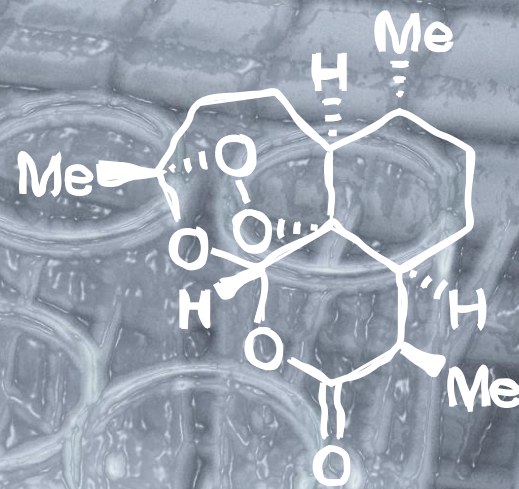
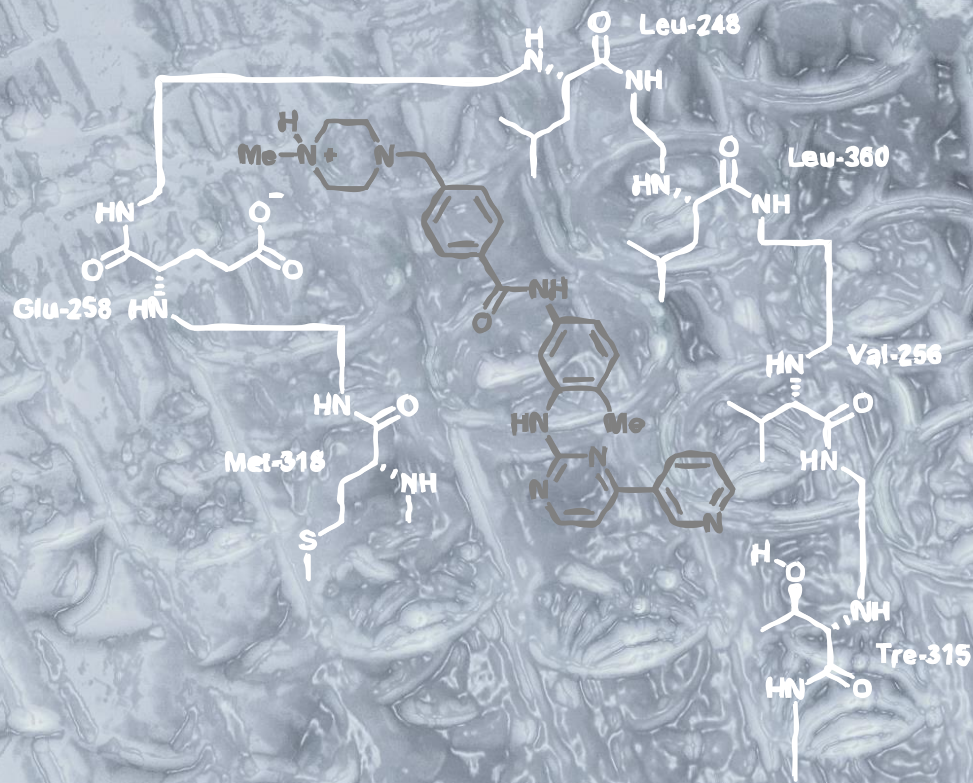
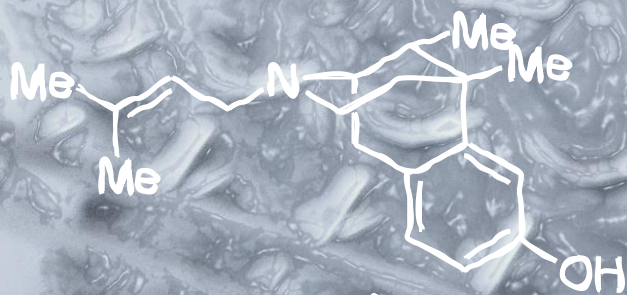


Interacción fármaco-receptor



artemisina
anti-malárico



pentazocina
analgésico

Productos Orgánicos de Interés Farmacéutico



Productos Orgánicos de Interés Farmacéutico

- Tema 1. Introducción a los Fármacos
- Tema 2. El Fármaco y su Desarrollo
- Tema 3. Interacciones Fármaco-Receptor
- Tema 4. Estrategias Sintéticas de Fármacos
- Tema 5. Fármacos y Quiralidad
- Tema 6. Productos Naturales Medicinales
- Tema 7. Síntesis Combinatoria
- Tema 8. Antibióticos

Nota del equipo docente

Salvo que se indique lo contrario a pie de foto, todas las imágenes contenidas en este archivo han sido creadas por el equipo docente de este curso y deberán utilizarse en los términos de la licencia Creative Commons CC BY-NC-SA



Productos Orgánicos de Interés Farmacéutico

- Tema 1. Introducción a los Fármacos
- Tema 2. El Fármaco y su Desarrollo
- **Tema 3. Interacciones Fármaco-Receptor**
- Tema 4. Estrategias Sintéticas de Fármacos
- Tema 5. Fármacos y Quiralidad
- Tema 6. Productos Naturales Medicinales
- Tema 7. Síntesis Combinatoria
- Tema 8. Antibióticos

Nota del equipo docente

Salvo que se indique lo contrario a pie de foto, todas las imágenes contenidas en este archivo han sido creadas por el equipo docente de este curso y deberán utilizarse en los términos de la licencia Creative Commons CC BY-NC-SA



Tema 3. Interacciones Fármaco-Receptor

- Introducción
- Fármacos con Interacción Inespecífica
- Fármacos con Interacción Específica
- Estructura Celular
- Farmacodinámica
- Interacciones Fármaco-Receptor
- Dianas Farmacológicas
- Mecanismo de Acción de Fármacos

Nota del equipo docente

El presente material de estudio ha sido adaptado del material bibliográfico recomendado para este curso. Para una profundización se recomienda una lectura de la fuente original, en especial de las siguientes obras:

- [G. L. Patrick](#), An Introduction to Medicinal Chemistry, 5ª ed., Oxford, 2013
- [C. G. Wermuth](#), The Practice of Medicinal Chemistry, 3ª ed., Academic Press, 2008

Farmacocinética y farmacodinámica

El estudio de la acción de los fármacos con su diana se denomina **farmacodinámica**, y el estudio de los procesos que sufre en el organismo se denomina **farmacocinética**.

Los medicamentos tienden a estimular ciertos receptores, canales iónicos, actúan sobre las enzimas o proteínas transportadoras..... Como resultado, hacen que el organismo reaccione de una manera específica.

Sitios de acción de fármacos

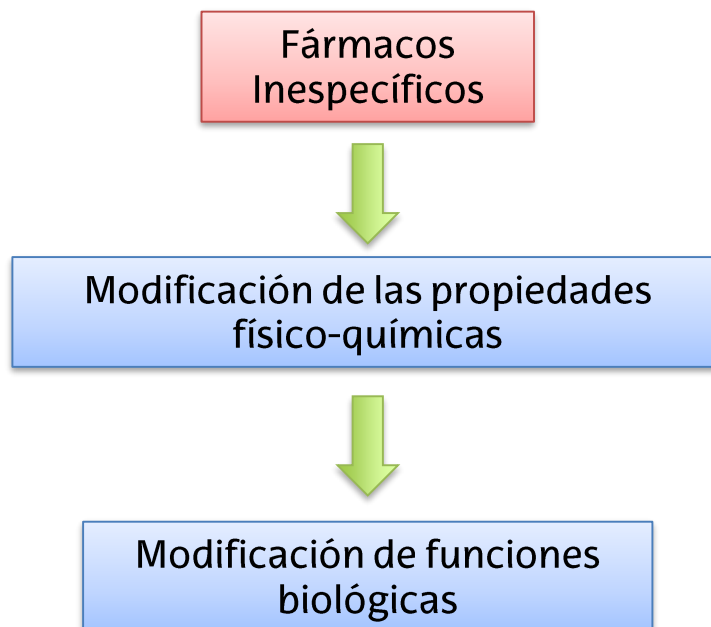
1. **Interacción con un enzima (Inhibición):** algunos fármacos actúan dentro de la célula modificando las reacciones bioquímicas normales. La inhibición puede ser reversible o irreversible; competitiva o no competitiva
2. **Interacción fármaco-receptor:** algunos fármacos actúan sobre la membrana celular a través de sitios específicos receptores de fármacos situados en la membrana.
3. **Interacciones no específicas:** algunos fármacos actúan exclusivamente modificando las características físicas fuera de las células (ejemplo: superficies externas de la piel; tracto gastrointestinal). Otros también actúan fuera de las membranas celulares por interacciones químicas (ejemplo: neutralización del ácido estomacal por los antiácidos)

Tipos de fármacos según el mecanismo de acción

- Fármacos con actividad específica
- Fármacos con actividad no específica

Mecanismo de acción

No actúan sobre estructuras concretas sino que modifican **propiedades físico-químicas**. Con ello interfieren en las **funciones biológicas**





Mecanismo de acción

Ejemplos:

Acción inespecífica	Fármaco	Uso terapéutico
Osmóticos	Lactulosa, lactitol	Laxantes
	Manitol, Glicerina	Diuréticos
Lubricantes	Parafina, Glicerina	Laxantes
Oxidantes	H ₂ O ₂ , KMNO ₄	Antisépticos
Precipitantes de proteínas	Taninos	Antihemorroides y Antidiarreicos
Agentes quelantes	Penicilamina	Enfermedad de Wilson
	Desferroxamina	Intoxicación por Fe
	Deferasirox	Intoxicación por Fe
	Ciclofosfamida	Antitumoral
	Complejos de <i>cis</i> -platino	Antitumoral

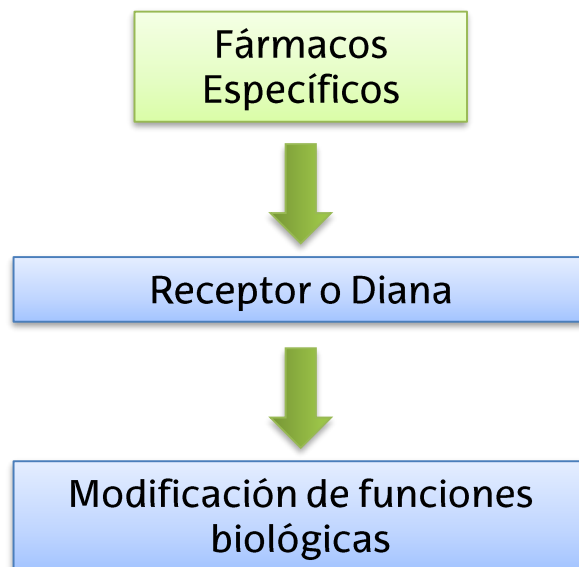
Mecanismo de acción

Ejemplos:

Acción inespecífica	Fármaco	Uso terapéutico
Adsorbantes	Caolín	Intoxicaciones
	Carbón Activo	Antidiarreicos
Surfactantes o Tensoactivos	Dimeticona/simeticona	Antiflatulentos
Agentes de limpieza	Jabones	Antiséptico y Desinfectantes
Ácidos o Bases	Sales de Al, Mg y Ca	Antiácidos
	Protamina	Antídotos de Heparin
Intercambiadores Iónicos	Colestiramina	Hipercolesterolemiantes
	Colestipol	Hipercolesterolemiantes

Mecanismo de acción

Tienen una acción sobre una estructura concreta (**biomolécula**) del organismo denominada **receptor o diana**. Comienza una modificación en las **funciones biológicas**



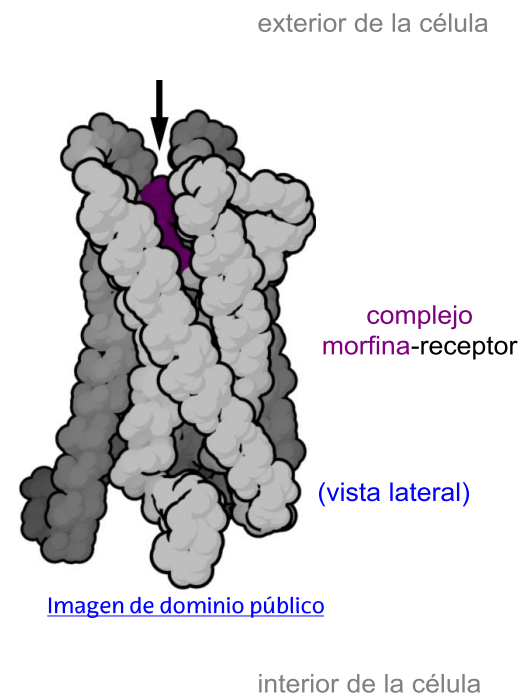
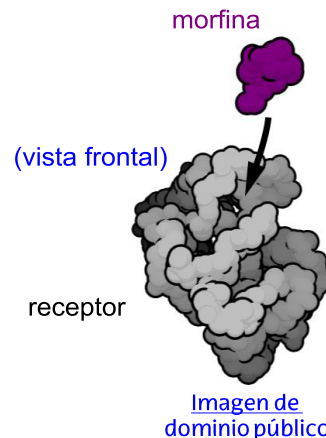
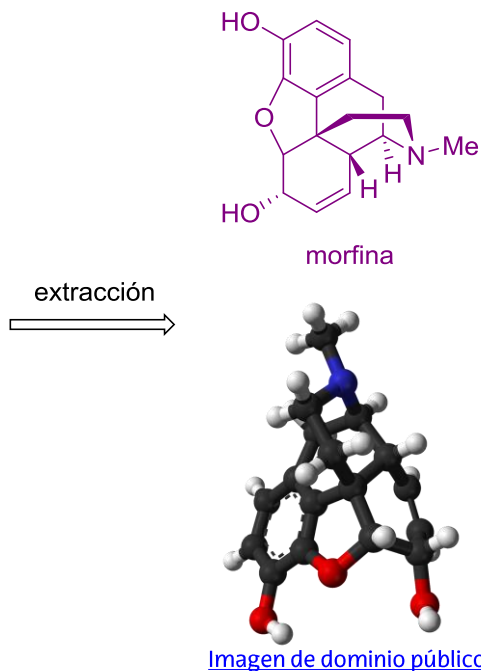
Mecanismo de acción

El fármaco actúa sobre su objetivo iniciando una **secuencia de respuestas celulares**

Ejemplo:



[Imagen de dominio público](#)



Depresión del centro respiratorio

Disminución de la frecuencia y amplitud de los movimientos respiratorios

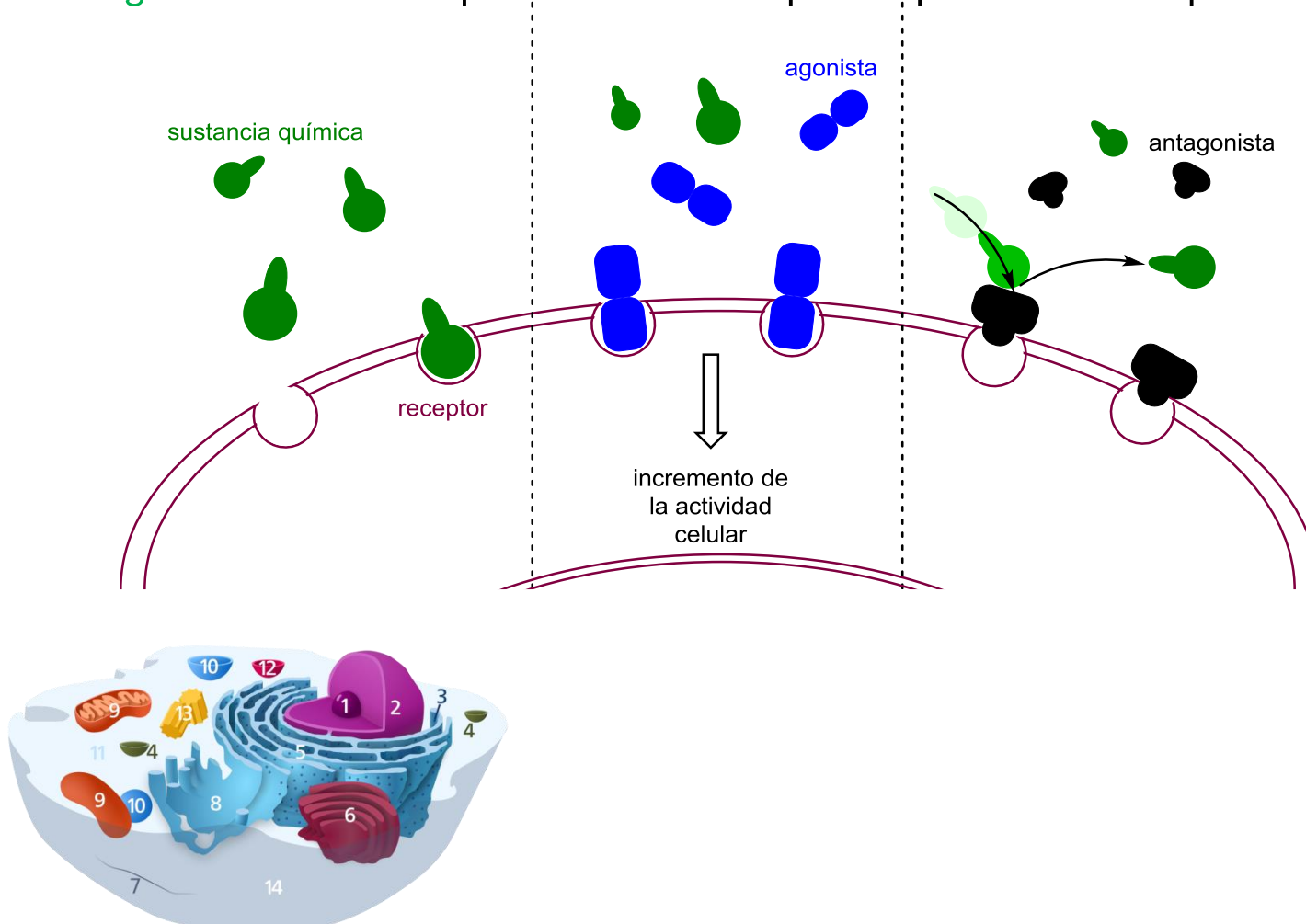
Acción farmacológica

Efecto farmacológico

Mecanismo de acción

Fármacos agonistas: fármaco capaz de unirse al receptor y provocar una respuesta biológica

Fármacos antagonistas: fármaco capaz de unirse al receptor sin provocar una respuesta biológica



[Imagen de dominio público](#)

Información que aporta

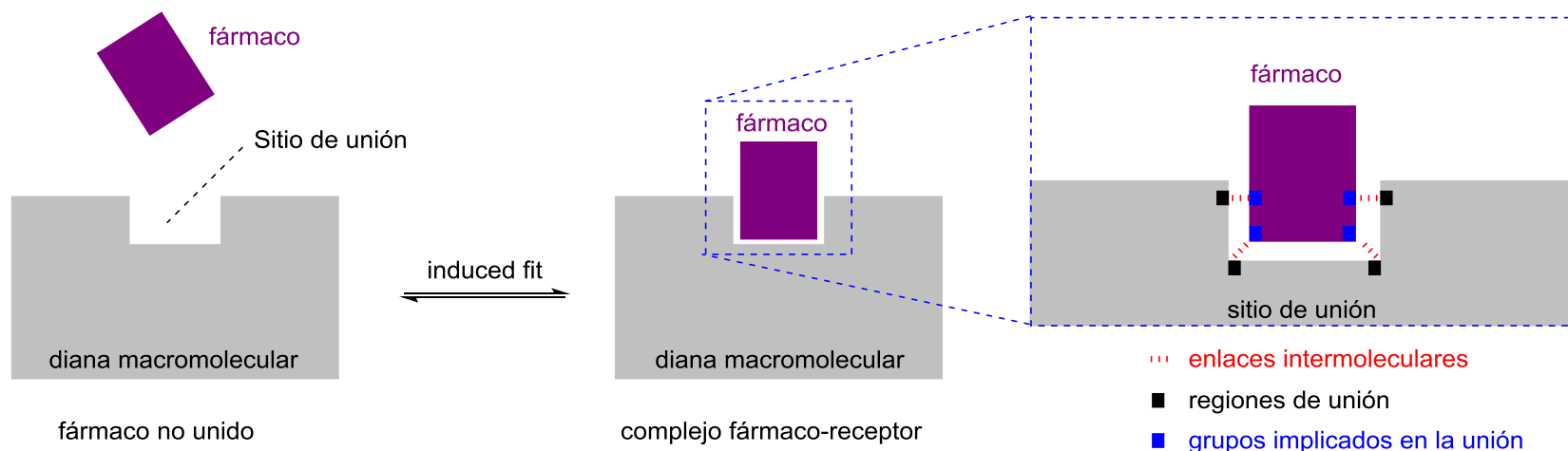
- Cuál es la diana del fármaco en el organismo
- Interacciones físico-químicas fármaco-diana
- Efectos farmacológicos

¿Cómo y dónde actúan los fármacos?

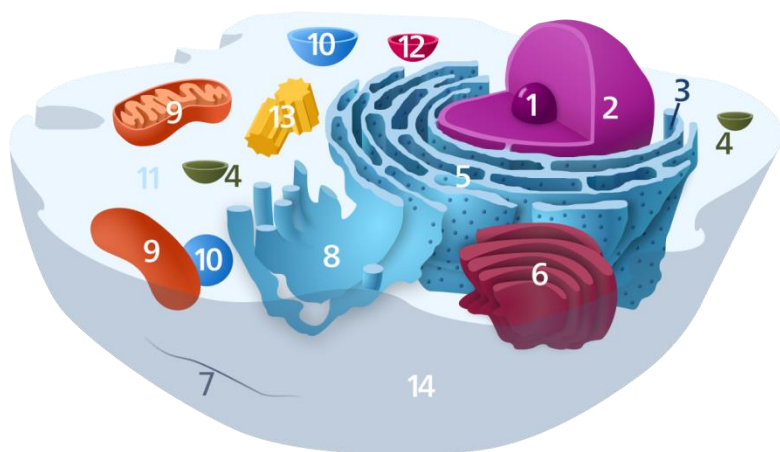
- A nivel molecular
- Células: origen de las funciones biológicas
- Los fármacos son compuestos químicos: interaccionan con otros compuestos químicos (biomoléculas) del organismo
- ¿Cómo interaccionan?: Mediante fuerzas intermoleculares

Para entender cómo actúan los fármacos debemos conocer:

- **Estructura celular:** composición
- **Interacciones Fármaco-Receptor:** fuerzas intermoleculares fármaco-biomoléculas



¿Qué debemos recordar?: estructura celular



[Imagen de dominio público](#)

Diagrama de una célula animal típica:

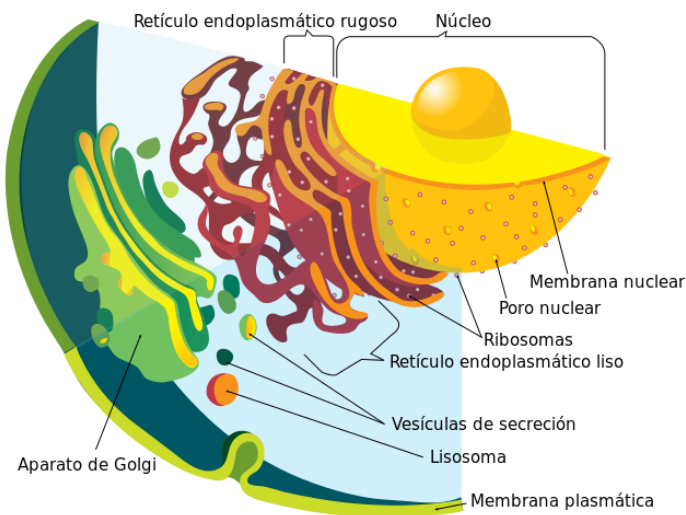
1. Nucléolo
2. Núcleo celular
3. Ribosoma
4. Vesículas de secreción
5. Retículo endoplasmático rugoso
6. Aparato de Golgi
7. Citoesqueleto
8. Retículo endoplasmático liso
9. Mitocondria
10. Vacuola
11. Citosol
12. Lisosoma
13. Centríolo
14. Membrana plasmática

Membranas celulares

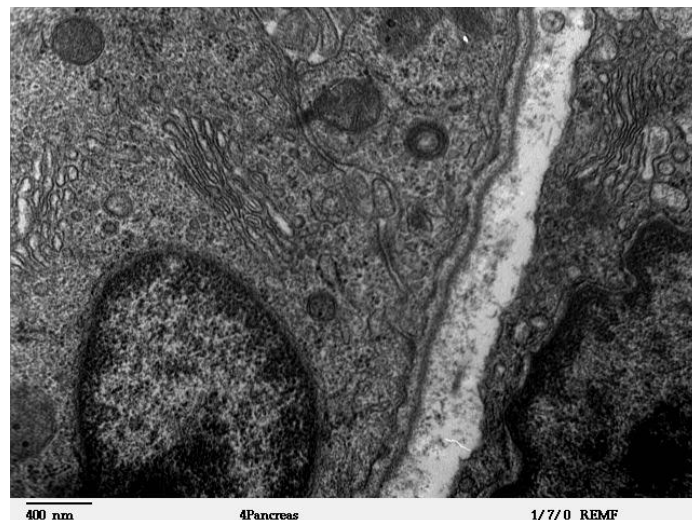
- Membrana citoplasmática (limita la célula)
- Membrana nuclear (limita el núcleo: controla el acceso al ADN)
- Otras membranas que definen los órganos celulares (retículo endoplásmico, mitocondrias, etc.)

Imagen 1: estructura de una célula animal

Imagen 2: Imagen de microscopio electrónico de transmisión de una sección de tejido pancreático de mamífero. La imagen muestra células pancreáticas, con buenos ejemplos de aparatos de golgi y desmosomas



[Imagen de dominio público](#)

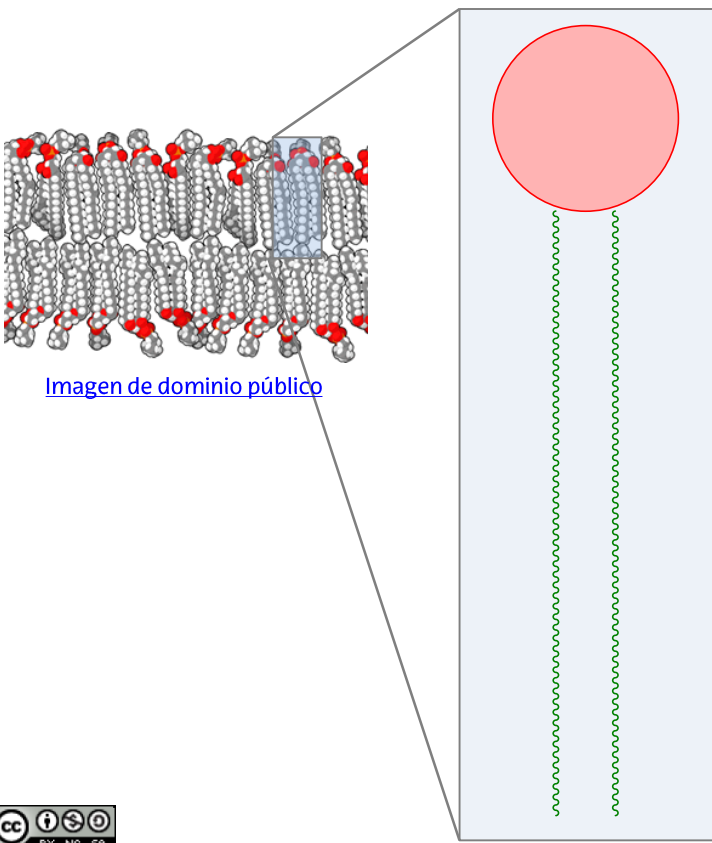


[Imagen de dominio público](#)

Membrana citoplasmática

Fosfolípidos: moléculas formadas por una cabeza **cabeza polar (hidrófila)** y una **cola no polar (hidrófoba)**

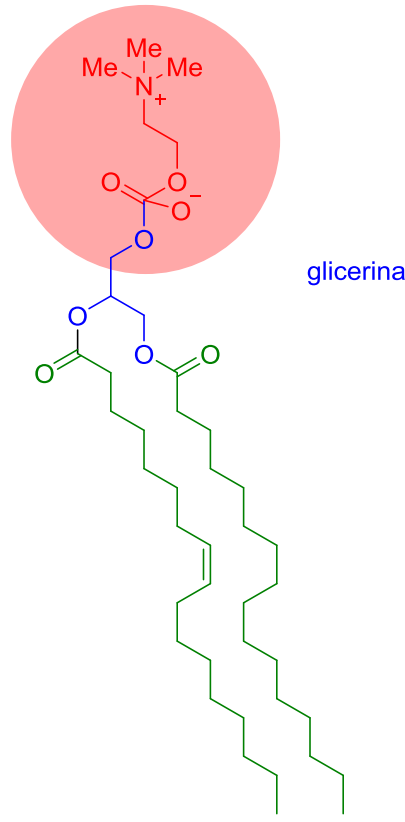
Los fosfolípidos forman bicapas: las cabezas iónicas en superficie exterior e interior de la célula (interacción con medio acuoso) y las colas hidrófobas (interacciones hidrófobas) hacia el interior de la membrana.



[Imagen de dominio público](#)

cabeza polar

cola apolar



glicerina



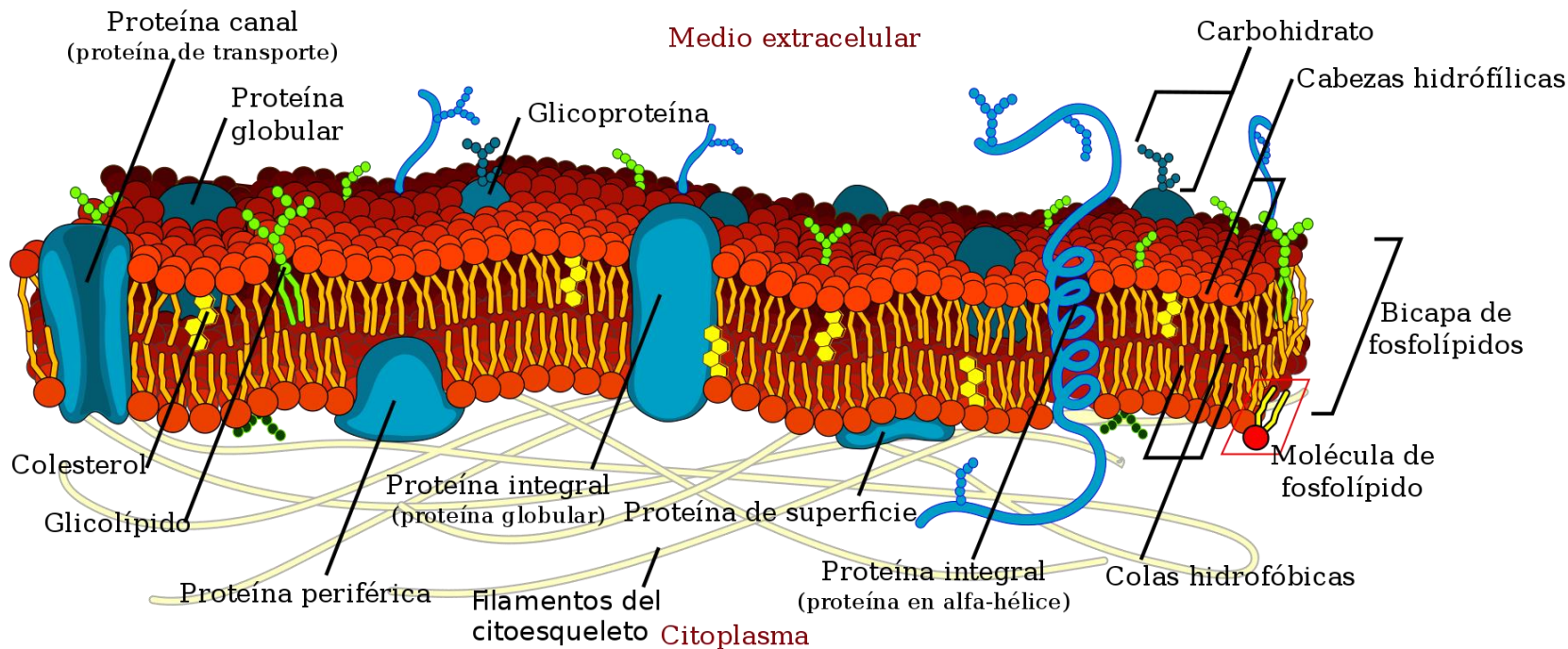
Proteínas de membrana

Proteínas Periféricas: unidas a la parte interior o exterior de la membrana. En función del tipo de aminoácido pueden encontrarse:

- Proteínas exteriores: aminoácidos hidrófilos
- Proteínas interiores: aminoácidos hidrófobos

Proteínas integrales: cruzan la membrana y aparecen a ambos lados de la capa de fosfolípidos. La mayor parte de estas proteínas son **glicoproteínas**, es decir, tienen unidos uno o varios monosacáridos. La parte de carbohidrato de la molécula está siempre de cara al exterior de la célula

Proteínas de membrana



[Imagen de dominio público](#)

Proteínas de membrana

La naturaleza de la proteína de membrana determina su función:

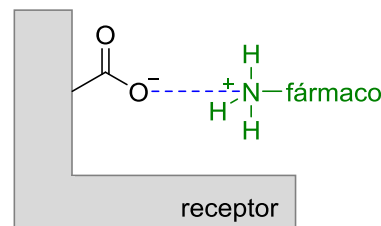
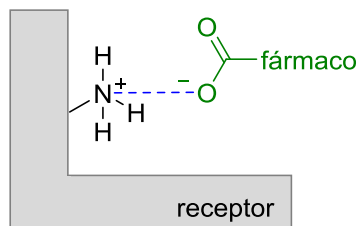
- **Canales:** proteínas integrales (generalmente glicoproteínas) que actúan como poros para permitir el paso o salida de determinadas sustancias
- **Transportadoras:** proteínas que cambian de forma para dar paso a determinados productos
- **Receptores:** reconocen determinadas moléculas (hormonas, neurotransmisores, nutrientes...) a las que se unen o fijan. Identifican, por tanto, moléculas (ligandos) importantes para la función celular
- **Enzimas:** son proteínas integrales o periféricas encargadas de catalizar reacciones
- **Anclajes del citoesqueleto:** proteínas periféricas hacia el citosol que sirven para fijar el citoesqueleto.
- **Marcadores de la identidad de la célula:** son glicoproteínas y glicolípidos características de cada individuo y que permiten identificar las células provenientes de otro organismo

Interacciones electrostáticas iónicas

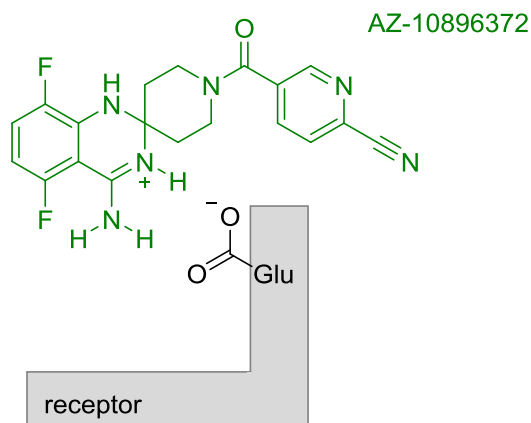
Resultan de la atracción entre grupos de carga opuesta

Son las fuerzas intermoleculares de mayor intensidad ($20-40 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)

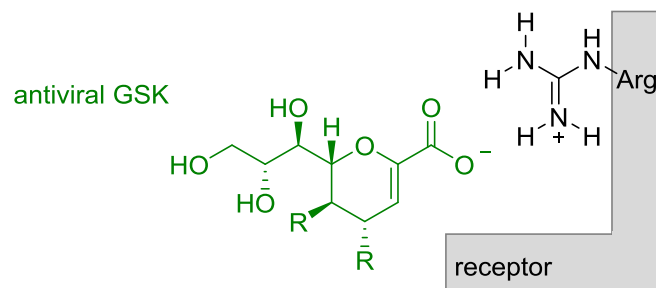
La intensidad de la interacción es inversamente proporcional a la distancia



Ejemplos:



complejo AZ-10896372-iNOS



Interacciones por enlaces de hidrógeno

Tienen lugar entre un átomo de hidrógeno unido a un átomo muy electronegativo (N, O, F) y otro átomo muy electronegativo de otra molécula (N, O, F)

Intensidad variable (más débiles que las iónicas)

Dadores de hidrógeno:

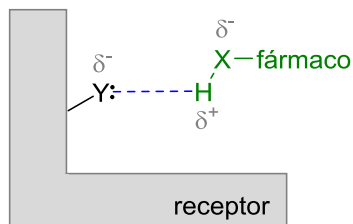
Buenos: iones alquil amonio

Aceptores de hidrógeno:

Buenos: ión carboxilato, ión fosfato, amina terciaria

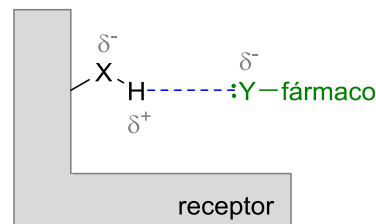
Moderados: ácido carboxílico, oxígeno de amida, éster, éter, cetona, alcohol

Pobres: S, F, Cl, N de amida, amina aromática



fármaco: dador de enlaces de hidrógeno

receptor: aceptor de enlaces de hidrógeno

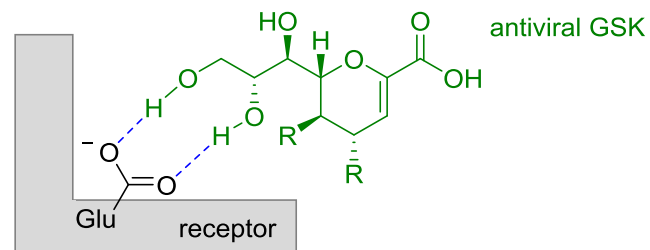
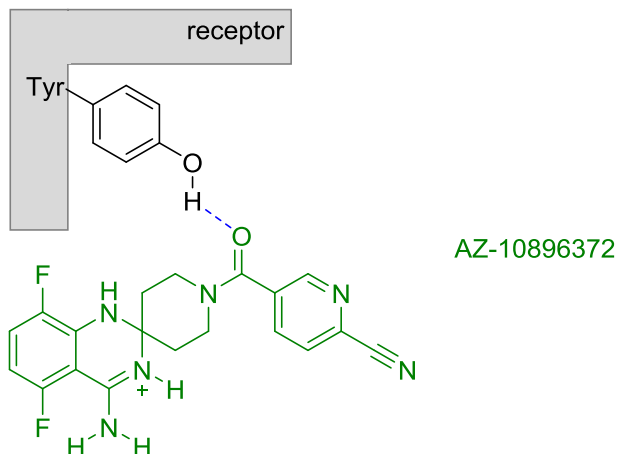


receptor: aceptor de enlaces de hidrógeno

fármaco: dador de enlaces de hidrógeno

Interacciones por enlaces de hidrógeno

Ejemplos:



Interacciones de Van der Waals

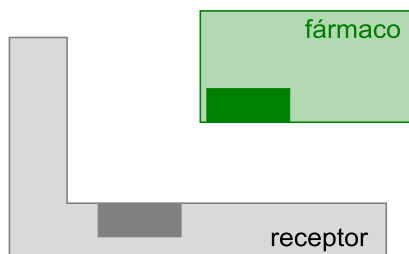
Tienen lugar entre regiones hidrófóbicas del receptor y el fármaco

Debidas a la existencia de dipolos temporales

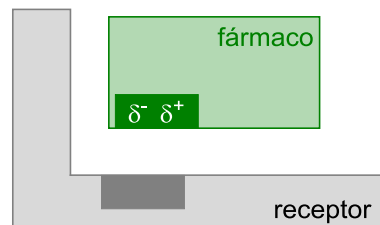
Débiles ($2-4 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)

La intensidad decrece rápidamente con la distancia: el fármaco debe estar muy cercano al receptor

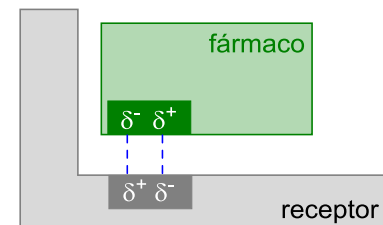
1)



2)



3)



■ ■ regiones hidrofóbicas en el fármaco y sitio de unión

dipolo moentaneo en el fármaco

dipolo inducido en el receptor e interacciones de Van der Waals generadas

La contribución de las interacciones de Van der Waals puede ser crucial para el enlace

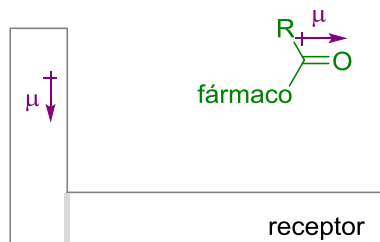
Interacciones dipolo-dipolo

El fármaco y el punto de enlace del receptor poseen momentos dipolares

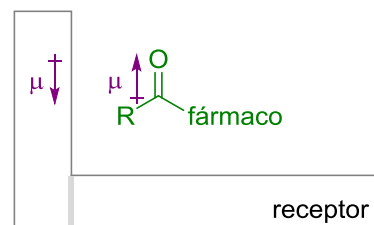
Los dipolos se alinean para que el fármaco entre en el punto de enlace

La intensidad decrece con la distancia (menos que en las interacciones de V.d.W y más que en las electrostáticas)

1)



2)



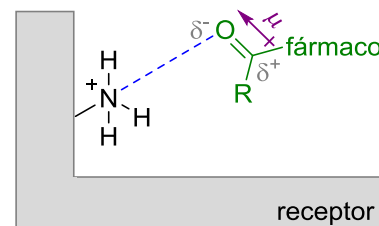
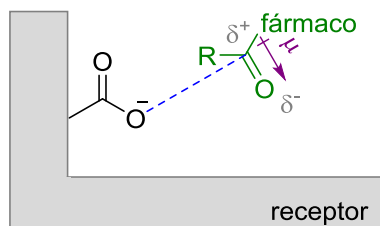
→ momento dipolar localizado

Interacciones ión-dipolo

Una molécula cargada interacciona con el momento dipolar de otra

Más fuerte que la interacción dipolo-dipolo

La intensidad decrece con la distancia más que en las fuerzas de tipo dipolo-dipolo

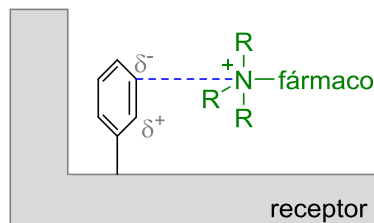


↔ momento dipolar localizado

Interacciones ión-dipolo inducido

Una molécula cargada induce un momento dipolar en otra

iones amonio y anillos aromáticos



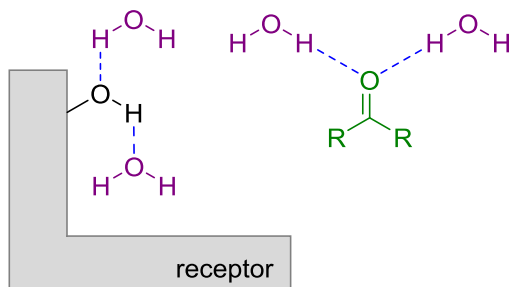
Solvatación

Las **regiones polares** de un fármaco y su diana están solvatadas antes de la interacción mutua

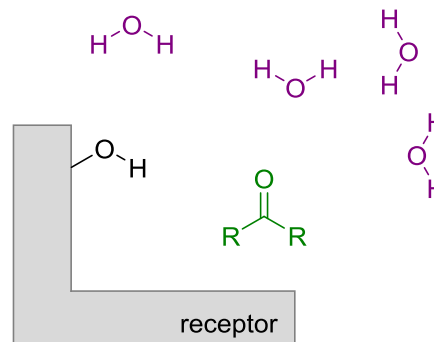
La desolvatación antes de la interacción requiere **aporte de energía**

La energía que se gana tras la interacción fármaco-receptor debe **compensar el gasto energético** de la desolvatación

1)

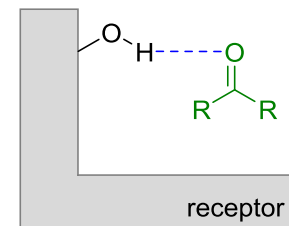


2)



desolvatación requiere energía

3)



interacción fármaco-receptor
es exotérmico

Interacciones hidrofóbicas

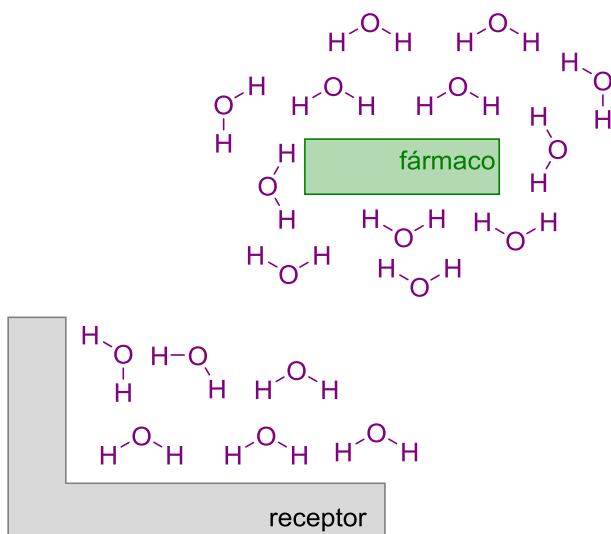
Las **regiones hidrófobas** de un fármaco y su receptor no están solvatadas

Las moléculas de agua interaccionan con cada uno de ellos y forman una capa ordenada descendiendo la entropía

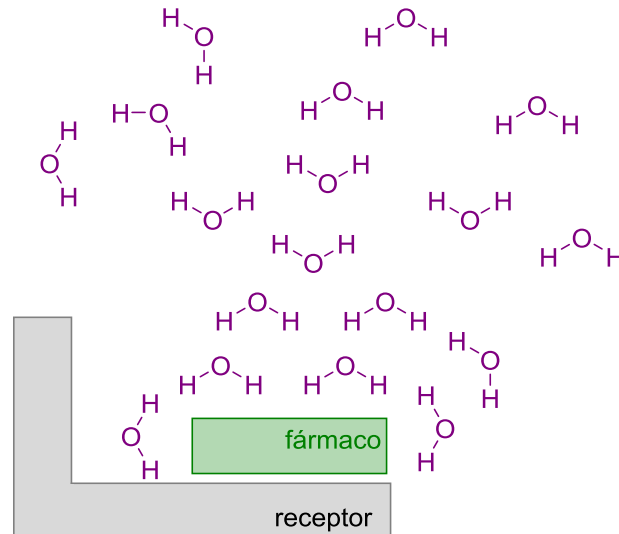
Las interacciones entre las zonas hidrofóbicas del fármaco y el receptor "liberan" las moléculas de agua aumentando la entropía

Enlace energéticamente favorable

1)



2)

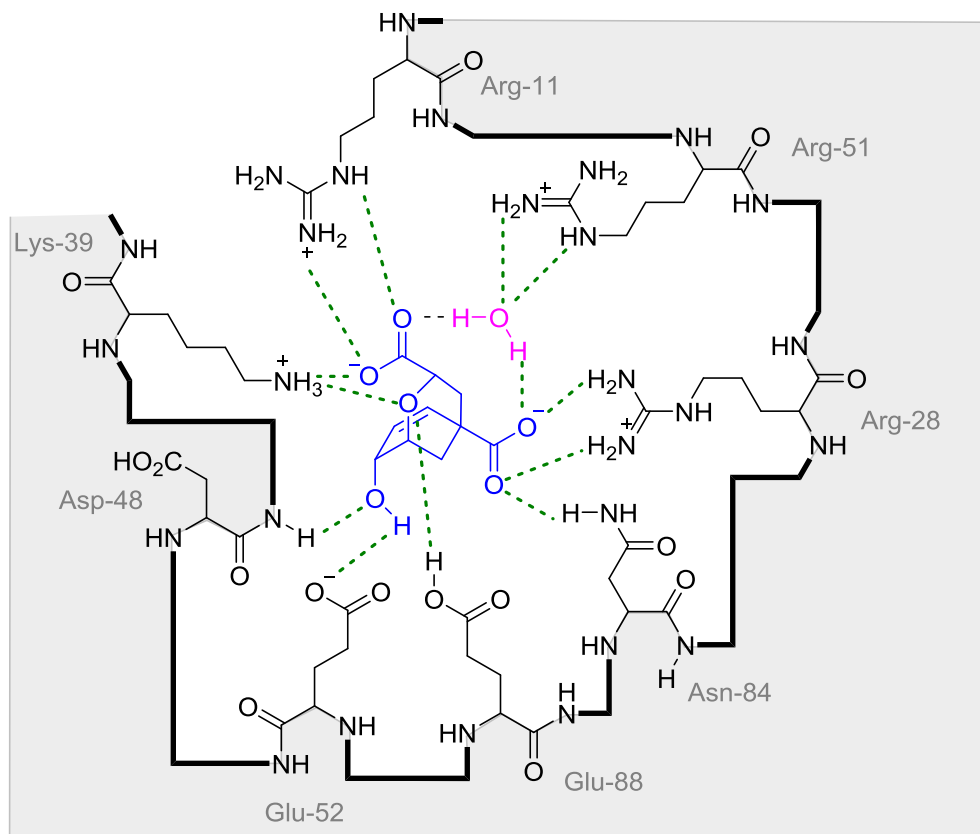


Conjunto de interacciones en el centro activo

Las interacciones entre un fármaco y su receptor son variadas

Ejemplo:

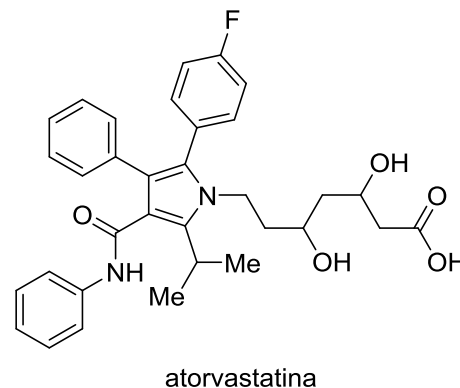
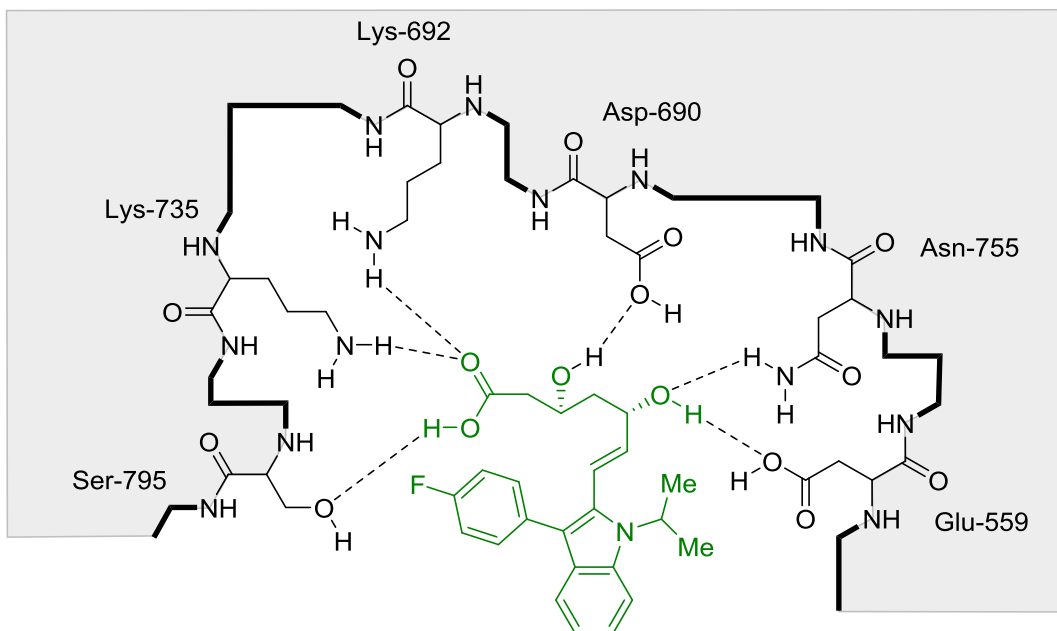
Estructura de un fármaco en el centro activo donde se indican las interacciones intermoleculares propuestas



Conjunto de interacciones en el centro activo

Ejemplo:

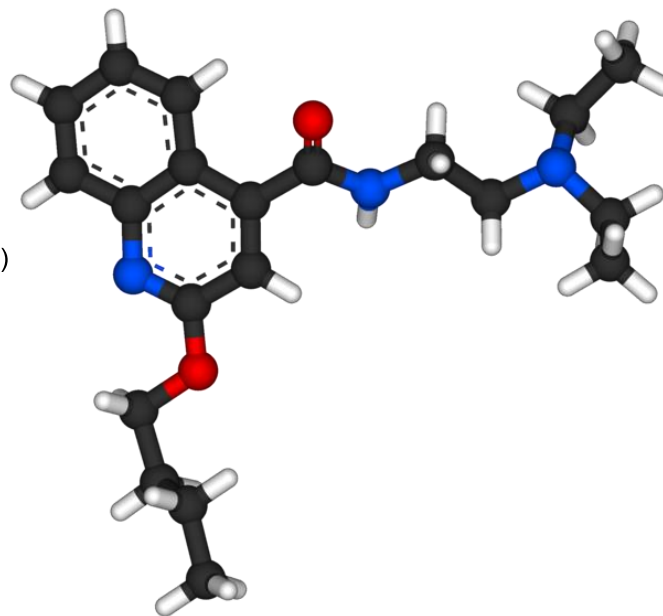
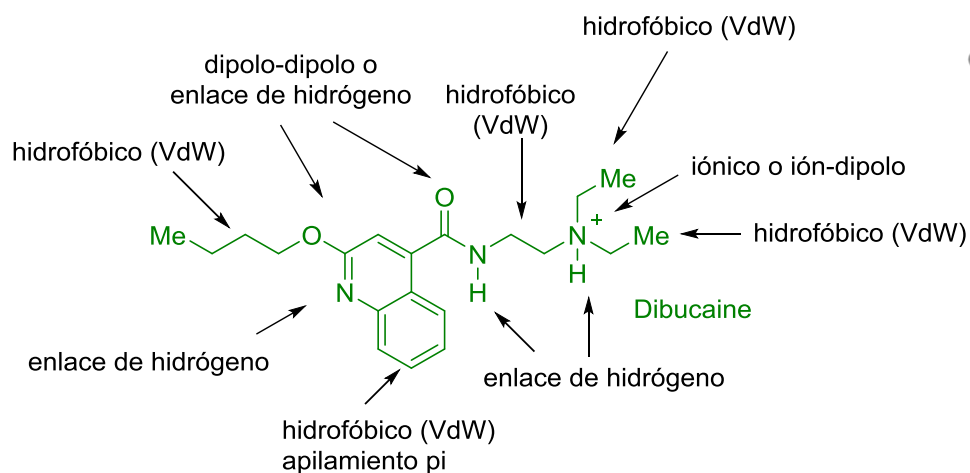
Analizada la interacción de la fluvastatina (imagen de la izquierda) con su receptor, identificar las posibles interacciones de la atorvastatina (imagen de la derecha) con el mismo receptor



Conjunto de interacciones en el centro activo

Ejemplo:

¿Qué interacciones se pueden generar entre los grupos funcionales en dibucaína con un objetivo terapéutico teórico?

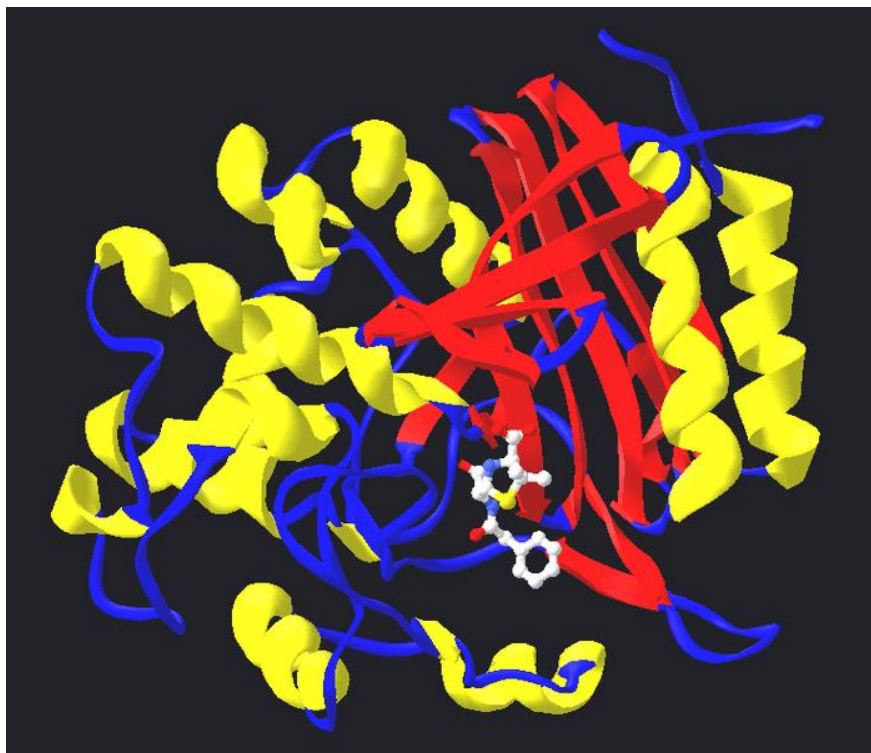


[Imagen de dominio público](#)

Conjunto de interacciones en el centro activo

Ejemplo:

Complejo enzimático de la Streptomyces R61 DD-peptidasa con penicilina G



[Imagen de dominio público](#)

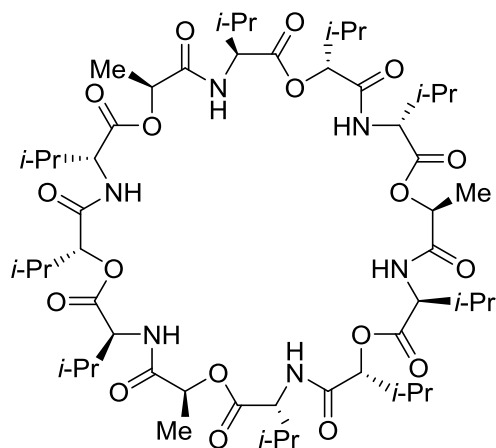
Lípidos

Pocos fármacos interaccionan con los lípidos

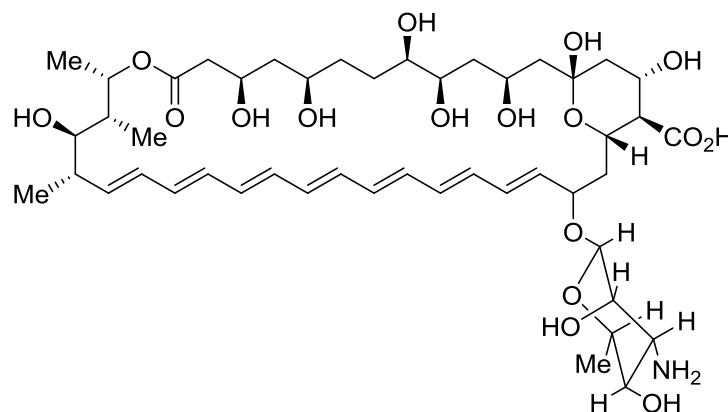
- Anestésicos
- Algunos antibióticos y algunos anticancerígenos

En general actúan **alterando la estructura lipídica** localizada en la membrana celular:

1. **Túneles**
2. **Transportadores**



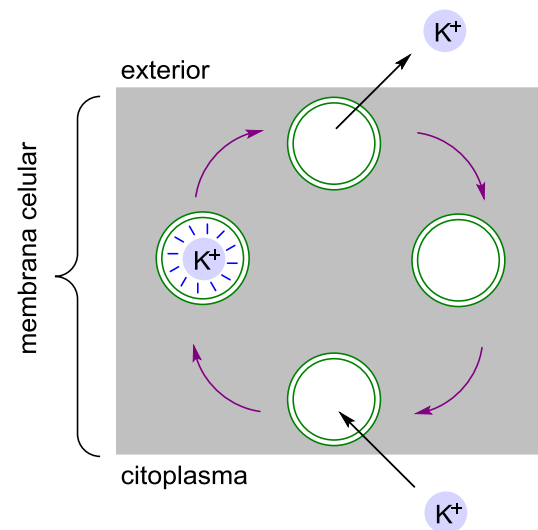
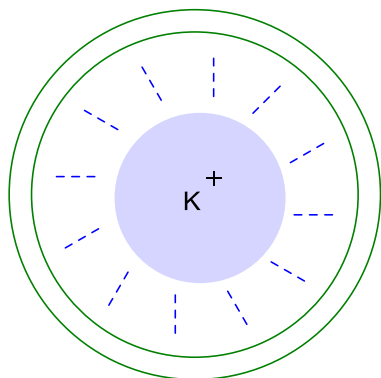
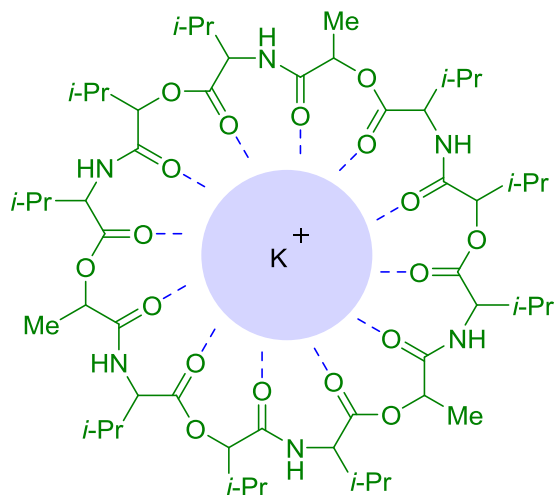
valinomicina
 antibiotico
 (transportaarrises iones K^+ fuera de la célula)



anphotericina B
 agente antifúngico
 (crea túneles hidrofóbicos)

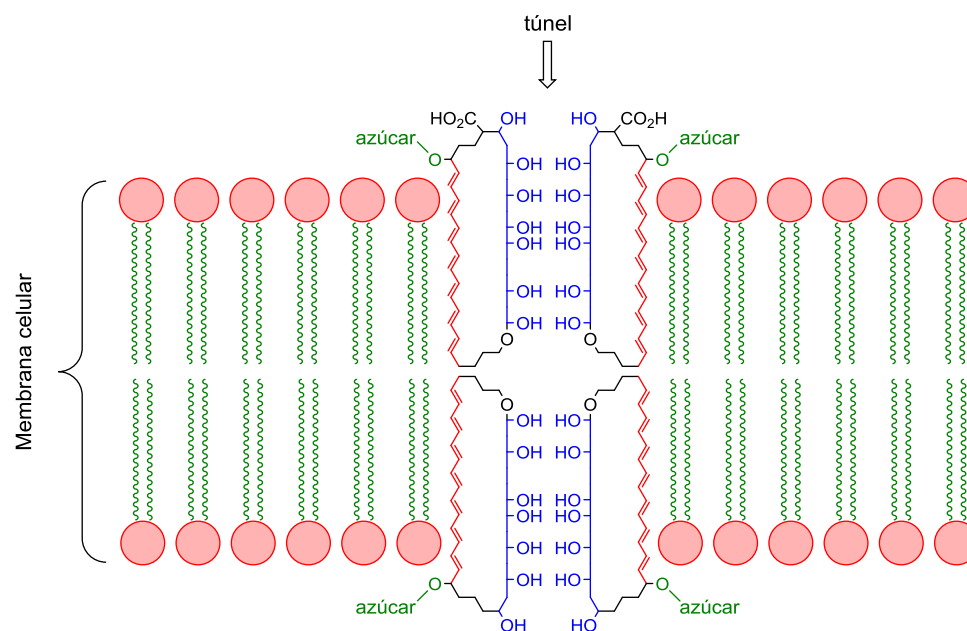
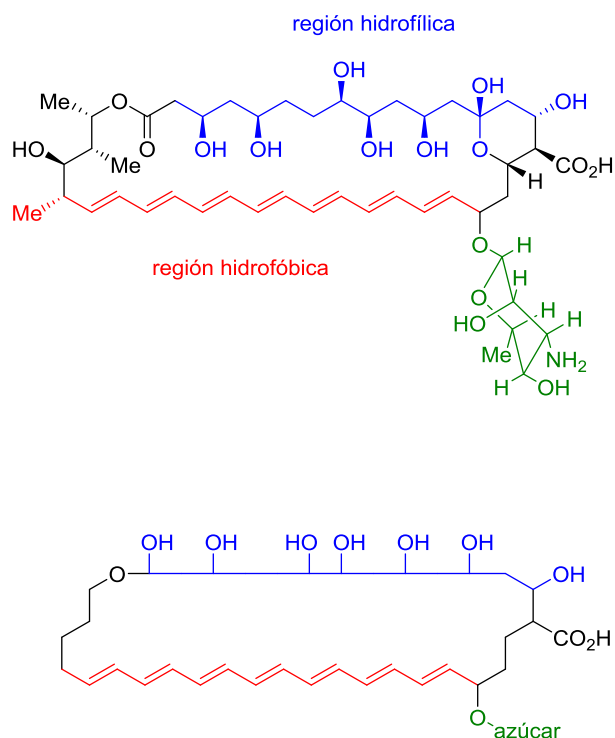
Lípidos

Mecanismo de acción de la valinomicina: genera una esfera capaz de transportar iones K^+ del interior al exterior de la célula provocando la muerte celular (modifica los gradientes de potencial y de concentración iónica)



Lípidos

Mecanismo de acción de la anfotericina B: interacciona con los lípidos de la membrana celular para construir “túneles” a través de la membrana provocando que el contenido de la célula se drene y la célula muera



Azúcares

Se define la **glicómica** como el estudio de los carbohidratos como dianas de fármacos y como fármacos en sí mismos

Muy pocos fármacos clínicamente útiles interaccionan con los carbohidratos. Las funciones de los carbohidratos son las de:

1. Almacenamiento de energía (ejemplo: glicógeno)
2. Estructural (ejemplo: celulosa)
3. Otros procesos celulares tales como el **reconocimiento celular, regulación y crecimiento**

Si bien las primeras funciones de azúcares (1 y 2) tienen poco interés como dianas de fármacos, los azúcares implicados en procesos celulares (3) han despertado un interés creciente como dianas de fármacos:

- Se utilizan para “etiquetar” células: **identificación de células** asociadas a ciertos carbohidratos
- **Carbohidratos como parte de fármacos**: algunas vacunas, antibióticos, anti-VIH, antiherpes

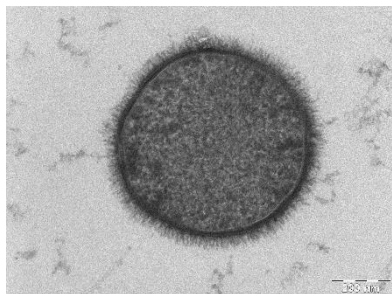
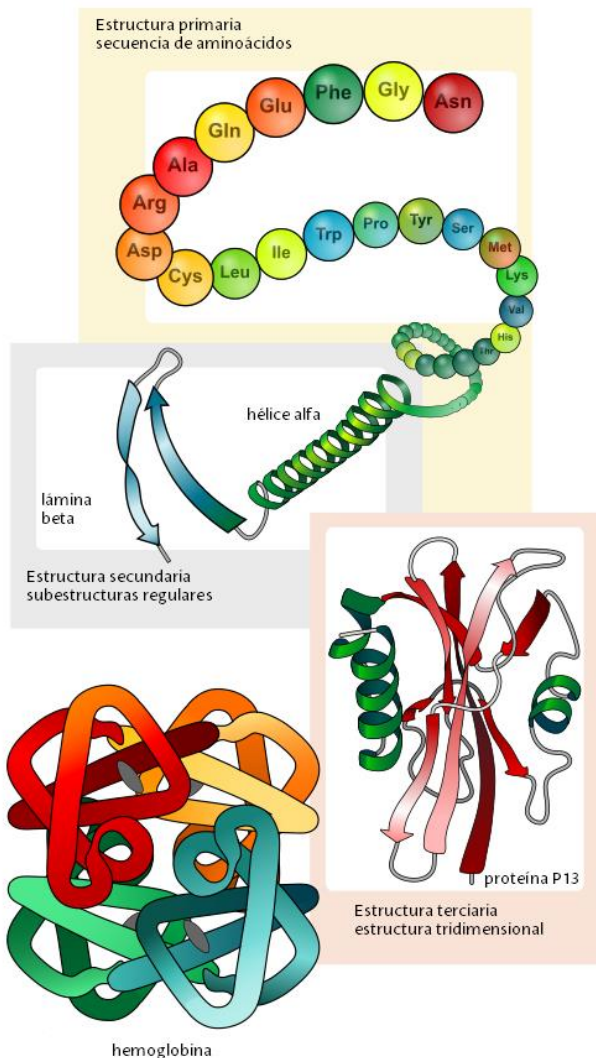


Imagen TEM de una bacteria (*Bacillus subtilis*) con cadenas largas visibles de azúcares unidos a la membrana celular

[Imagen de dominio público](#)

Proteínas

Las proteínas no son simples polímeros lineales sino que adoptan una conformación específica en el espacio. Dicha conformación puede explicarse analizando la estructura de la misma:



Estructura primaria: secuencia de aminoácidos

Estructura secundaria: se obtiene a través de las interacciones entre las moléculas de aminoácidos de la cadena peptídica (*hélice alfa u hoja beta plegada*)

Estructura terciaria: estructura tridimensional adoptada por la proteína debido a interacciones entre segmentos de estructura secundarias

Estructura cuaternaria: conjunción de varias cadenas peptídicas que proporciona propiedades diferentes a las cadenas peptídicas por separado

Proteínas. Composición

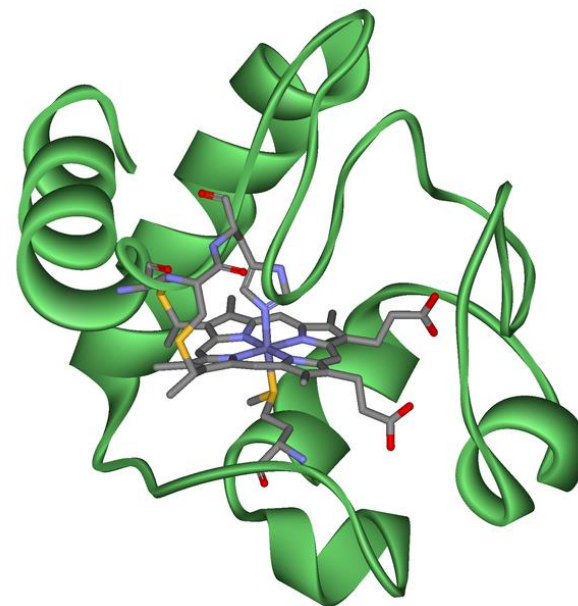
Ejemplos:

Citocromo C (humano) (Imagen 1)

Peso molecular: 13.000

Número de aminoácidos: 104

Número de cadenas peptídicas: 1



[Imagen de dominio público](#)

Quimotripsina (páncreas bovino)

Peso molecular: 21.600

Número de aminoácidos: 241

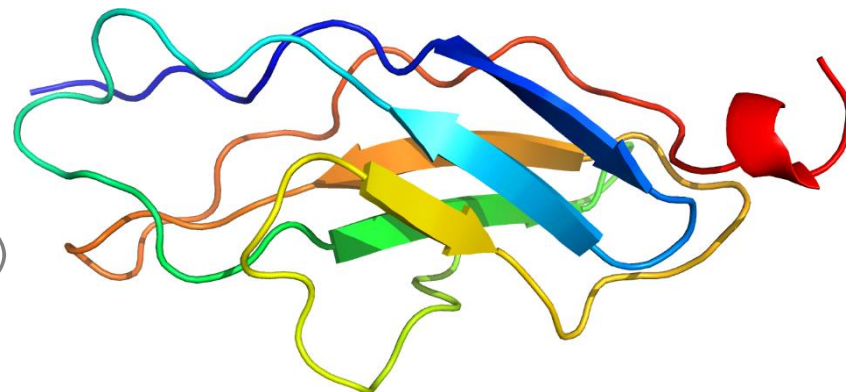
Número de cadenas peptídicas: 3

Glutamina sintasa (*E. Colli*)

Peso molecular: 619.000

Número de aminoácidos: 5.628

Número de cadenas peptídicas: 12



[Imagen de dominio público](#)

Titina (humano)

Peso molecular: 2.993.000 (la más grande conocida)

Número de aminoácidos: 26.926

Número de cadenas peptídicas: 1



Proteínas. Aminoácidos

Ejemplos:

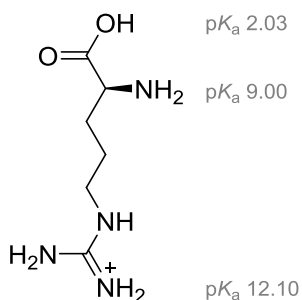
	Citocromo C (humano)	Crimotripsinógeno (bovino)
Ala	6	22
Arg	2	4
Asn	5	15
Asp	3	8
Cys	2	10
Gln	3	10
Glu	9	5
Gly	14	23
His	3	2
Ile	6	10
Leu	6	19
Lis	18	14
Met	2	2
Phe	4	6
Pro	4	9
Ser	1	28
Thr	8	23
Trp	1	8
Tyr	4	4
Val	3	23

Proteínas. Estructura primaria

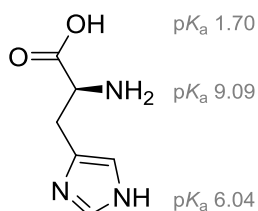
Existen 20 aminoácidos esenciales que forman parte de las proteínas

A. aminoácidos con carga eléctrica en las cadenas laterales (a pH fisiológico pH=7.4)

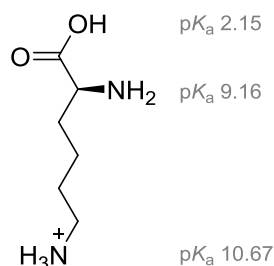
arginina (Arg, R)



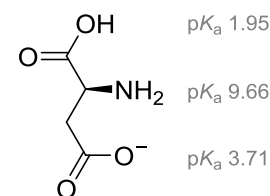
histidina, (His, H)



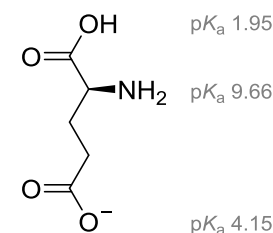
lisina (Lys, K)



ácido aspártico (Asp, D)

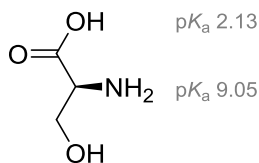


ácido glutámico (Glu, E)

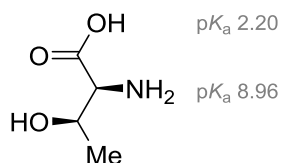


B. aminoácidos con cadenas laterales polares sin carga eléctrica

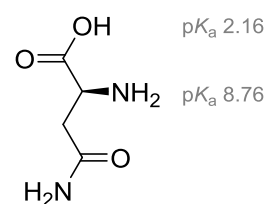
serina (Ser, S)



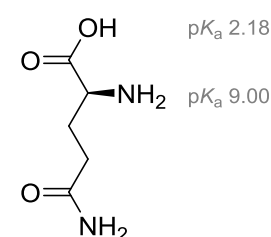
treonina (Thr, T)



asparragina (Asn, N)



glutamina (Gln, Q)

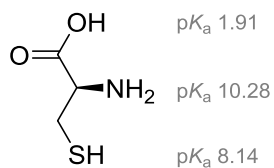


Proteínas. Estructura primaria

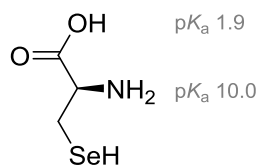
Existen 20 aminoácidos esenciales que forman parte de las proteínas

C. aminoácidos especiales

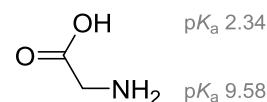
cisteína (Cys, C)



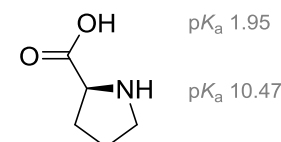
selenocsteína (Sec, U)



glicina (Gly, G)

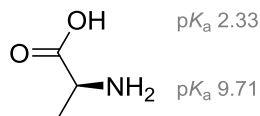


prolina (Pro, P)

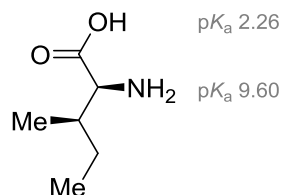


D. aminoácidos con cadenas laterales hidrofóbicas

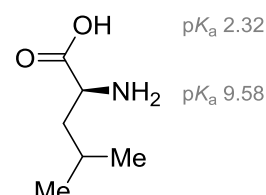
alanina (Ala, A)



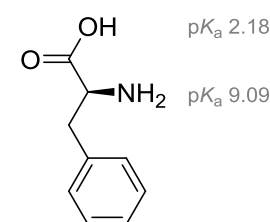
isoleucina (Ile, I)



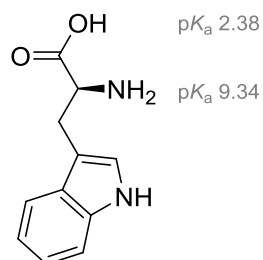
leucina (Leu, L)



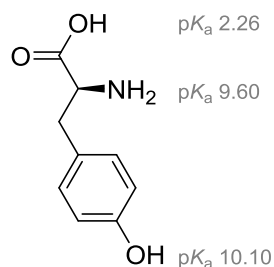
fenilalanina (Phe, F)



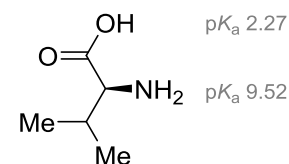
triptófano (Trp, W)



tirosina (Tyr, Y)

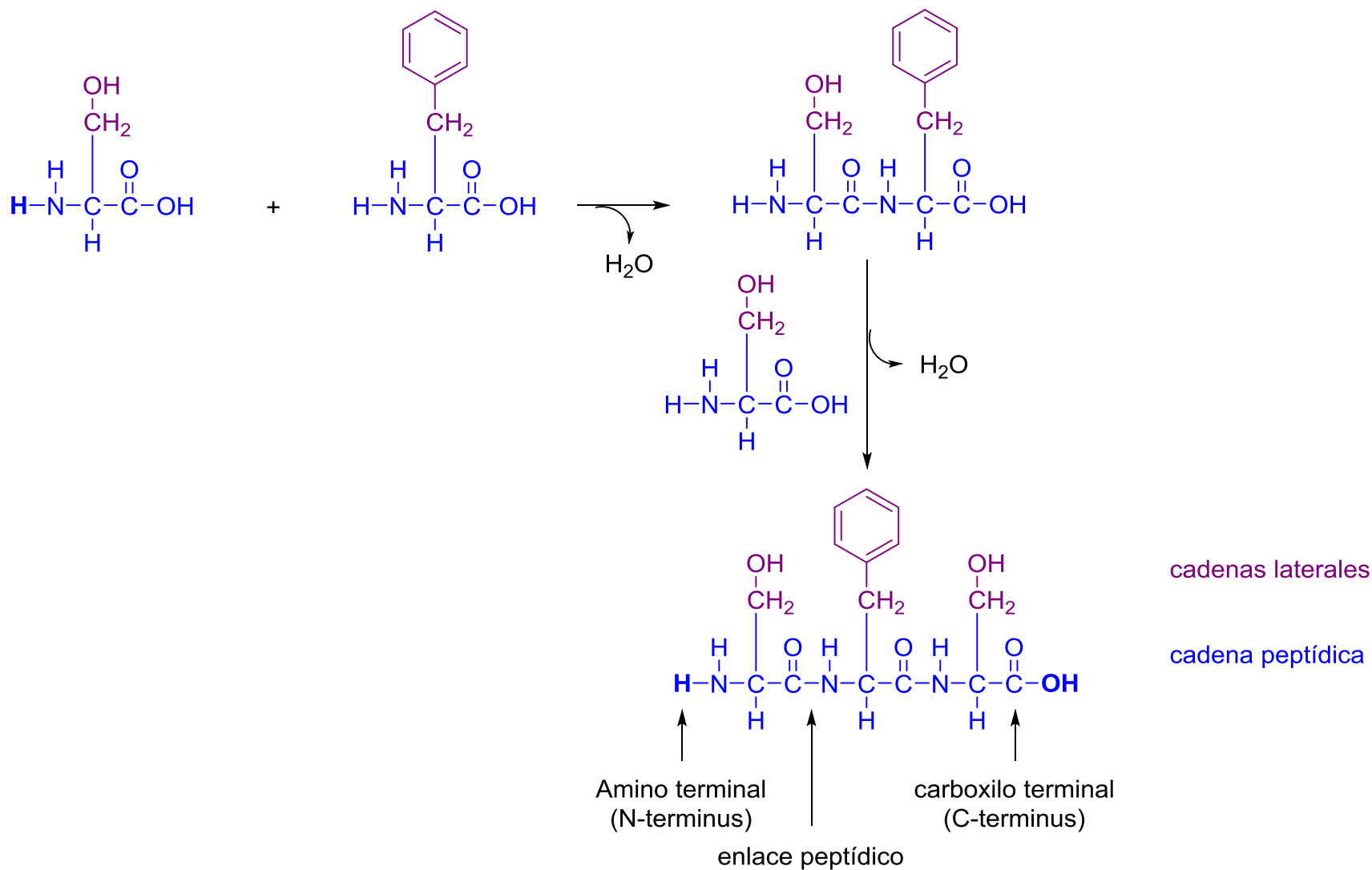


valina (Val, V)



Proteínas. Estructura primaria

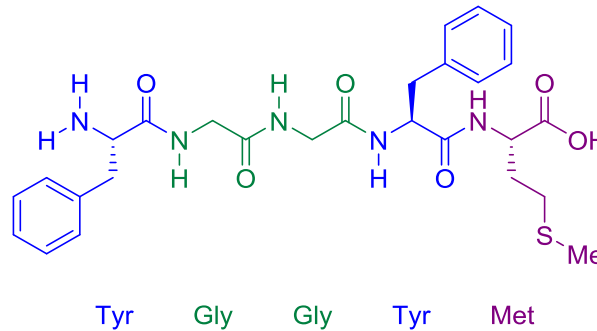
Los aminoácidos se unen a través del denominado **enlace peptídico**



Proteínas. Estructura primaria

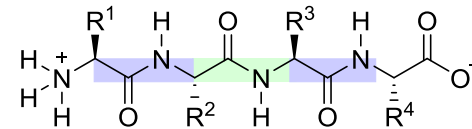
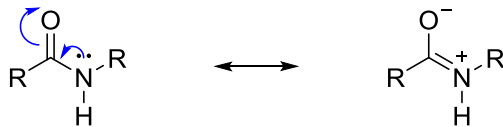
Ejemplo:

Met-enkefalina (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH)



un polipéptido

El enlace C-N en amidas **tiene carácter de doble enlace**



segmentos planos del enlace peptídico

Proteínas. Estructura secundaria

Las interacciones entre las moléculas de aminoácidos de la cadena peptídica provocan que la macromoléculas se plieguen principalmente en forma de **hélice alfa** u **hoja beta plegada**

Hélice alfa (Imágenes 1 y 2)

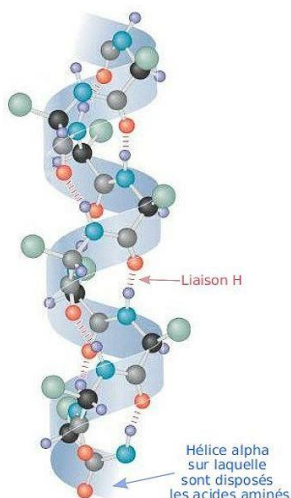
Se muestran los enlaces de H entre grupos amida (en morado). Cada vuelta de hélice contiene 3,5 aminoácidos

Hoja beta plegada (láminas beta) con orientación paralelas o antiparalelas (Imagen 3)

Los residuos de aminoácido quedan por encima y por debajo (en amarillo). La distancia entre dos aminoácidos adyacentes es de 0.35 nm

Hélice beta (proteína beta anticongelante de insectos - Imagen 4)

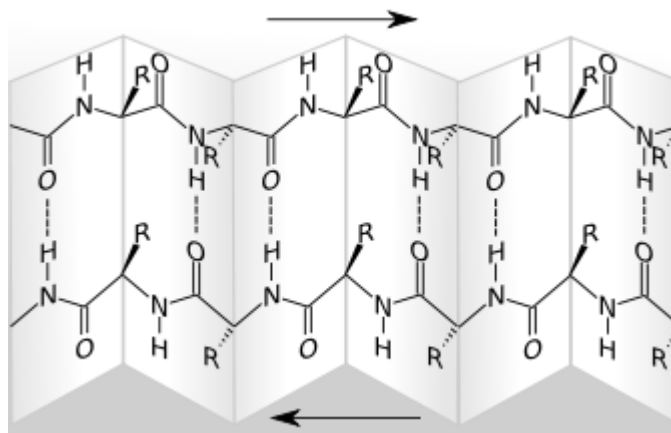
Asociación de láminas beta paralelas en un patrón helicoidal. Se estabilizan por enlaces de hidrógeno, interacciones proteína-proteína y por iones metálicos



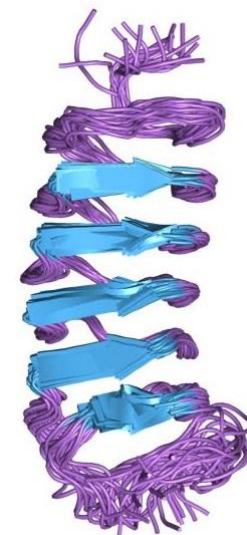
[Imagen de dominio público](#)



[Imagen de dominio público](#)



[Imagen de dominio público](#)



[Imagen de dominio público](#)

Proteínas. Estructura secundaria

La representación de estas estructuras se realiza a través de hélices o flechas



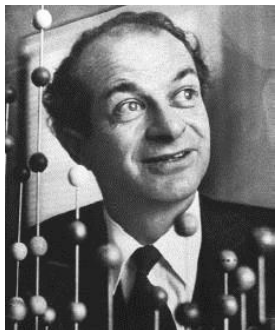
[Imagen de dominio público](#)



[Imagen de dominio público](#)



[Imagen de dominio público](#)

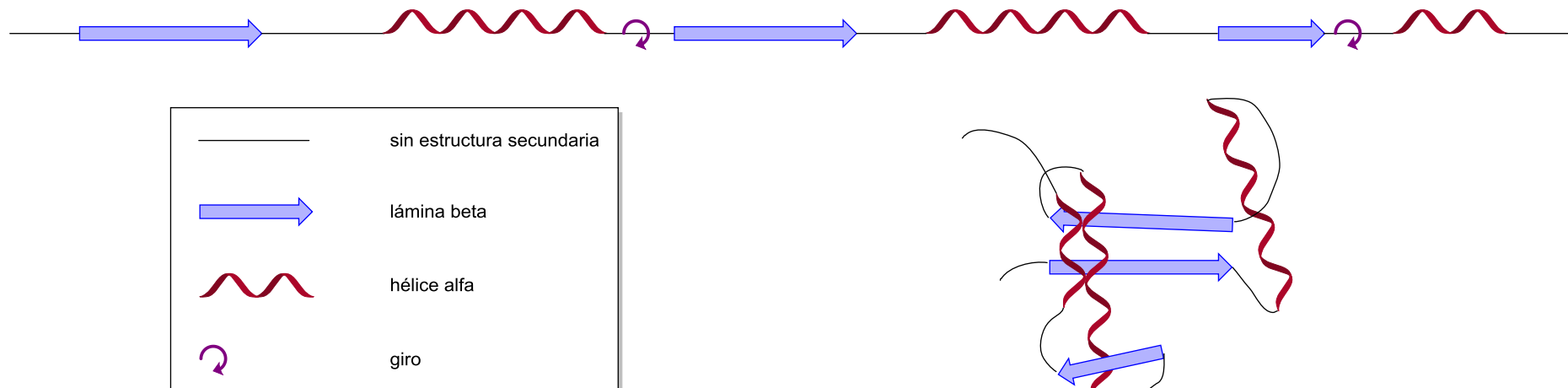


[Imagen de dominio público](#)

Linus Pauling, premio Nobel en química (y también Premio Nobel de la Paz) mostró la importancia de la estructura secundaria en las proteínas

Proteínas. Estructura secundaria

Dentro de una proteína pueden aparecer segmentos o dominios de hélice alfa y otros de hoja beta plegada

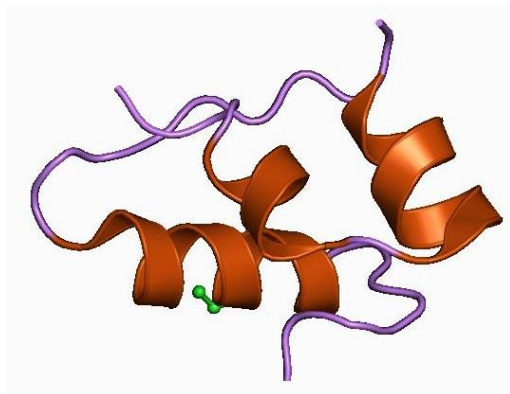


Ejemplo:

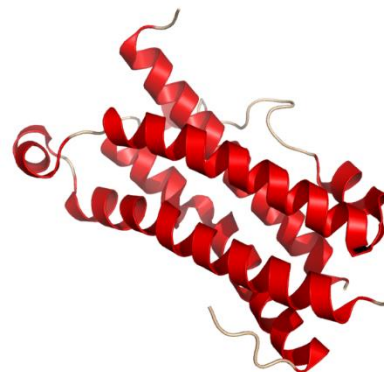
Insulina

Oncostatina M

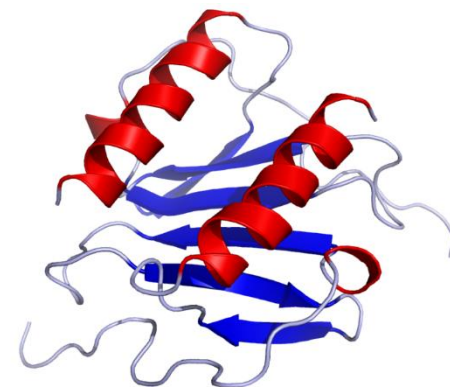
Interleuquin 8



[Imagen de dominio público](#)



[Imagen de dominio público](#)



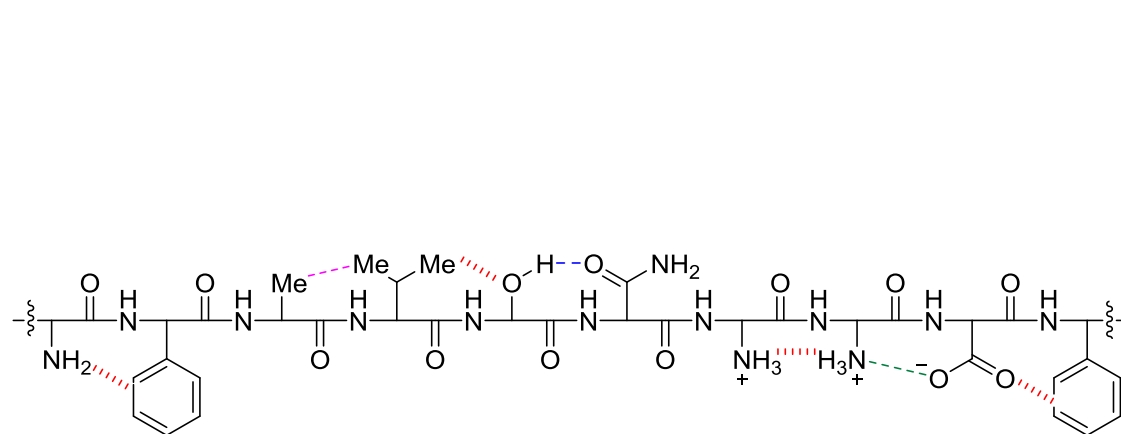
[Imagen de dominio público](#)

Proteínas. Estructura terciaria

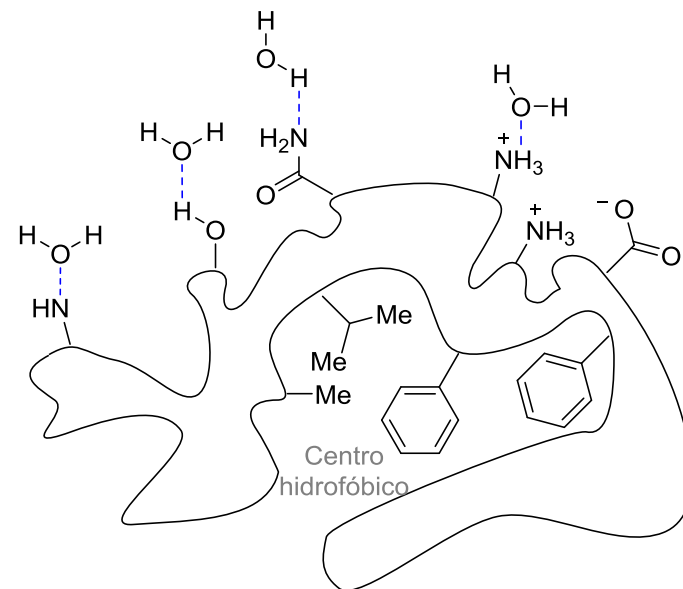
Es la estructura tridimensional de la proteína (estructura plegada con conformación fibrosa o globular) que resulta de las **interacciones entre diferentes aminoácidos** situados lejanos en la cadena pero cercanos en el espacio. Los aminoácidos pueden interactuar entre sí por atracción o repulsión

En general las interacciones más importantes son interacciones de **Van der Waals y enlaces de hidrógeno** dado que pocos aminoácidos tienen grupos funcionales capaces de formar enlaces iónicos y además las proteínas están rodeadas de agua (no existen en el vacío)

- El agua forma enlaces de H con los aminoácidos.
- Los restos no polares, hidrofóbicos de aminoácidos no pueden interactuar con el agua.
- La mayor parte de los grupos hidrofílicos se colocan en la superficie para interactuar con el agua
- Los grupos hidrofóbicos en el interior, evitando el agua e interactuando unos con otros

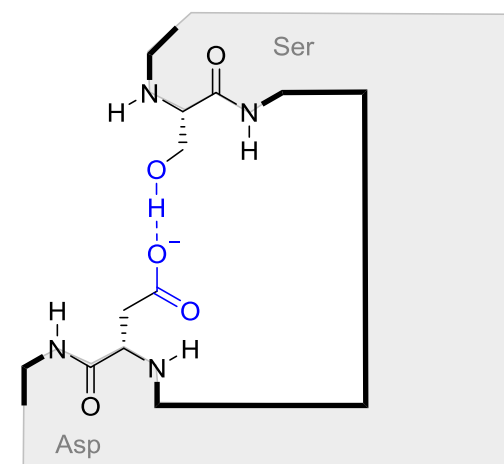
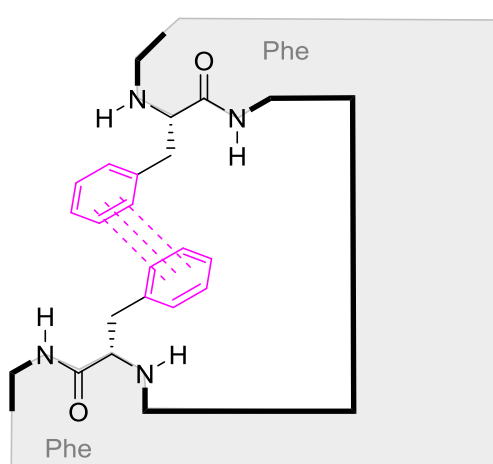
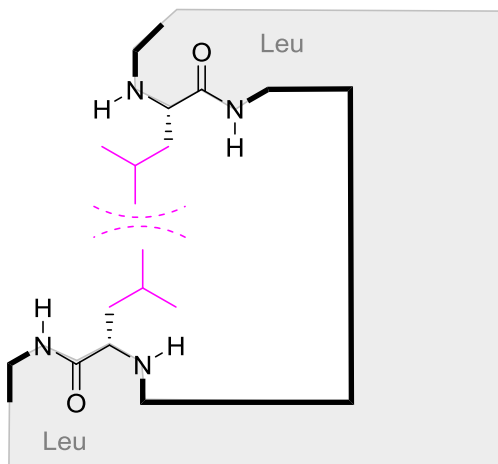
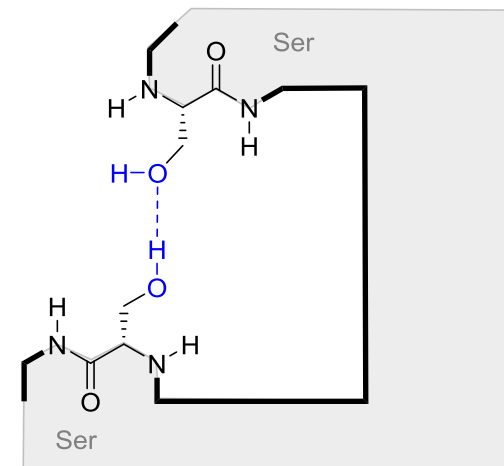
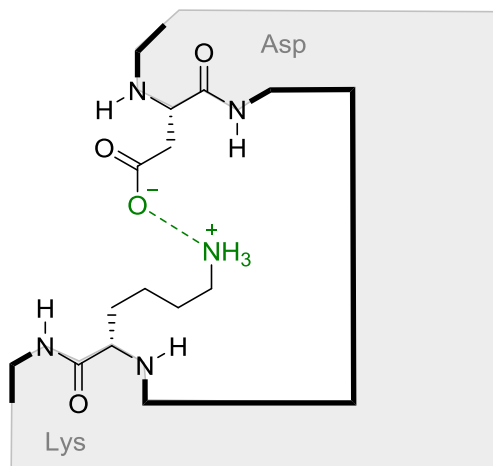
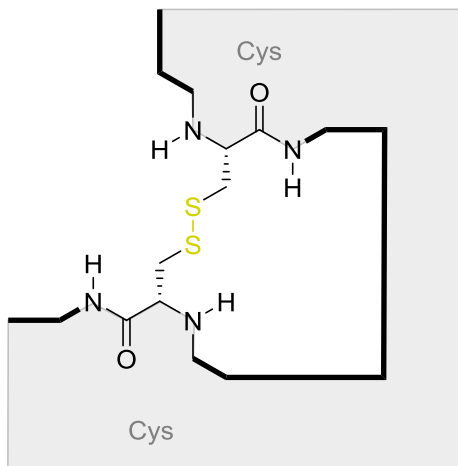


- enlaces de hidrógeno
- interacciones tipo Van der Waals
- Interacciones iónicas
- interacciones repulsivas
- puentes disulfuro



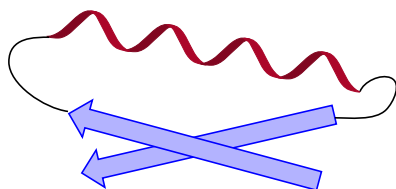
Proteínas. Estructura terciaria

Las **interacciones entre diferentes aminoácidos** de la proteína estabilizan la estructura terciaria



Proteínas. Estructura terciaria

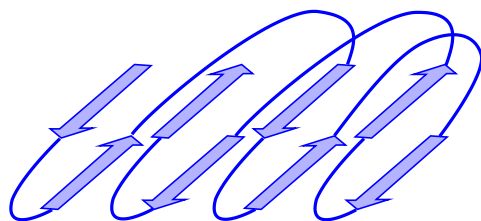
Plegamientos típicos de estructuras secundarias en proteínas consecuencia de las interacciones de los segmentos proteicos entre sí y con el agua



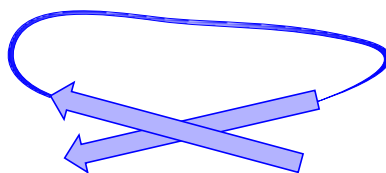
vuelta β - α - β



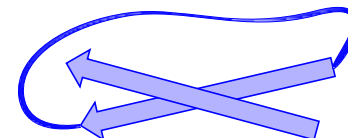
esquina α - α



conexión típica en láminas beta



conexión entre láminas beta
giro en sentido de las agujas del reloj

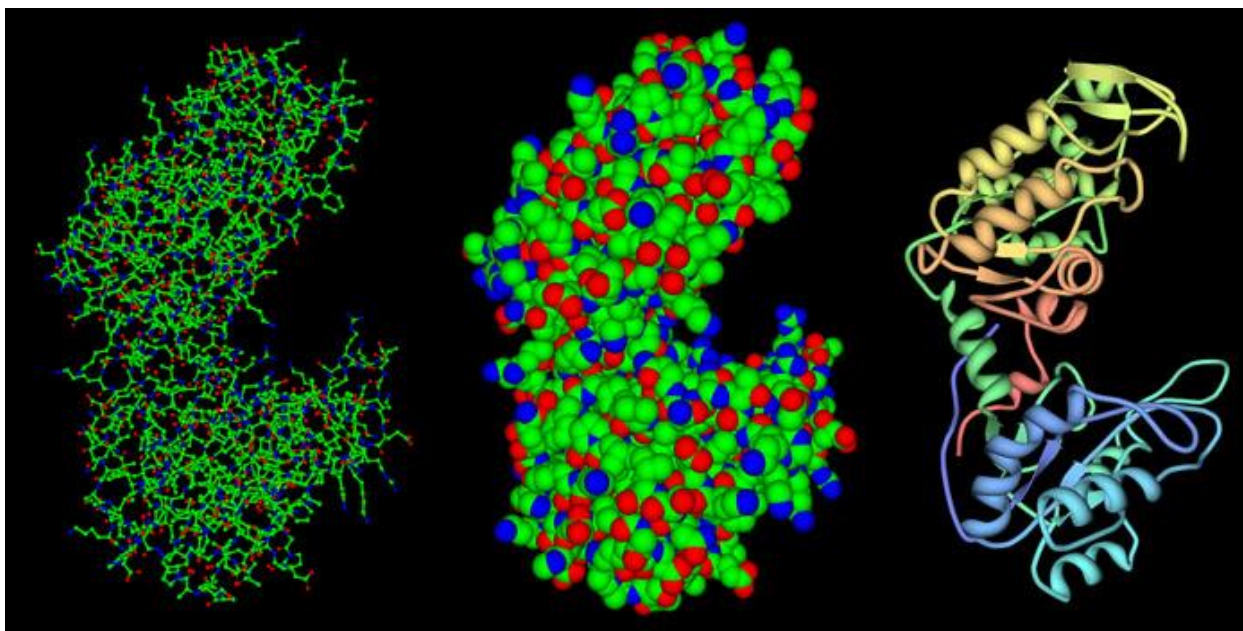


conexión entre láminas beta
giro en sentido contrario a las agujas del reloj

Proteínas. Estructura terciaria

Representaciones más comunes de la estructura terciaria

- Estructura de alambre (**wireframe**)
- Diagrama de relleno espacial (**spacefilling**)
- Diagrama de esqueleto y cinta (**backbone and ribbon**)



<https://pdb101.rcsb.org> . The Protein Data Bank H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne (2000) Nucleic Acids Research, 28: 235-242. doi:10.1093/nar/28.1.235

Lectura recomendada (en inglés)

Título del Capítulo: Protein Structure Visualization

Autores: A. Kaushik, S. L. Rath, S. C. Kundu y R. L. Reis

Libro: Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology

Año: 2018

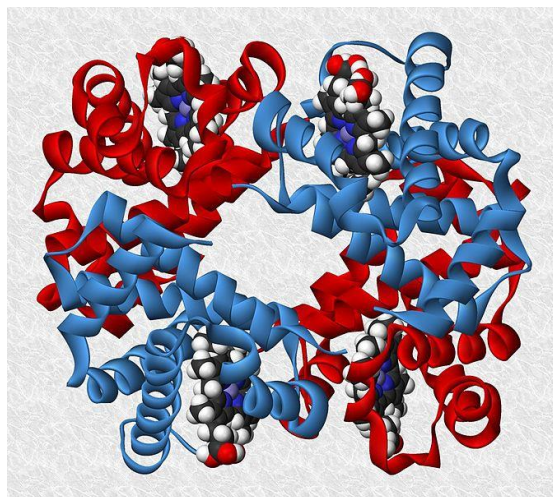
Proteínas. Estructura cuaternaria

Es el número y la disposición de **múltiples subunidades de proteínas plegadas**. Incluye organizaciones desde simples dímeros hasta grandes homooligómeros.

Ejemplos:

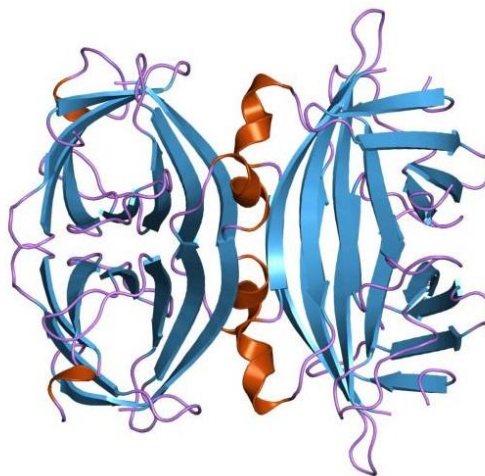
Hemoglobina son 4 proteínas. La estructura cuaternaria es el modelo en que estas subunidades de proteína se unen

Hemoglobina



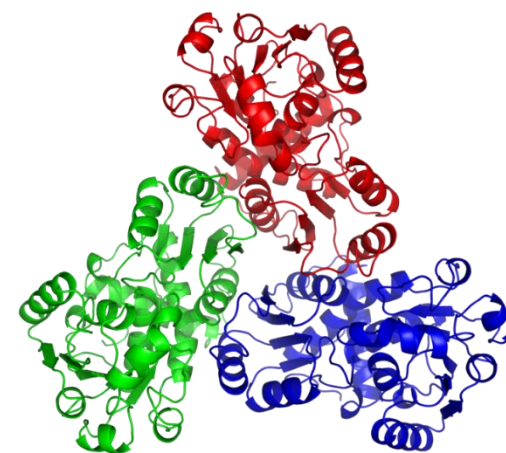
[Imagen de dominio público](#)

Streptavidina



[Imagen de dominio público](#)

GST



[Imagen de dominio público](#)

Proteínas. Aislamiento y purificación

Para realizar análisis *in vitro* resulta necesario llevar a cabo el aislamiento y purificación de la proteína que actúa como receptor biológico.

Los métodos más comunes para la purificación de proteínas incluyen la **cromatografía** la cual es capaz de separar algunas proteínas dadas las **diferencias entre las propiedades** de la proteína requerida (la proteína diana) y las propiedades de otras sustancias en la muestra

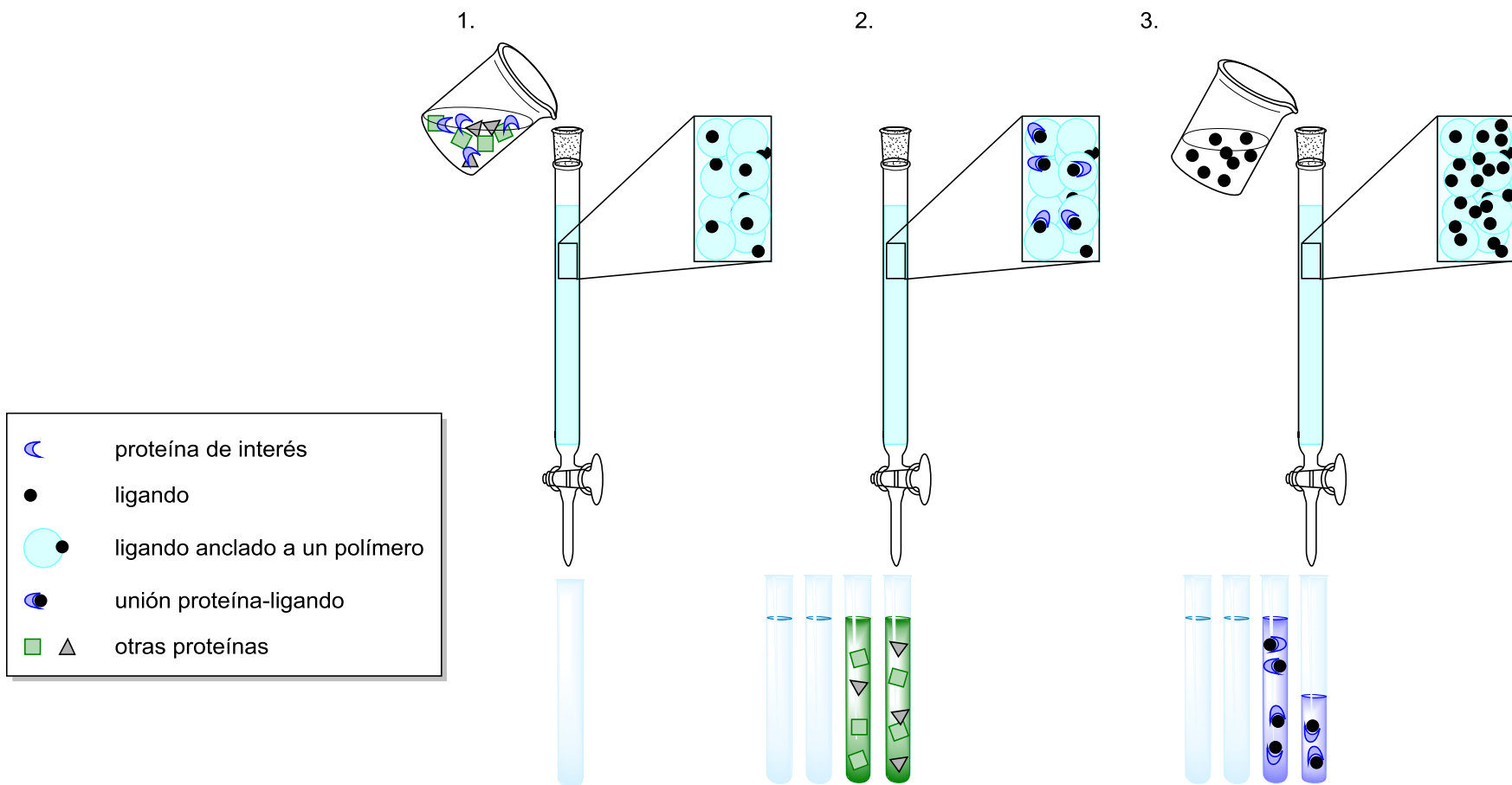
Tipo de Cromatografía	Método de separación
Cromatografía de afinidad (AC)	Reconocimiento de ligando específico o no-específico
Cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados (IMAC)	Unión a metales iónicos
Cromatografía de intercambio de iones de carga (IEX)	Carga
Filtración en gel (GF)	Tamaño
Cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC)	Hidrofobicidad
Cromatografía de fase invertida (RPC)	Hidrofobicidad
Cromatofocusing	Punto isoeléctrico

La **cromatografía de afinidad (AC)** es el primer paso de purificación cuando la proteína diana está etiquetada por afinidad. Si se requiere alguna etapa de purificación posterior, se utilizan métodos adicionales para eliminar las impurezas restantes.

Proteínas. Aislamiento y purificación

Cromatografía de afinidad (AC)

Esta cromatografía separa las proteínas en función de una interacción reversible entre la proteína objetivo (o grupo de proteínas) y un ligando específico unido a una matriz cromatográfica). La interacción puede ser bioespecífica o no bioespecífica. La proteína se une al ligando anclado y a continuación se libera con éste añadiendo ligando en exceso

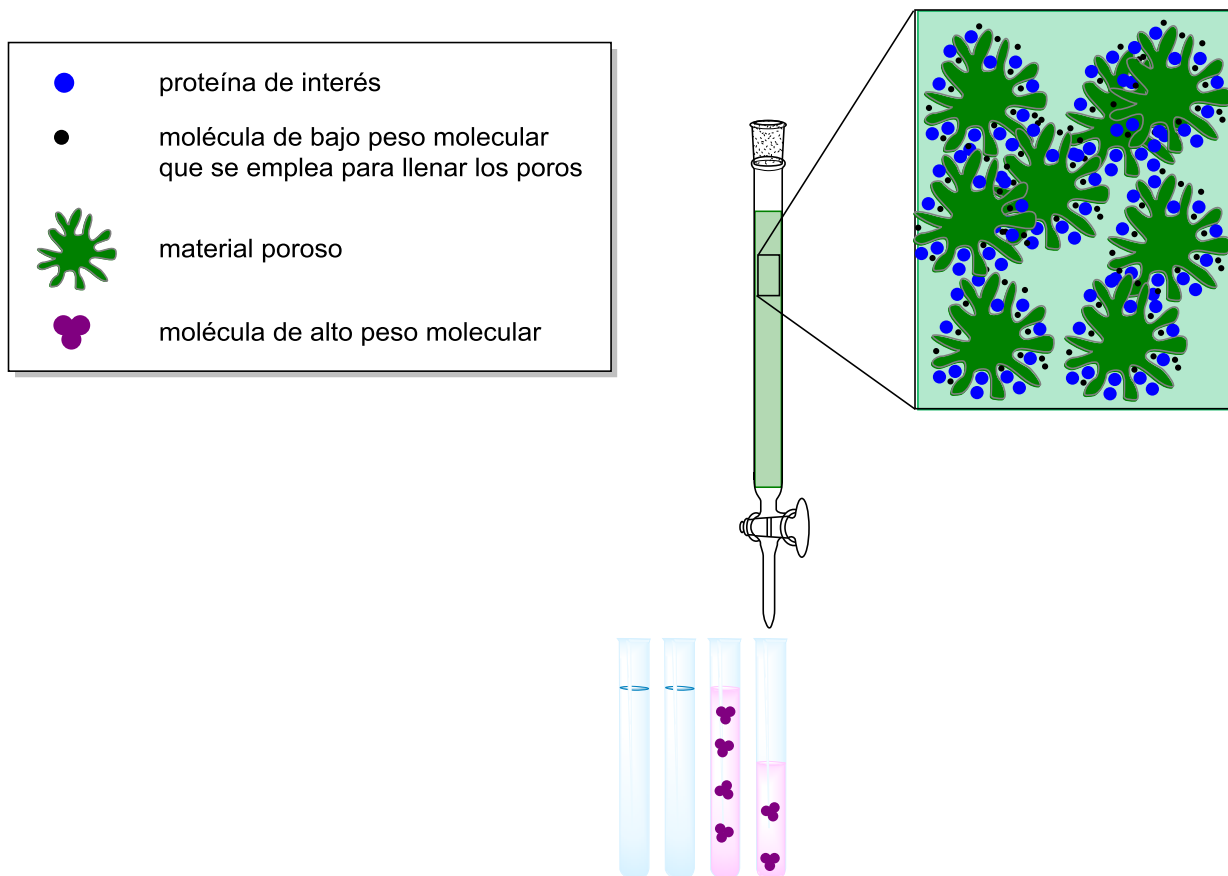


Proteínas. Aislamiento y purificación

Filtración en gel

Esta cromatografía es fácil de usar y permite la separación de sustancias con diferencias en el tamaño molecular, bajo condiciones suaves. También conocida como cromatografía de exclusión por tamaño, que describe más específicamente el mecanismo de separación

Las moléculas más grandes que no entran en los poros se eluyen antes



Proteínas. Aislamiento y purificación

Cromatografía de intercambio de iones de carga (IEX)

Esta cromatografía separa las proteínas con diferencias en la carga superficial. La separación se basa en la interacción reversible entre una proteína cargada y un medio de cromatografía de carga opuesta

Cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC)

Esta cromatografía separa proteínas con diferencias en hidrofobicidad. La separación se basa en la interacción reversible entre una proteína y la superficie hidrófoba de un medio de cromatografía

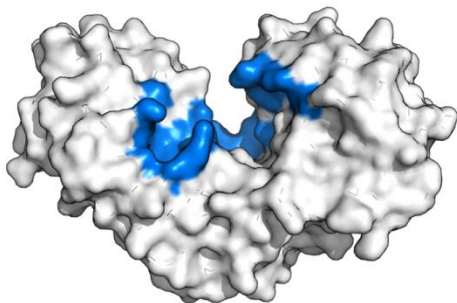
Cromatografía de fase invertida (RPC)

Esta cromatografía separa las proteínas y péptidos en función de la hidrofobicidad constituyendo un método de alta resolución que requiere el uso de disolventes orgánicos

Cromatofocusing

Esta cromatografía separa las proteínas de acuerdo con las diferencias en su punto isoeléctrico (pI). Es un método poderoso que permite separar proteínas muy similares

Proteínas. Funciones

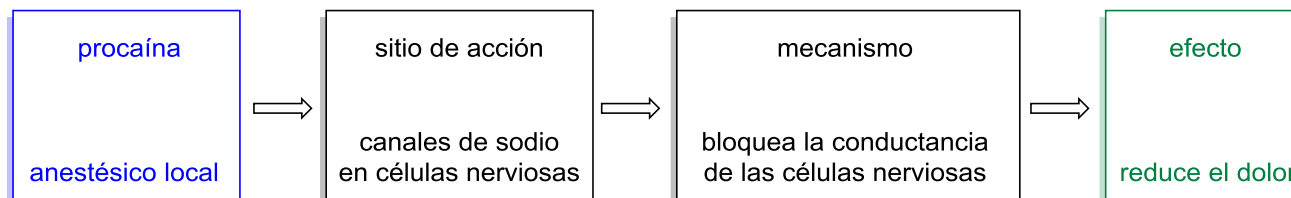
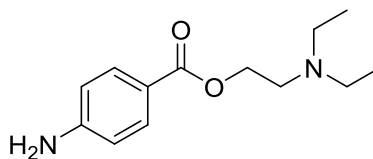


Wikipedia CC BY 4.0

Las proteínas se pueden clasificar según la función que realizan :

- **Enzimas:** implicadas en procesos de **catálisis**
- **Reguladoras de canales iónicos:** regulan la **concentración** de iones entre el interior y el exterior de la célula
- **Transportadoras:** involucradas en el **transporte** de moléculas a través de membranas celulares.
- **Receptores:** antenas para la **comunicación** entre células.
- **Estructurales:** forman parte del **esqueleto** no siendo consideradas como objetivos potenciales

Los fármacos interactúan con el objetivo e inicia una secuencia de eventos celulares.



Proteínas. Funciones

Algunas funciones de las proteínas:

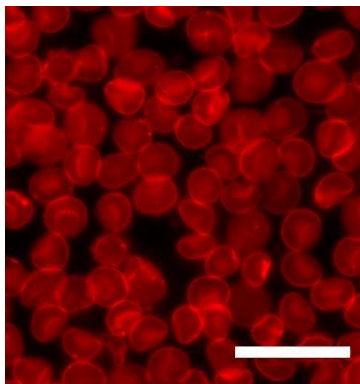
Enzima luciferasa

Eritrocitos

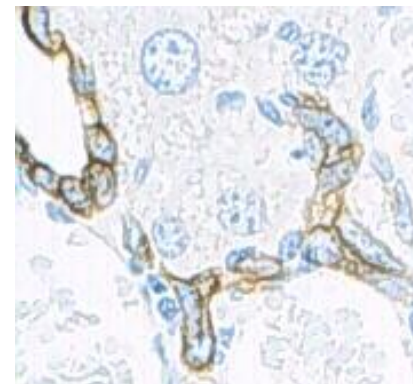
Queratina



[Imagen de dominio público](#)



[Imagen de dominio público](#)



[Imagen de dominio público](#)



Proteínas enzimáticas

Todas las reacciones biológicas se llevan a cabo bajo la acción catalítica de enzimas. Es por ello que éstas son **objetivo principal de los fármacos**

Los fármacos **activan o inhiben** reacciones mediadas por enzimas

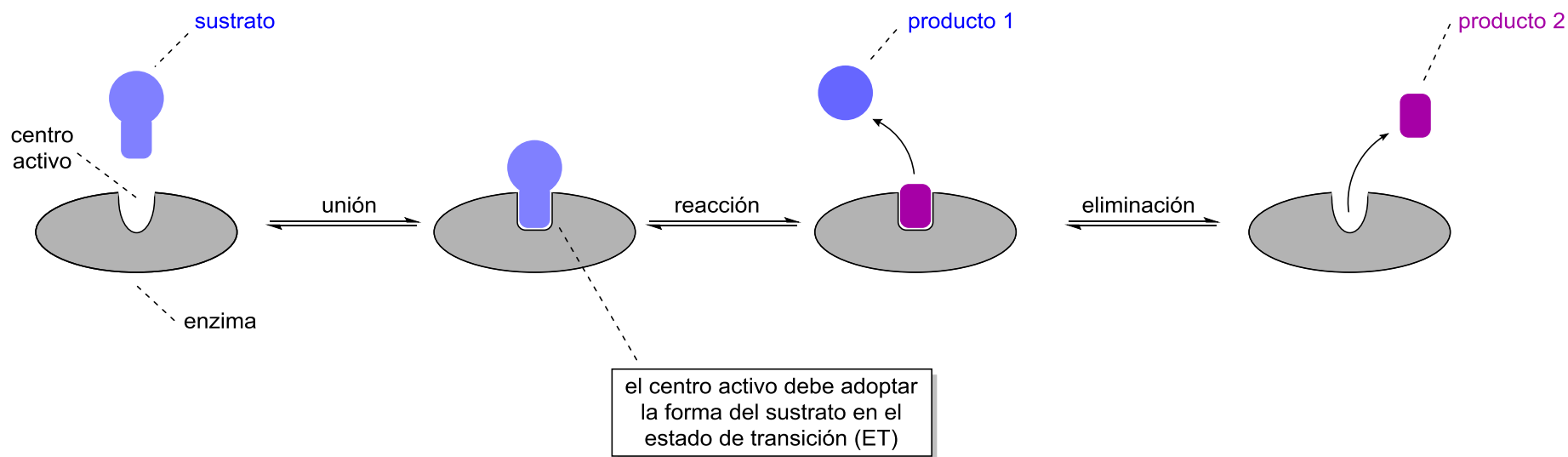
¿Cómo actúan los enzimas? Disminuyen la energía de activación (E_a) de un proceso:

- el enzima proporciona una superficie o un ambiente de reacción
- acerca las especies reactivas y las posiciona en el estado de transición (ET)
- debilita los enlaces en los reactivos
- participa en el mecanismo de la propia reacción

Los enzimas son proteínas (base estructural proteína) aunque algunos requieren además de subunidades no proteicas denominados cofactores

Proteínas enzimáticas

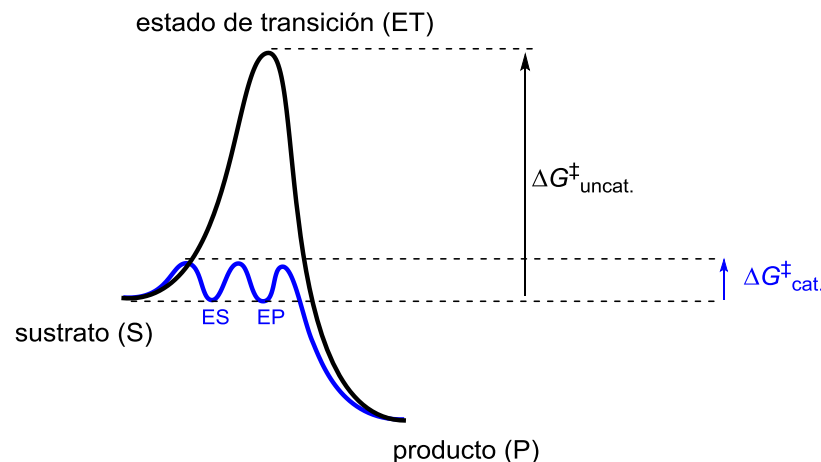
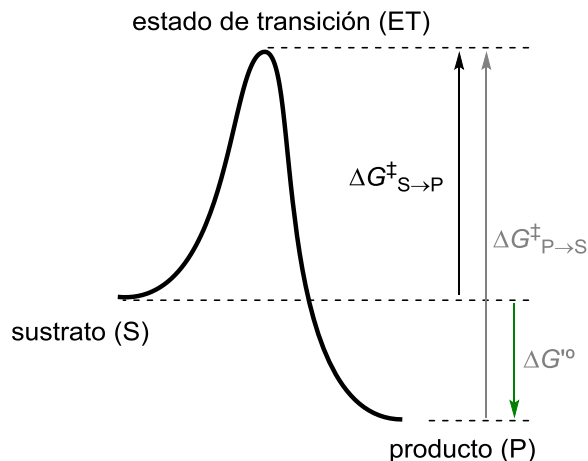
La activación enzimática ocurre en el **centro activo** del enzima



Un enzima cataliza una reacción proporcionando una superficie a la cual el sustrato se pueda unir resultando en una debilitación de los enlaces de los reactantes.

Proteínas enzimáticas

La energía de activación E_a es la barrera que ha de superarse para que un proceso tenga lugar



Un enzima permite realizar la transformación deseada a través de un mecanismo diferente que transcurre con disminución de la energía de activación (compárese $\Delta G^\ddagger_{\text{uncat.}}$ vs. $\Delta G^\ddagger_{\text{cat.}}$)



Proteínas enzimáticas

Características del **centro activo** del enzima

- Estructura 3D
- En la superficie o en el interior
- Generalmente hidrofóbico

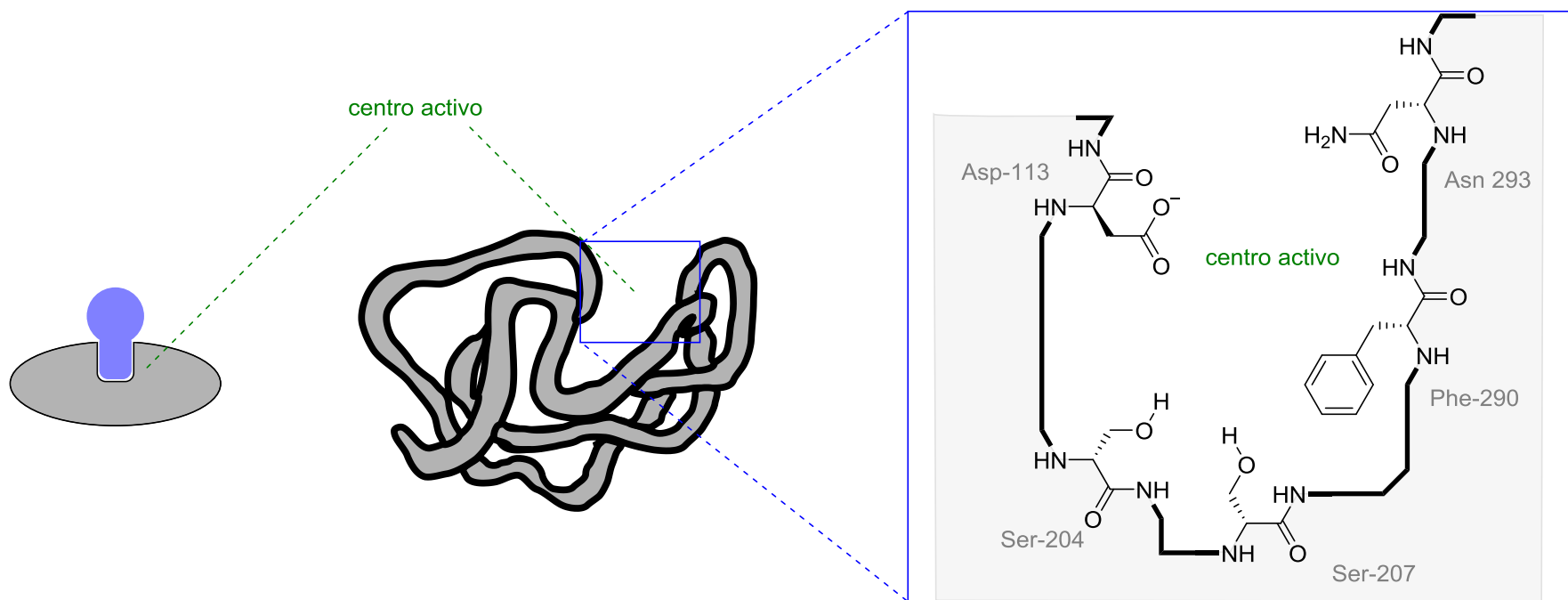
Las interacciones con el centro activo del enzima incluyen enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno, dipolo-dipolo, hidrofóbicas etc. Los enlaces iónicos juegan un papel menor en la estructura terciaria comparados con los enlaces de hidrógeno o las fuerzas de Van der Waals pero pueden ser importantes para el enlace

Proteínas enzimáticas

Función de los aminoácidos en el centro activo

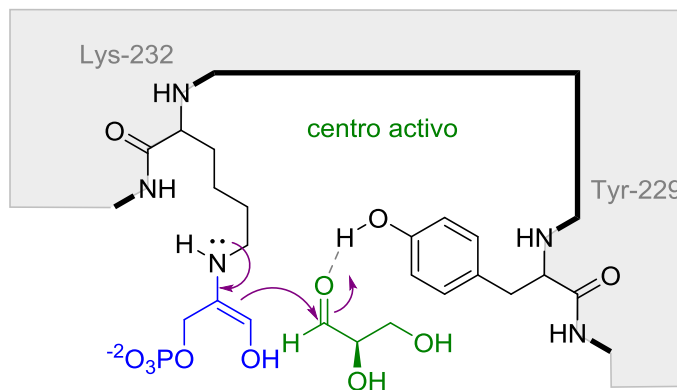
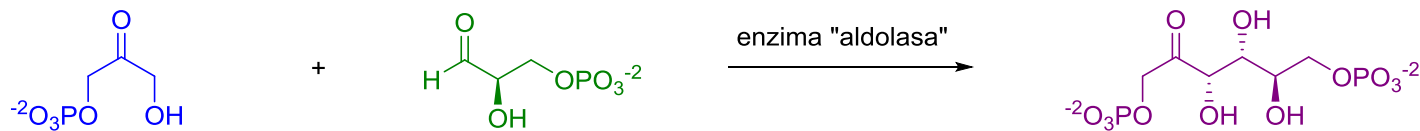
- Enlace: unión del sustrato al centro activo
- Catalítico: el aminoácido está implicado en el mecanismo de la reacción hidrofóbico

Por lo tanto, la **alteración del centro activo o de los aminoácido** del mismo altera el funcionamiento del enzima. Los **fármacos** actúan en el centro activo del enzima



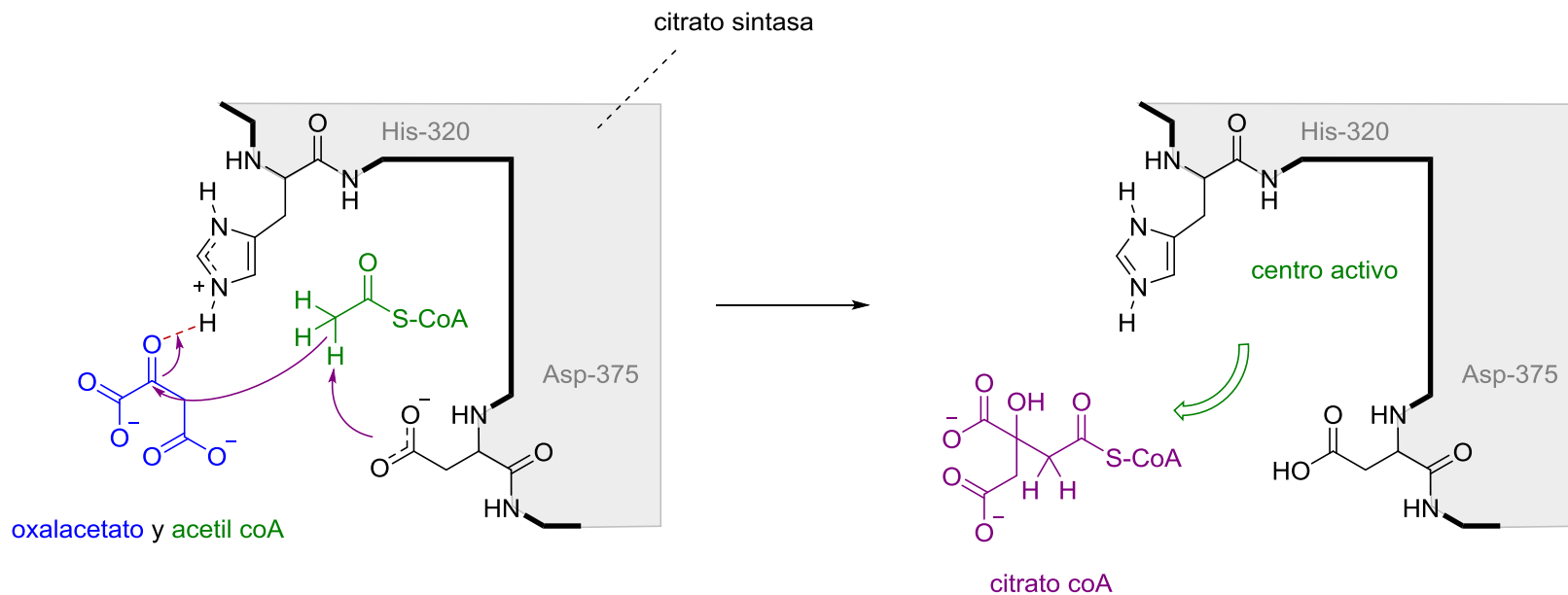
Proteínas enzimáticas

Ejemplo:



Proteínas enzimáticas

Ejemplo:



Proteínas enzimáticas. Inhibición enzimática

Un fármaco puede inhibir un enzima influyendo en la reacción enzima-sustrato y en la formación del producto. Existen dos modos diferentes de inhibición:

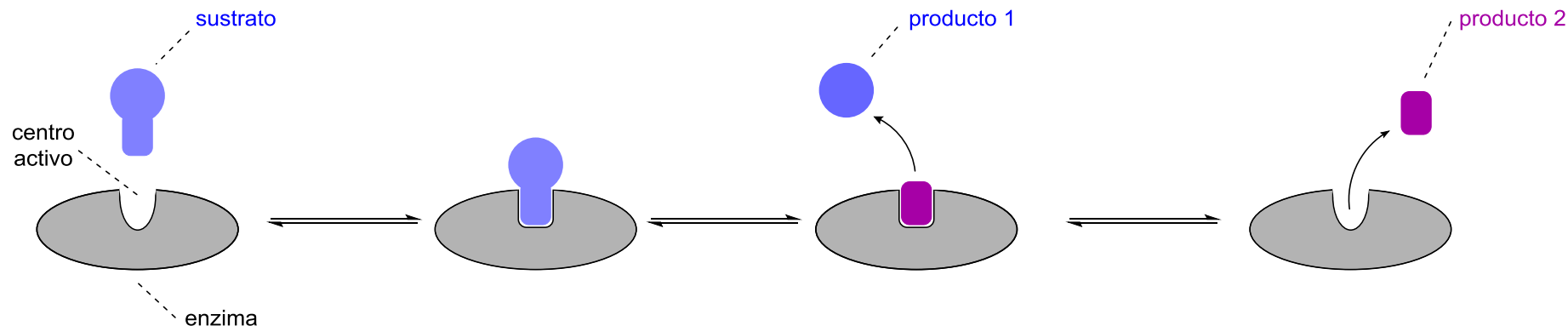
- **Inhibición no específica:** desnaturalización de las proteínas con el empleo de ácidos fuertes, metales pesados, bases, alcoholes, fenoles, etc.
- **Inhibición específica:** competitiva o no competitiva

Inhibición enzimática competitiva (reversible): el fármaco compite con el sustrato por el centro activo

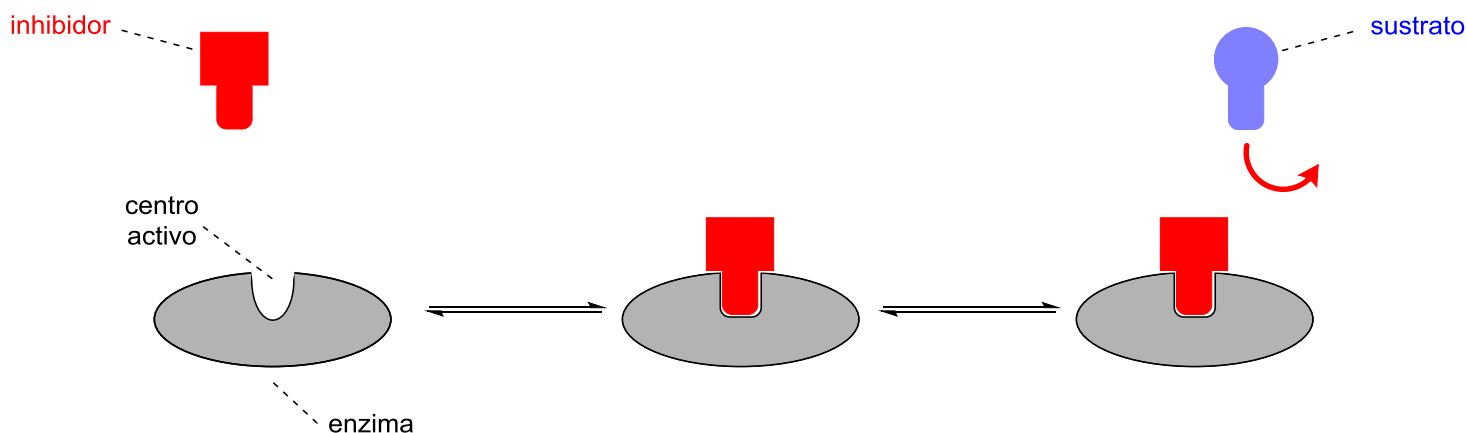
Inhibición enzimática no competitiva (irreversible): el fármaco se une al centro activo y lo bloquea definitivamente

Proteínas enzimáticas. Inhibición enzimática

Funcionamiento normal de un enzima. El sustrato se une al sitio activo y ocurre la reacción generándose los productos de la misma

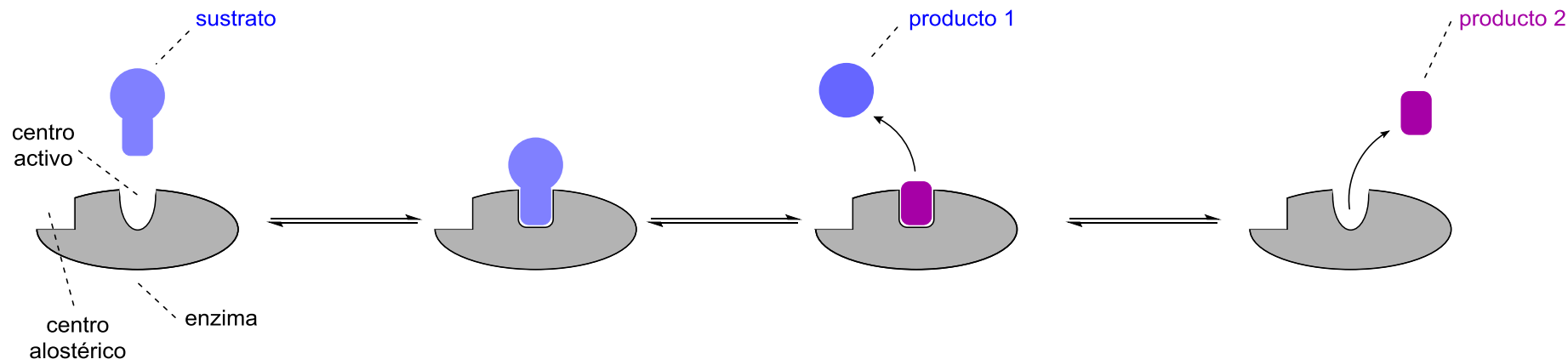


Inhibición enzimática competitiva. El fármaco inhibidor tiene una estructura similar al sustrato. La inhibición no permite que el sustrato se una al enzima y por tanto no ocurre la reacción enzimática

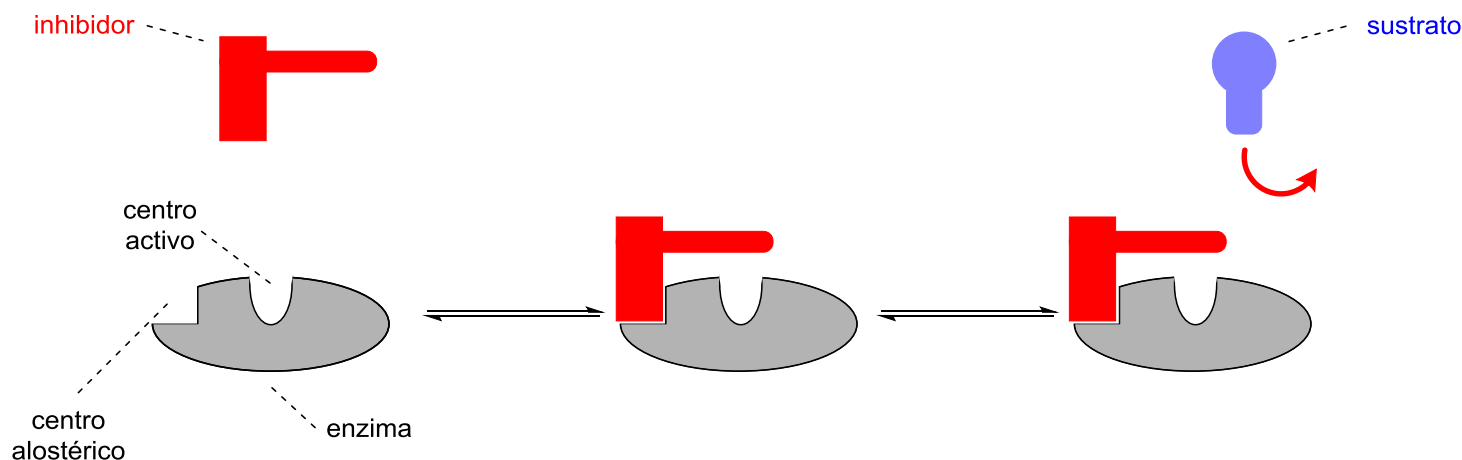


Proteínas enzimáticas. Inhibición enzimática

Funcionamiento normal de un enzima. El sustrato se une al sitio activo y ocurre la reacción generándose los productos de la misma. A su vez previene que un inhibidor se una al centro alostérico

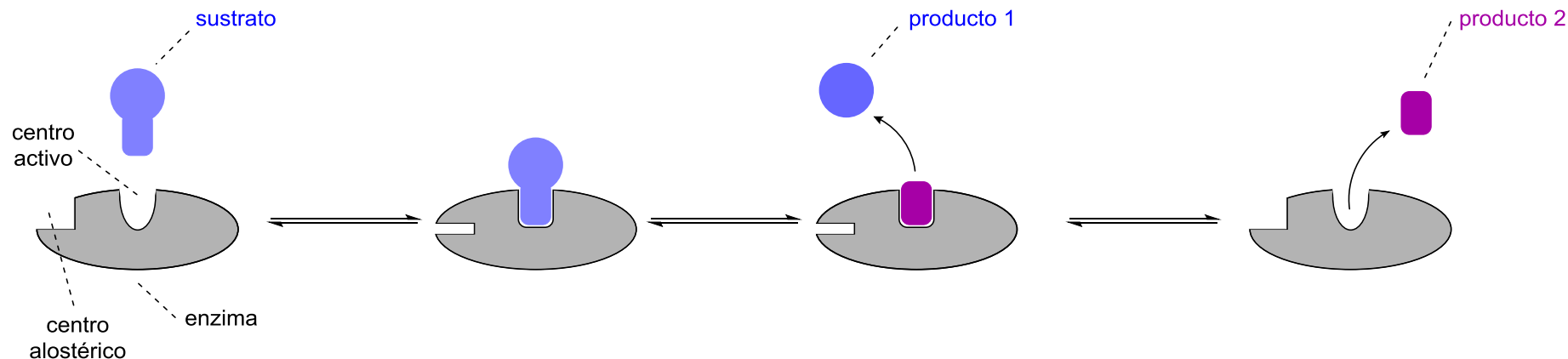


Inhibición enzimática no competitiva. El fármaco inhibidor no ha de tener una estructura similar al sustrato. La inhibición bloquea la entrada del sustrato y por tanto no ocurre la reacción enzimática

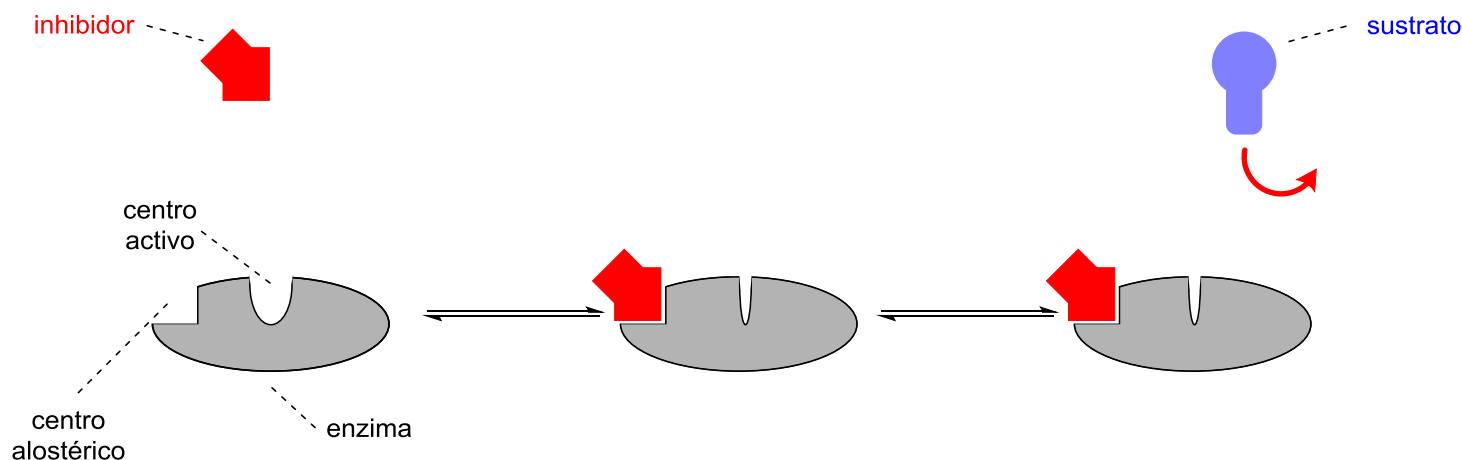


Proteínas enzimáticas. Inhibición enzimática

Funcionamiento normal de un enzima. El sustrato se une al sitio activo modificando el centro alostérico. A continuación ocurre la reacción



Inhibición enzimática no competitiva. El fármaco inhibidor se une a un centro alostérico modificando el centro activo. La inhibición provoca que el sustrato no pueda unirse al centro del enzima



Otras proteínas

La interacción de los fármacos puede, de manera análoga, alterar el funcionamiento de otras proteínas. A continuación se detallan las más importantes

Proteínas transportadoras

Son proteínas de la membrana celular encargadas del transporte de sustancias a través de la membrana (aminoácidos, azúcares y ácidos nucleicos). Se denominan *Solute Carrier Proteins* o *SLC*. Los fármacos pueden actuar modulando la función de las proteínas transportadoras en uno u otro sentido

Proteínas reguladoras de canales iónicos

Son proteínas encargadas del control y comunicación entre células (mensajero-receptor). Las funciones celulares reguladas por estos canales iónicos son la de transmisión sináptica, impulso nervioso, secreción, contracción muscular, etc.

Los fármacos tienen como objetivo estos canales

Proteínas receptores

se define como una macromolécula o sitio de unión ubicado en la superficie celular o dentro de la célula que sirve para reconocer una molécula/fármaco implicado en la transmisión de señales e iniciar la respuesta a ella

Frecuentemente, los fármacos se unen a estas macromoléculas específicas o receptores siendo menos común la interacción con enzimas, canales, transportadores o proteínas estructurales

Proteínas estructurales

Éstas no suelen ser dianas de fármacos aunque existe alguna excepción como los inhibidores de polimerización de tubulina

Tipos de fármacos según su acción

Agonista: compuesto que activa un receptor para producir un efecto similar al del ligando fisiológico natural

Antagonista: compuesto que previene la acción del ligando natural sobre el receptor o su respuesta, pero no tiene un efecto propio

Ligando: cualquier molécula que se une selectivamente a receptores o sitios particulares (solo enlace o afinidad)

Medida de la actividad

IC₅₀ (la mitad de la concentración inhibitoria máxima): representa la concentración de un medicamento que se requiere para la inhibición del 50% *in vitro*. Es una medida de la efectividad de un compuesto en la inhibición de la función biológica

EC₅₀ (concentración efectiva media): concentración de un compuesto donde se observa el 50% de su efecto máximo (cualquier efecto, no solo inhibición, que es expresado por IC₅₀)

ED₅₀ (dosis efectiva media): dosis que produce un efecto cuantitativo (todo o nada) en el 50% de la población que lo toma

Índice terapéutico (o proporción terapéutica) es una comparación de la cantidad de un agente terapéutico que causa el efecto terapéutico a la cantidad que causa la muerte (en estudios con animales) o toxicidad (en estudios en humanos). Se calcula mediante el cociente LD₅₀/ED₅₀