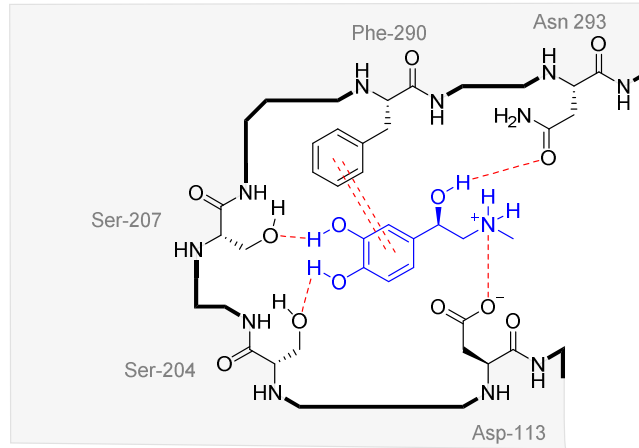


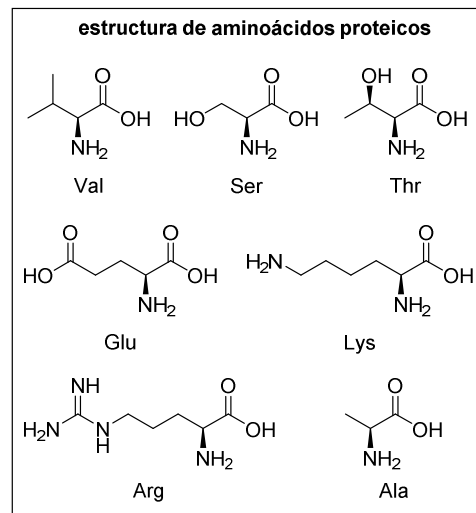
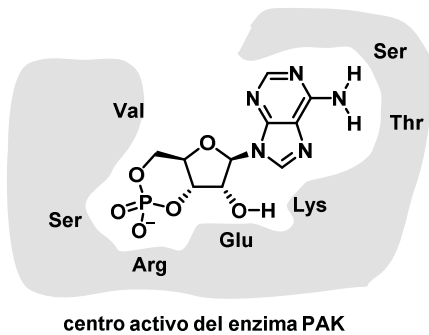
Tema 3

Interacciones Fármaco-Receptor. Ejercicios

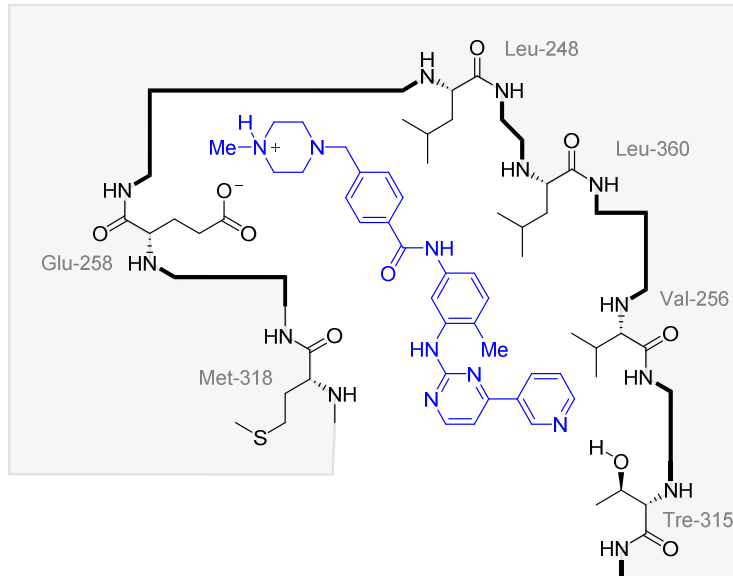
1. Indique sobre los diferentes tipos de fuerzas intermoleculares que se establecen entre la adrenalina y el receptor adrenérgico.



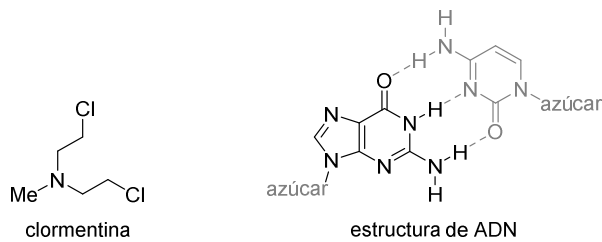
2. En la figura se muestra esquemáticamente el centro activo del enzima PKA (Proteína Kinasa A) donde se aloja el nucleótido cíclico cAMP (adenosin monofosfato cíclico) el cual juega un papel crucial en las respuestas celulares y media en vías de comunicación relacionadas con multitud de enfermedades humanas incluyendo cáncer, disfunción cardiaca y urinaria o diabetes. Represente e indique qué tipo de interacción se puede establecer entre los aminoácidos proteicos indicados de dicha proteína y el nucleótido cAMP.



3. Represente sobre la figura el tipo de uniones que se establecen entre el fármaco imatinib (el primer inhibidor de la proteína quinasa que llegó al mercado) y los residuos de aminoácidos presentes en el centro activo del enzima, indicando de qué tipo son y clasificándolas en orden de intensidad creciente.



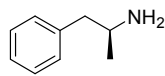
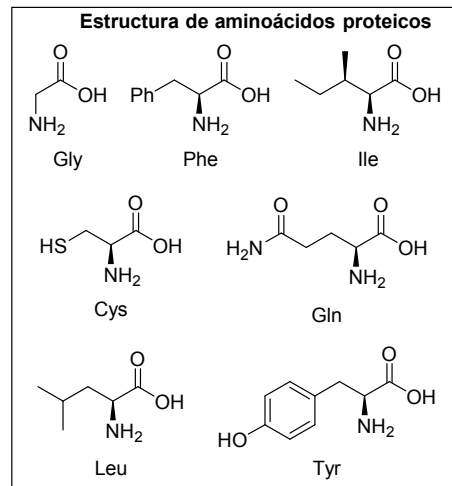
4. La clorometina fue el primer agente alquilante de ADN que se usó con fines medicinales en 1942. Esta amina es tan reactiva que puede reaccionar con el agua, la sangre y los tejidos y, por este motivo, debe administrarse por vía intravenosa. El mecanismo de acción implica una reacción inicial intramolecular tipo S_N2 seguida de una reacción de apertura del anillo de aziridina (dos veces, ya que la molécula tiene 2 átomos de cloro). Ilustre el mecanismo de acción seleccionando dos bases de guanina diferentes del ADN para formar un ADN entrecruzado.



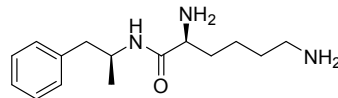
5. En la última década la ciencia está teniendo gran repercusión en los medios de comunicación debido principalmente a los beneficios que de ella se nutre la sociedad. De hecho, la población reclama de entretenimiento basado en ciencia e investigación y por ello puede encontrarse un número creciente de películas y series de televisión que se originan con guiones en los cuales ciencias como la Matemática, la Física o la Química juegan un papel protagonista. Una de estas series televisivas "Breaking Bad" basa su guion en la vida de un ficticio profesor de química que decide sintetizar metanfetamina para su posterior venta ilegal. En dicha síntesis emplea fenilacetona y metilamina para la preparación de 1-fenil-*N*-metilpropan-2-amina. (a) Describa con detalle la ruta sintética utilizada y la estructura de la metanfetamina. (b) Para estudiar la estructura del centro activo del enzima MAO-B relacionado con la actividad de ciertas anfetaminas (en concreto de la propia anfetamina) se ha recurrido a la ingeniería genética. Para ello se han sintetizado varios enzimas mutados en diferentes posiciones mostrando para cada uno de ellos los valores de IC_{50} *in vitro* que se muestran en la tabla. Vistos estos datos justifique las interacciones más importantes que se darán entre la anfetamina y el enzima MAO-B. (c) Explique por qué el compuesto lisdexanfetamina presenta mejorada eficacia en términos farmacocinéticos proporcionando idéntica concentración en plasma que la anfetamina y sin ninguna toxicidad añadida.

Tabla. Valores de IC_{50} respecto a MAO-B y varios enzimas mutados donde se sustituye un aminoácido por el aminoácido glicina (Gly)

| Nombre del enzima | Aminoácido mutado | IC_{50} (nM) |
|---------------------------|-------------------|----------------|
| MAO-B | - | 0.50 |
| Gly ₆₀ -MAO-B | Tyr | 100 |
| Gly ₁₆₈ -MAO-B | Phe | 0.49 |
| Gly ₁₇₁ -MAO-B | Leu | 0.65 |
| Gly ₁₇₂ -MAO-B | Cys | 245 |
| Gly ₁₉₉ -MAO-B | Ile | 0.74 |
| Gly ₂₀₆ -MAO-B | Gln | 600 |

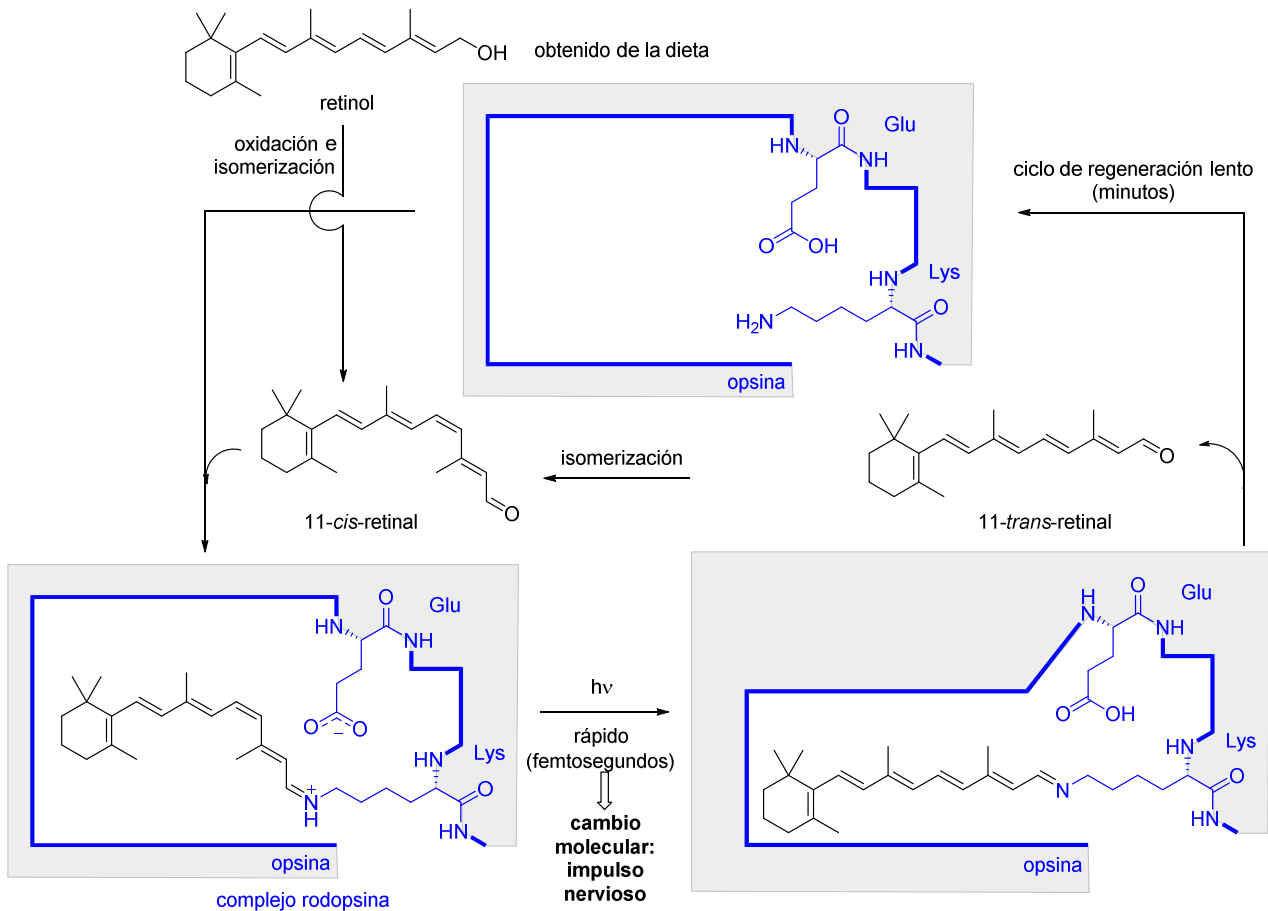


anfetamina

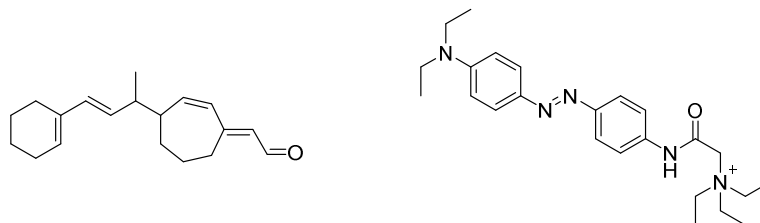


lisdexanfetamina

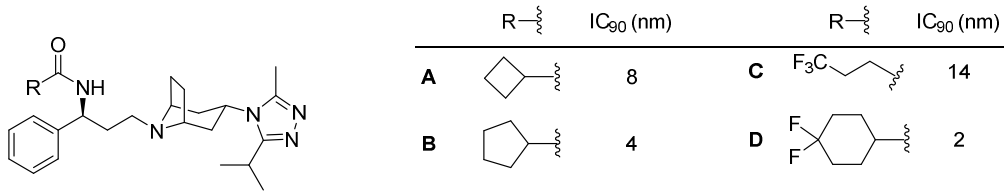
6. El retinol (vitamina A1) tiene una estructura diterpénica obtenida principalmente del β -caroteno tomado en la dieta. Para que ocurra el proceso de visión, el retinol debe convertirse primero por oxidación en el aldehído todo *trans*-retinal y luego por isomerización a *cis*-retinal. Este último se une a la proteína opsina en la retina la cual es sensible a la luz produciendo una nueva isomerización a la forma *trans* (como se muestra en el esquema), traduciendo así la energía de la luz en un cambio molecular, que desencadena un impulso nervioso en el cerebro.



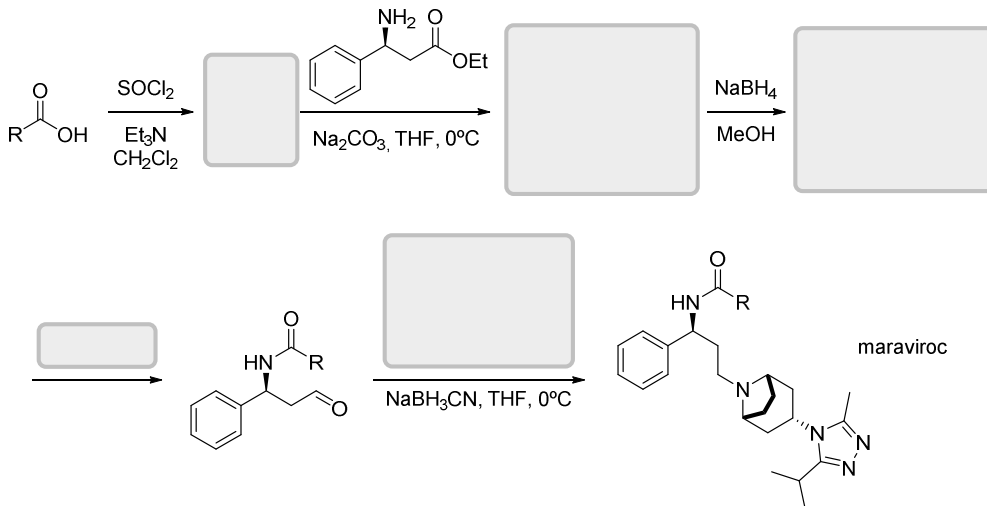
Dos medicamentos diferentes han sido probados en varios laboratorios para estudiar su efecto en la visión. El primer fármaco inhibe la visión en ratones normales, mientras que el segundo es un fármaco prometedor para la restauración de la función visual en ratones ciegos. Explicar los resultados observados.



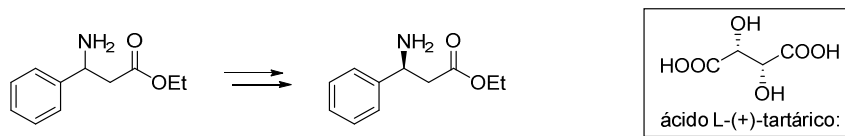
7. Maraviroc es un antiviral que interviene en las primeras etapas de la infección por VIH actuando como antagonista del receptor CCR-5. Durante los estudios SAR se evaluaron numerosos derivados hasta alcanzar el compuesto de mayor actividad, maraviroc. (a) En base a los datos mostrados en la tabla represente la estructura completa de maraviroc.



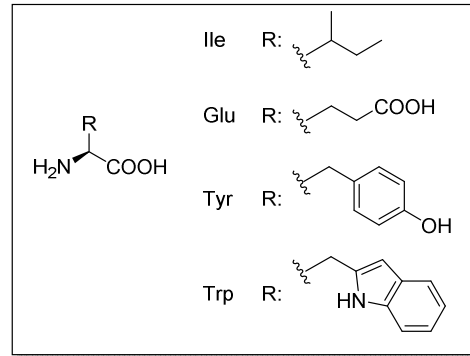
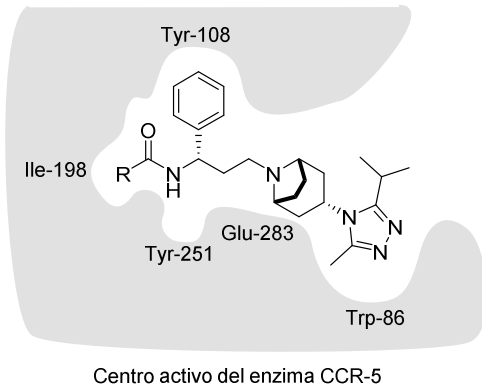
(b) En el siguiente esquema se muestra un diseño sintético que ha permitido la producción a gran escala de maraviroc. Complete el esquema de síntesis indicando los mecanismos que operan en todas las transformaciones.



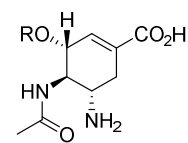
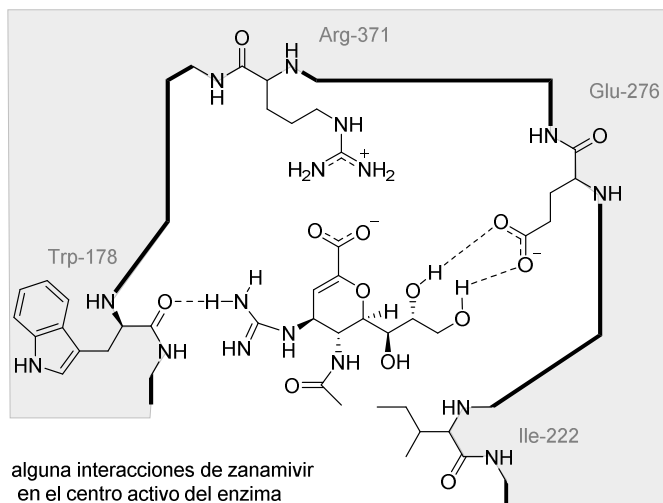
(c) La amina quiral necesaria para el proceso sintético se prepara de manera enantiopura por tratamiento de la correspondiente amina racémica con ácido L-(+)-tartárico, es decir, ácido (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxiбутanodioico. Esquematice detalladamente el proceso que tiene lugar indicando todos los pasos necesarios. ¿Cómo se denomina este proceso?



(d) En la figura siguiente se representan algunas de las interacciones que tienen lugar entre la molécula de maraviroc y los residuos de aminoácidos presentes en el centro activo del receptor CCR-5. Represente e indique qué tipo de interacción se puede establecer en cada caso.



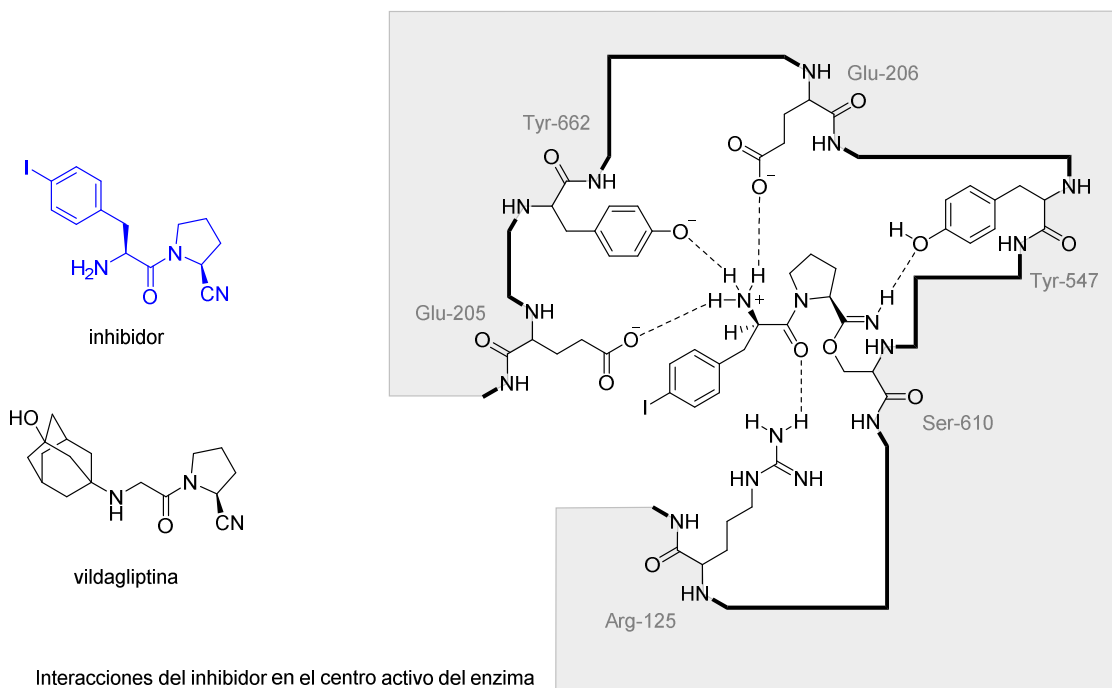
8. Entre los agentes antivirales más comunes para el tratamiento del virus de la gripe se encuentran los inhibidores de la neuraminidasa (NA), una glicoproteína viral que juega un papel crucial en el desarrollo del proceso infeccioso. lo que la hace ser un objetivo prometedor para el desarrollo de potenciales agentes antivirales. Zanamivir es un inhibidor de neuraminidasas aprobado por la FDA en 1999 para el tratamiento de las gripes de tipo A y B. Desafortunadamente, la naturaleza polar de esta molécula hace que tenga baja biodisponibilidad oral (<5%) y deba administrarse por inhalación. (a) En la figura se representan algunas de las interacciones que tienen lugar entre la molécula de zanamivir y residuos de aminoácidos presentes en el centro activo del enzima. Indique sobre la figura de qué tipo de interacción se trata. (b) El problema de la naturaleza polar de zanamivir ha llevado al desarrollo de análogos carbocíclicos, potenciales inhibidores de neuraminidasas. En la siguiente tabla se muestran los valores de IC_{50} de una serie de análogos en los que la cadena lateral polar de glicerol se sustituye por un grupo alcoxilo. Represente la estructura del derivado carbocíclico más activo (GS4071) en base a los datos de IC_{50} mostrados en la tabla. Justifique su respuesta. (c) Oseltamivir es el éster etílico de GS4071. Fue aprobado en 1999 para el tratamiento de las gripes de tipo A y B. Represente su estructura.



Valores de IC_{50} en μM

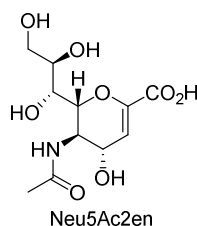
| Cadena lineal | | Cadena ramificada | | Cadena funcionalizada | |
|---------------|-----------|--|-----------|---|-----------|
| R | IC_{50} | R | IC_{50} | R | IC_{50} |
| Me | 3.70 | <i>i</i> -Bu | 0.200 | CH ₂ OMe | 2 |
| Et | 2.00 | <i>i</i> -C ₅ H ₁₁ | 0.010 | CH ₂ CH ₂ CF ₃ | 0.2 |
| <i>n</i> -Pr | 0.18 | CH ₂ (Et) ₂ | 0.001 | CH ₂ CH=CH ₂ | 2.2 |
| <i>n</i> -Bu | 0.30 | | | ciclopentil | 0.02 |
| | | | | ciclohexil | 0.06 |
| | | | | Ph | 0.53 |

9. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 son inhibidores de enzimas que, al interactuar con la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), son compuestos potentes utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Estos inhibidores usualmente tienen un grupo electrofílico que puede interactuar con el hidroxilo de la serina del aminoácido en el sitio activo de unión. Un ejemplo de una de estas moléculas se muestra en el esquema donde también se muestra su interacción con el sitio de unión. (a) Describa todas las posibles interacciones entre todos los residuos de aminoácidos y el fármaco. (b) En general, esta familia de fármacos de cianopirrolidina no es químicamente estable ya que puede ocurrir una ciclación intramolecular entre el grupo amino y el grupo nitrilo. Para aumentar la estabilidad química, se pueden emplear varias estrategias, una de ellas ejemplificada con vildagliptina. Resuma el producto obtenido después de la ciclación intramolecular antes mencionada y describa cómo el cambio realizado en vildagliptina aumenta la estabilidad de la cianopirrolidina. (c) Las investigaciones de SAR han mostrado las observaciones dadas en la tabla. Diseñe un nuevo medicamento utilizando los datos que se proporcionan en esta tabla para el tratamiento de la diabetes tipo 2.



| Tipo de modificación en el inhibidor | Modificación | Observaciones |
|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Tamaño de anillo | piperidina (anillo de 6 eslabones) | Menor actividad |
| Tamaño de anillo | pirrolidina | Mayor afinidad |
| Tamaño de anillo | azetidina (anillo de 4 eslabones) | Menor actividad |
| Naturaleza del anillo | tiazolina | Menor estabilidad |
| Configuración en la pirrolidina | S | Menor actividad |
| Configuración en la pirrolidina | R | Mayor afinidad |
| Sustitución en el resto de glicina | ningún sustituyente | Similar afinidad |
| Sustitución en el resto de glicina | bencilo | Mayor especificidad |
| Sustitución en el resto de glicina | terc-butilo | Menor especificidad |

10. Dado que la neuraminidasa (NA) tiene funciones cruciales en el proceso infeccioso, es un objetivo prometedor para los posibles agentes antivirales. Esto dio lugar al descubrimiento del inhibidor del ácido 2-deoxi-2,3-dihidro-*N*-acetilneuramínico (Neu5Ac2en) y otros análogos carbocíclicos presentes en el siguiente esquema. (a) Describa la interacción más importante encontrada en estos nuevos análogos carbocíclicos en comparación con Neu5Ac2en y la implicación que conlleva dicha modificación durante la administración del fármaco. (b) Los valores de IC_{50} se enumeran para una serie de análogos alcoxi sustituidos. Defina el valor de IC_{50} y seleccione la estructura para Tamiflu, el éster etílico de la más activa entre todas ellas.



| valores IC_{50} en μM | | cadena lineal | | cadena ramificada | |
|------------------------------|--|---------------|-----------|--|-----------|
| | | R | IC_{50} | R | IC_{50} |
| | | Me | 3.70 | <i>t</i> -Bu | 0.200 |
| | | Et | 2.00 | <i>i</i> -C ₅ H ₁₁ | 0.010 |
| | | <i>n</i> -Pr | 0.18 | CH(Et) ₂ | 0.001 |
| | | <i>n</i> -Bu | 0.30 | | |