategias para la obtención de fármacos Inhibidores de la regulación de ADN y ARN

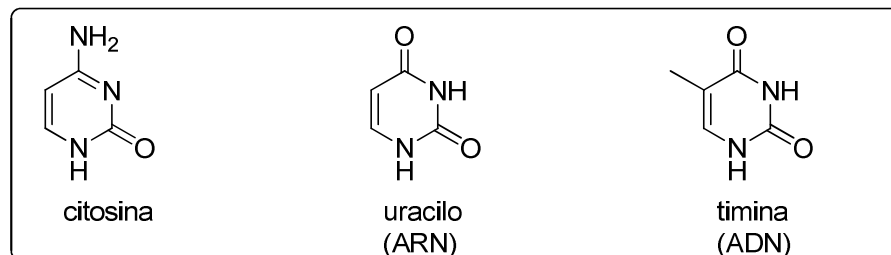
Fármacos quimioterápicos

1. inhibición de quinasas
2. inhibición de enzimas relacionadas con la biosíntesis de pirimidinas y purinas
3. incorporación de los nucleóticos modificados en el ARN o ADN con la consiguiente malformación
4. inhibición de la ADN polimerasa

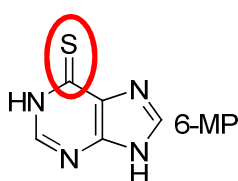
Bases Púricas



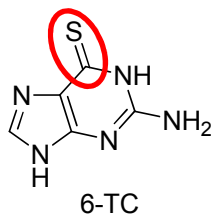
Bases Pirimidínicas



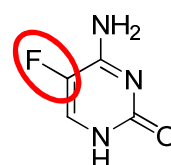
antimetabolito



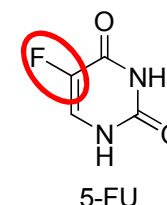
6-Mercaptopurina



6-tioguanina (6-TG)



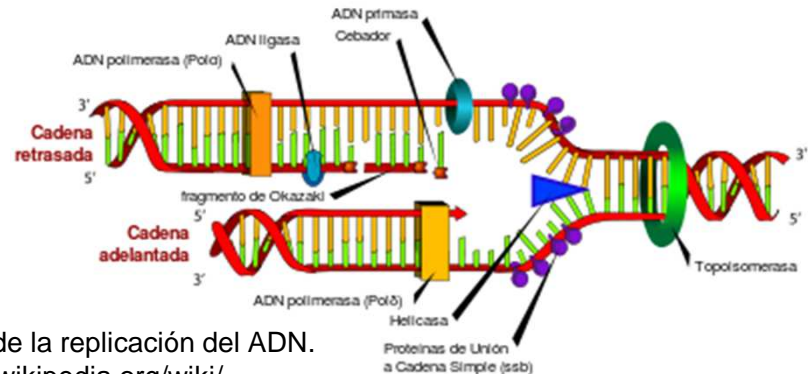
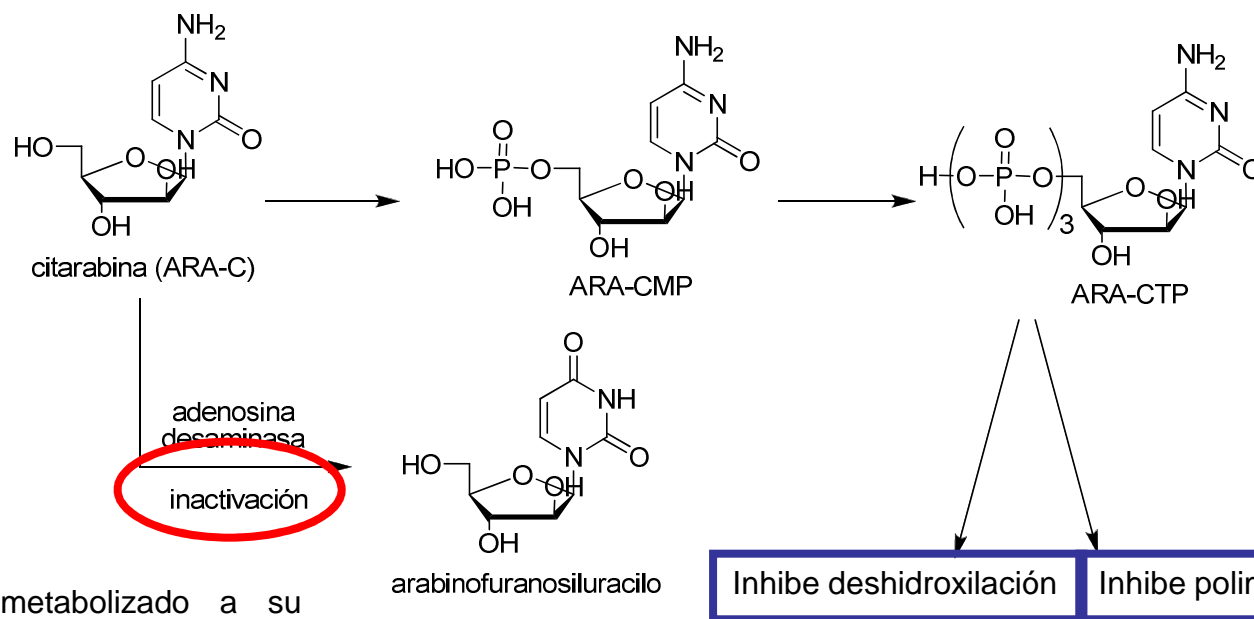
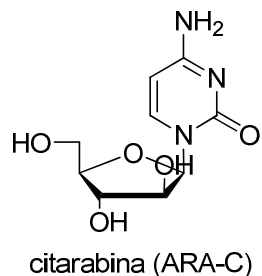
5-Fluorocitosina



5-Fluorouracilo (5-FU)

Inhibidores de la polimerasas del ADN

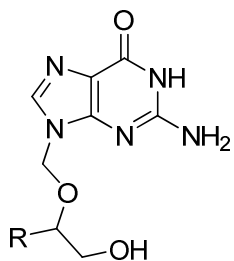
Análogos de nucleósidos



El fármaco debe ser metabolizado a su monofosfato y a su trifosfato para tener actividad como inhibidor selectivo de la ADN polimerasa vírica.

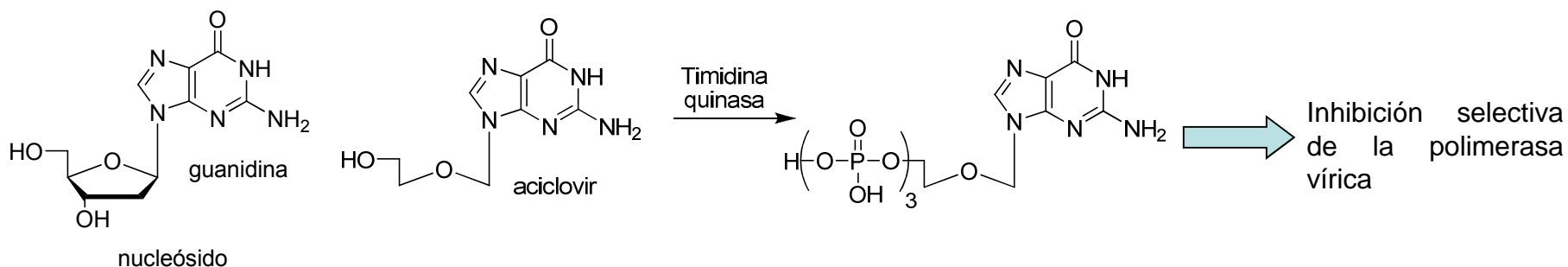
Inhibidores de la polimerasas del ADN

Análogos de nucleósidos



R = H; aciclovir
R = CH₂OH; ganciclovir

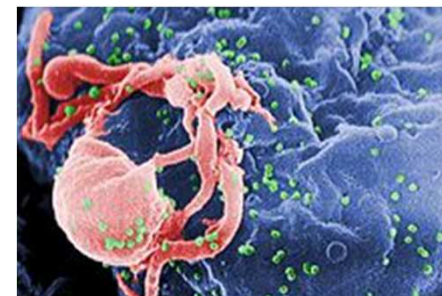
Aciclovir es convertido al derivado di y trifosfato mediante la enzima timidina quinasa.



Análogo de nucleósido de guanidina

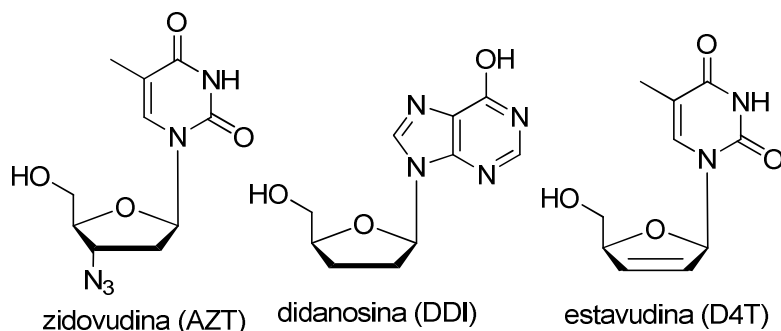
Inhibidores de enzimas de transcripción ADN

El diseño de antimetabolitos de análogos de bases pirimidínicas y púricas ha alcanzado una gran relevancia en la búsqueda de nuevos fármacos eficaces como inhibidores de la duplicación del virus del SIDA (VIH-1). En la síntesis del ADN vírico se necesitan grandes cantidades de nucleósidos y nucleótidos de pirimidinas y purinas bajo el control de la *transcriptasa reversa*. Así, se han descrito numerosos análogos de nucleósidos como inhibidores de la transcriptasa reversa vírica, la enzima que cataliza la síntesis de una copia de ADN a partir del ARN vírico.

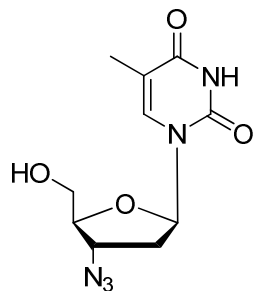


Virus de VIH-1 (en verde) ensamblándose en la superficie de un linfocito. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Análogos sintéticos

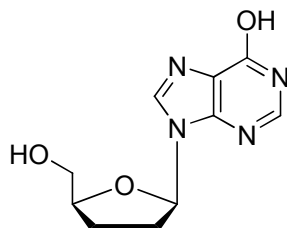


Inhibidores de enzimas de transcripción



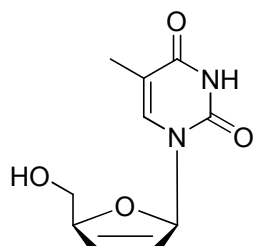
zidovudina (AZT)

Zidovudina es un análogo de timidina con un grupo azido en anillo de dideoxiribosa. Fue el primer medicamento aprobado para el tratamiento del sida y la infección del VIH en 1987.



didanosina (DDI)

La didanosina es una purina dideoxinucleótido, análogo de la inosina. Es un profármaco que es bioactivado por el metabolismo a dideoxiadenosina trifosfato. Didanosina es metabolizada finalmente a hipoxantina, xantina y ácido úrico.



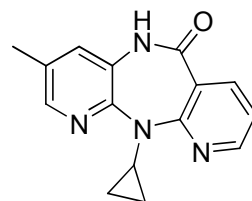
estavudina (D4T)

La estavudina es un análogo de nucleótido de pirimidina que presenta una significativa actividad frente a HIV-1 cuando es metabolizado a su trifosfato. Presenta una alta biodisponibilidad. Está recomendado para pacientes con infección avanzada.

Inhibidores de enzimas de transcripción

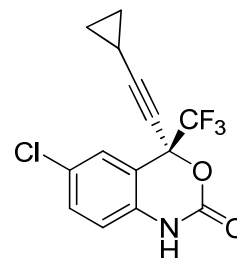
No nucleósidos sintéticos

La nevirapina y sus análogos presentan efecto antiviral contra cepas resistente a AZT. Su forma de acción es diferente a los análogos de nucleótidos. La unión directa con la enzima transcriptasa reversa bloquea la actividad de la enzima polimerasa dependiente de ADN debido a la disrupción en el centro activo.



nevirapina

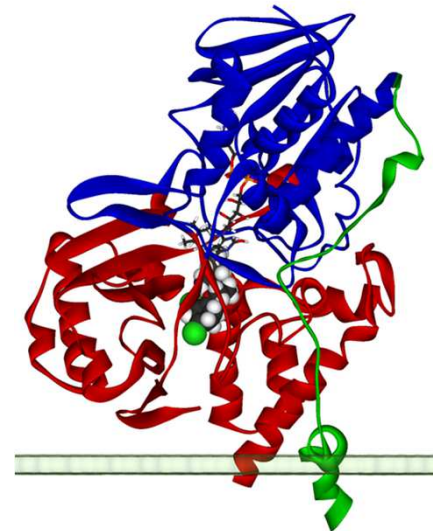
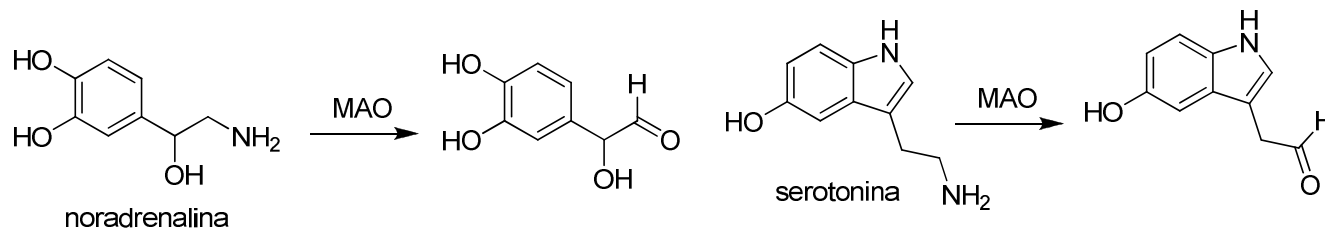
El efavirenz es un potente inhibidor de la transcriptas reversa lo que permite combinar tipos de fármacos reduciendo los efectos secundarios.



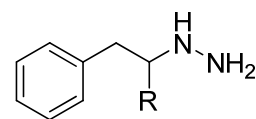
efavirenz

Inhibidores de las MAO

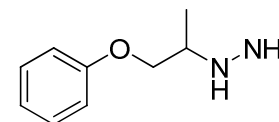
La enzima MAO, monoamino oxidasa, es un enzima de localización mitocondrial especializado en la degradación de ciertas aminas biógenas, especialmente neurotransmisores, si bien algunos xenobióticos también pueden comportarse como sustratos.



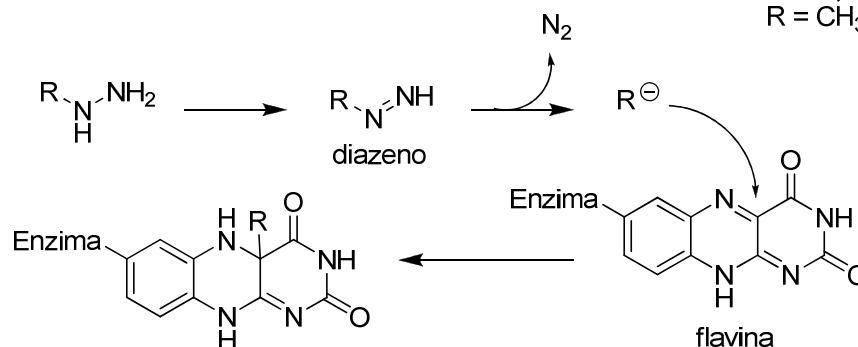
Los iMAOs (Inhibidores de la Monoamino oxidasa) son uno de los más importantes tipos de medicamentos prescritos para el tratamiento de la depresión.



R = H; fenelzina
R = CH₃; feniprazina



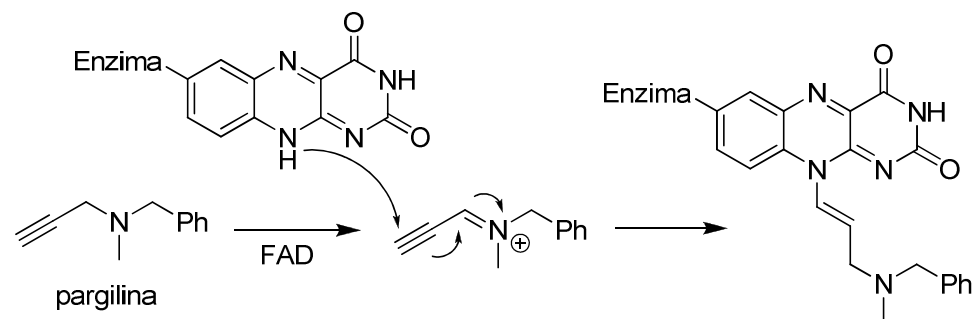
fenoxipropazina



Inhibidores no selectivos e irreversibles

Inhibidores de las MAO

Otro tipo de inhibidores irreversibles no selectivos es el representado por la pargilina, prototipo de las 2-propinilaminas o propargilaminas, cuyo mecanismo de inhibición es también de tipo suicida.



En humanos existen dos tipos de MAO: MAO-A y MAO-B.

1. MAO-A se encuentra en el hígado, tracto gastrointestinal y la placenta. Muestran selectividad por la serotonina y la noradrenalina.

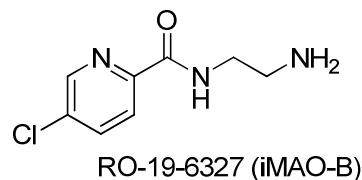
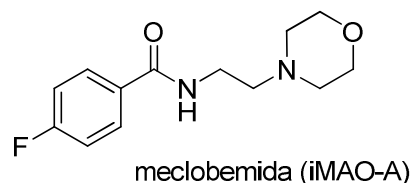


antidepresivos

2. MAO-B se encuentra mayormente en la sangre y las plaquetas. Muestran selectividad por la dopamina.



antiparkinsonianos



inhibidores reversibles selectivos

Inhibidores de la COMT

La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una de las varias enzimas que degradan los neurotransmisores basados en catecolaminas como la dopamina, efedrina y norepinefrina. El diseño de inhibidores selectivos de la COMT ha permitido la introducción de nuevos fármacos con utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

