
3. La biofase: Naturaleza química y reactividad

3.1. Concepto y naturaleza química de la biofase

La **biofase**, es el lugar del organismo en el que un fármaco ejerce su acción.

El estudio del mecanismo de acción de los fármacos requiere el conocimiento de los **procesos químicos** que tienen lugar a **nivel molecular** entre el fármaco y la biofase

tres tipos de biomoléculas susceptibles de actuar como biofase:

lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

3.1.1. Lípidos: acciones inespecíficas sobre la membrana celular

El número de fármacos que actúan directamente sobre los lípidos de membrana es relativamente pequeño y, en general, dan lugar a una alteración de las propiedades físico-químicas de la misma.

Algunos antisépticos

cloruro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, clorhexidina

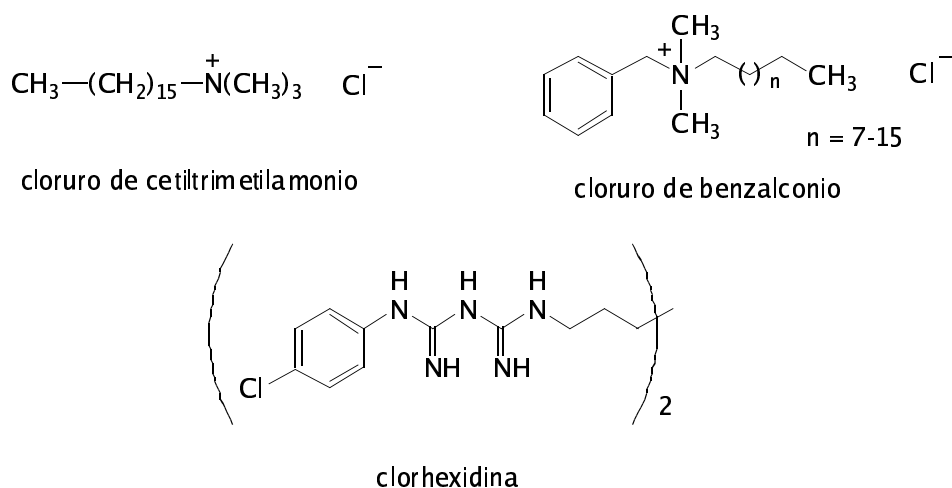


Figura 1. Antisépticos que actúan sobre los lípidos.

Entre los antibióticos:

la **anfotericina B**, que se emplea preferentemente como antifúngico

antibióticos ionóforos, como la **valinomicina**

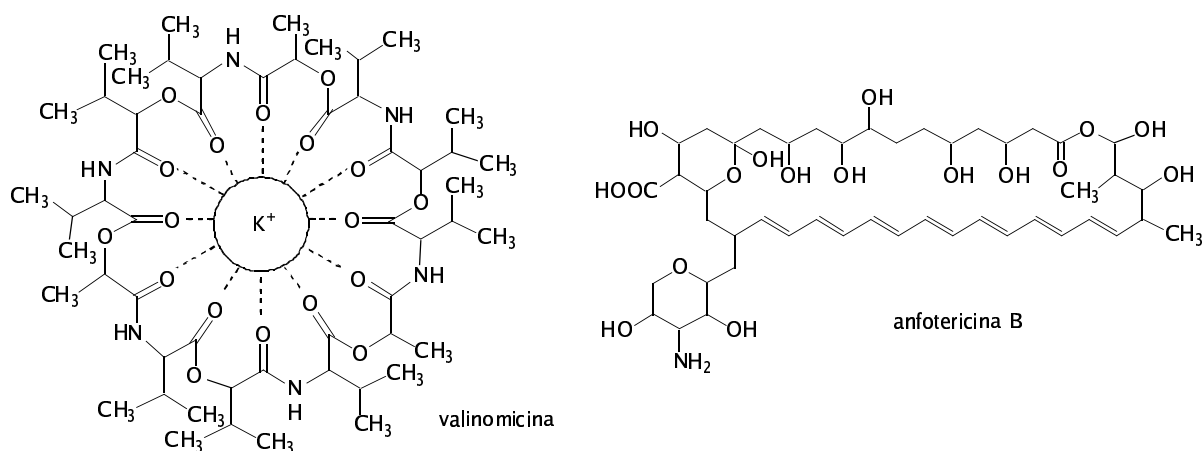


Figura 2. Estructuras de antibióticos que actúan sobre los lípidos.

3.1.2. Proteínas: enzimas y receptores de membrana

Las proteínas constituyen una amplia familia de macromoléculas fundamentales en la estructura y funcionamiento de la célula.

3.1.2.1. Enzimas

Los enzimas son proteínas responsables de los **procesos catalíticos a nivel biológico**.

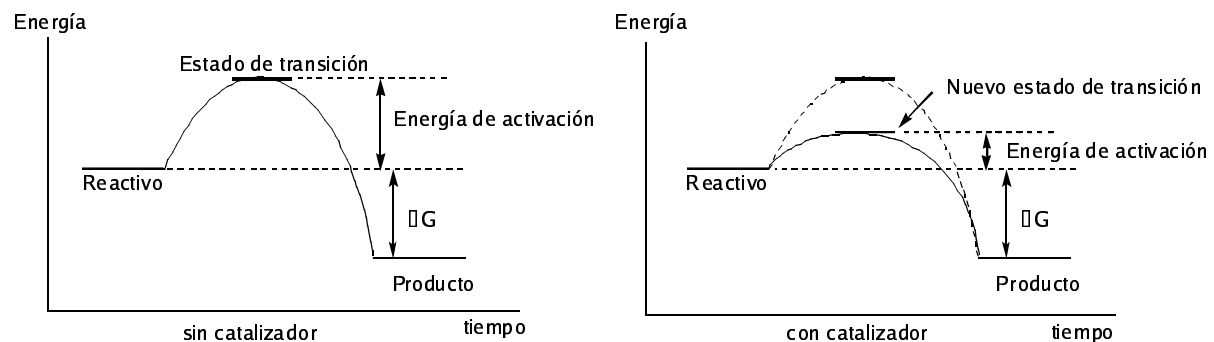


Figura 3. Diagrama comparativo del perfil de energía de una reacción química en ausencia y en presencia de un catalizador

A nivel molecular, son diversos los **mecanismos** por los que un catalizador es capaz de **disminuir la energía de activación** de una reacción química.

a) Proporcionando un entorno adecuado (el centro activo) para que la reacción química tenga lugar.

Para que se pueda alcanzar más fácilmente (con menor gasto energético o energía de activación) el estado de transición del proceso.

b) En ocasiones contribuyendo a debilitar ciertos enlaces de los reactivos

c) O bien participando en el mecanismo del proceso por formación de nuevos enlaces transitorios entre el sustrato y el enzima.

Es interesante destacar la naturaleza reversible de los procesos enzimáticos.

La **naturaleza de los mecanismos** enzimáticos es inherente a las características estructurales de los propios enzimas

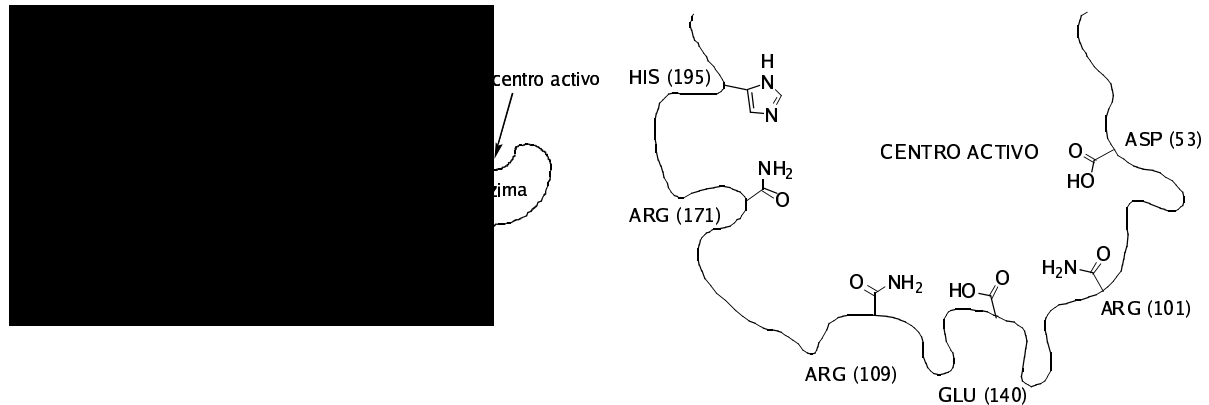


Figura 4. Esquema representativo del centro activo del enzima lactato-deshidrogenasa

3.1.2.2. Receptores de membrana

Los receptores de membrana son proteínas especializadas que intervienen en los procesos de comunicación intercelular.

La **interacción ligando-receptor** tiene lugar mediante la formación de enlaces en una zona de unión conceptualmente equivalente al centro activo de un enzima. Una diferencia muy importante con respecto a los enzimas es que **el ligando** o mensajero que se enlaza al centro de unión **no experimenta modificación química** alguna, **sino que desencadena una respuesta química** dependiente de la naturaleza del receptor.

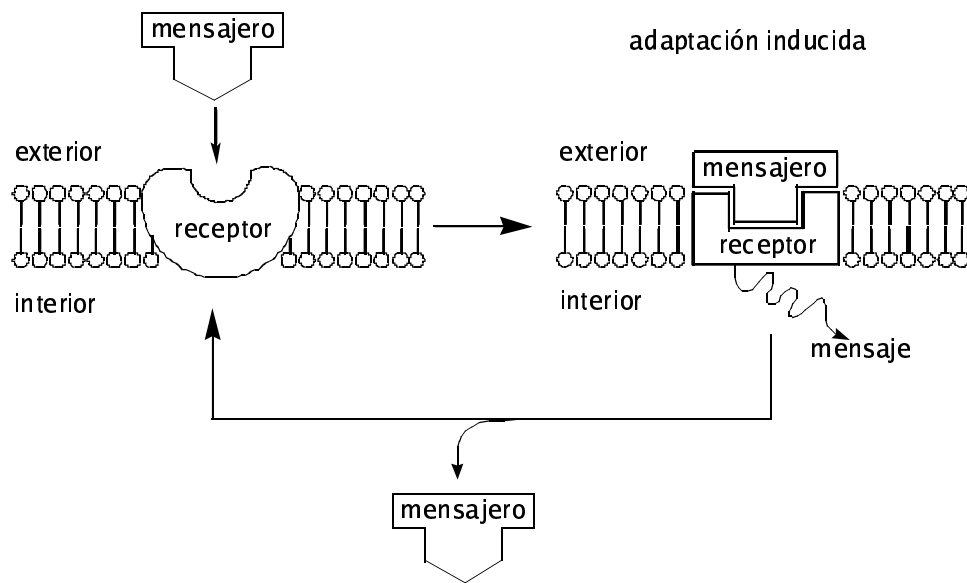


Figura 5. Esquema de la interacción entre un mensajero químico y un receptor de membrana

Desde un punto de vista funcional, existen distintos tipos de receptores asociados a **enzimas de membrana** o a **canales iónicos**.

3.1.3. Ácidos nucleicos

Algunos fármacos ejercen su acción sobre los ácidos nucleicos por alteración de los procesos de **replicación**, **transcripción** o **traducción**.

Este grupo de fármacos se emplean fundamentalmente como **antineoplásicos**, **antibacterianos** y **antivíricos**.

A nivel molecular, la mayoría de fármacos que actúan sobre los ácidos nucleicos dan lugar a la alteración de su estructura secundaria o de doble hélice, en el caso del DNA.

Asimismo, algunas familias de fármacos dan lugar a la alteración de la estructura terciaria, como en los antibacterianos del grupo de las quinolonas

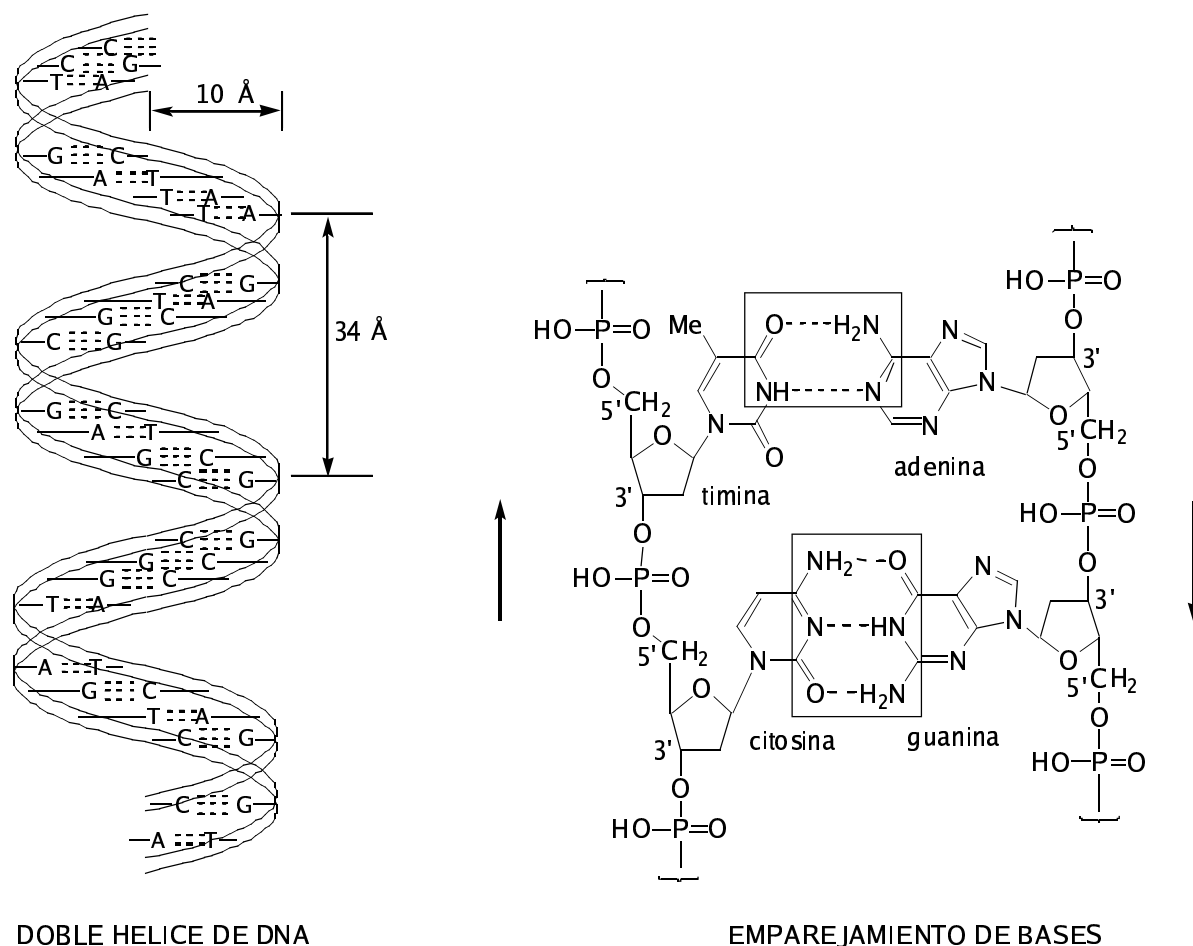


Figura 6. Esquema de la estructura del DNA

3.2. Interacciones enlazantes con la biofase.

La capacidad para formar enlaces selectivos con la biofase determina directamente la acción biológica de la mayoría de los fármacos

La energía liberada en la interacción

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Importancia de la variación entrópica (ΔS) en la interacción fármaco-biofase

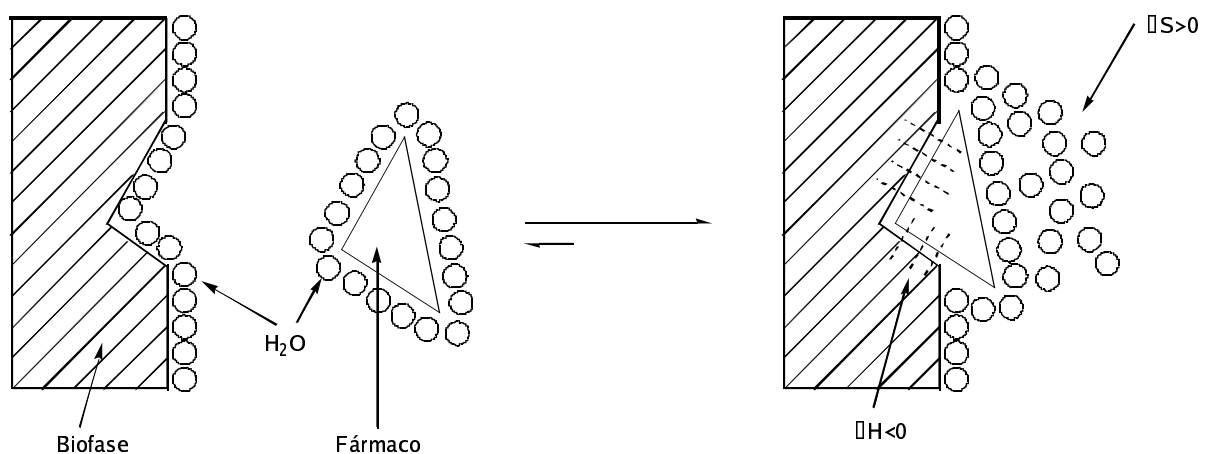


Figura 7. Aumento entrópico derivado de la desolvatación requerida para la unión de un fármaco con la biofase

3.2.1. Enlace covalente

El enlace covalente constituye el enlace de mayor fortaleza en la escala de energías de interacción entre dos moléculas, con valores que oscilan entre los 350-450 kJ/mol para un enlace sencillo y alrededor de 650 kJ/mol para un enlace doble.

Debido a su estabilidad, este enlace puede considerarse prácticamente **irreversible**.

Ejemplos de acciones farmacológicas relacionadas con la formación de enlaces covalentes con la biofase:

antibióticos β -lactámicos, que se unen con el enzima bacteriano transpeptidasa

- (o los fármacos antineoplásicos del grupo de las β -haloalquilaminas

En ambos casos, el mecanismo de acción a nivel molecular se basa en el carácter electrófilo de dichos compuestos, capaces de reaccionar con grupos nucleófilos de la biofase.

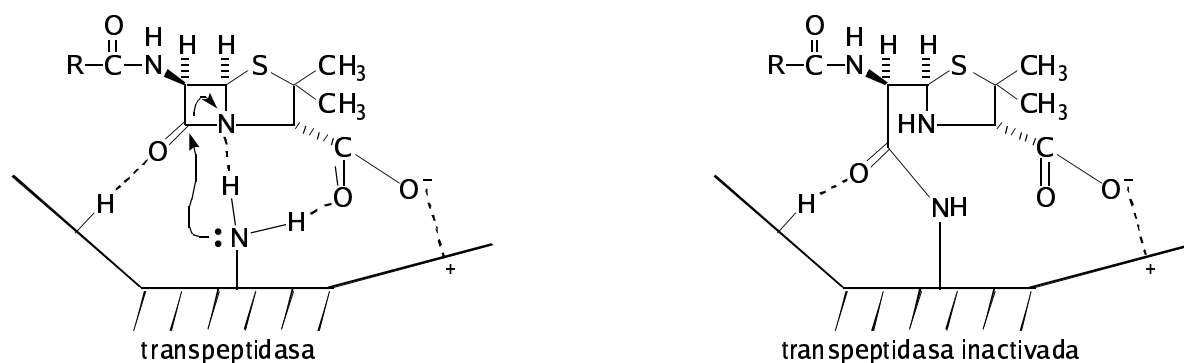


Figura 8. Mecanismo de inactivación del enzima transpeptidasa por la acción de un antibiótico β -lactámico

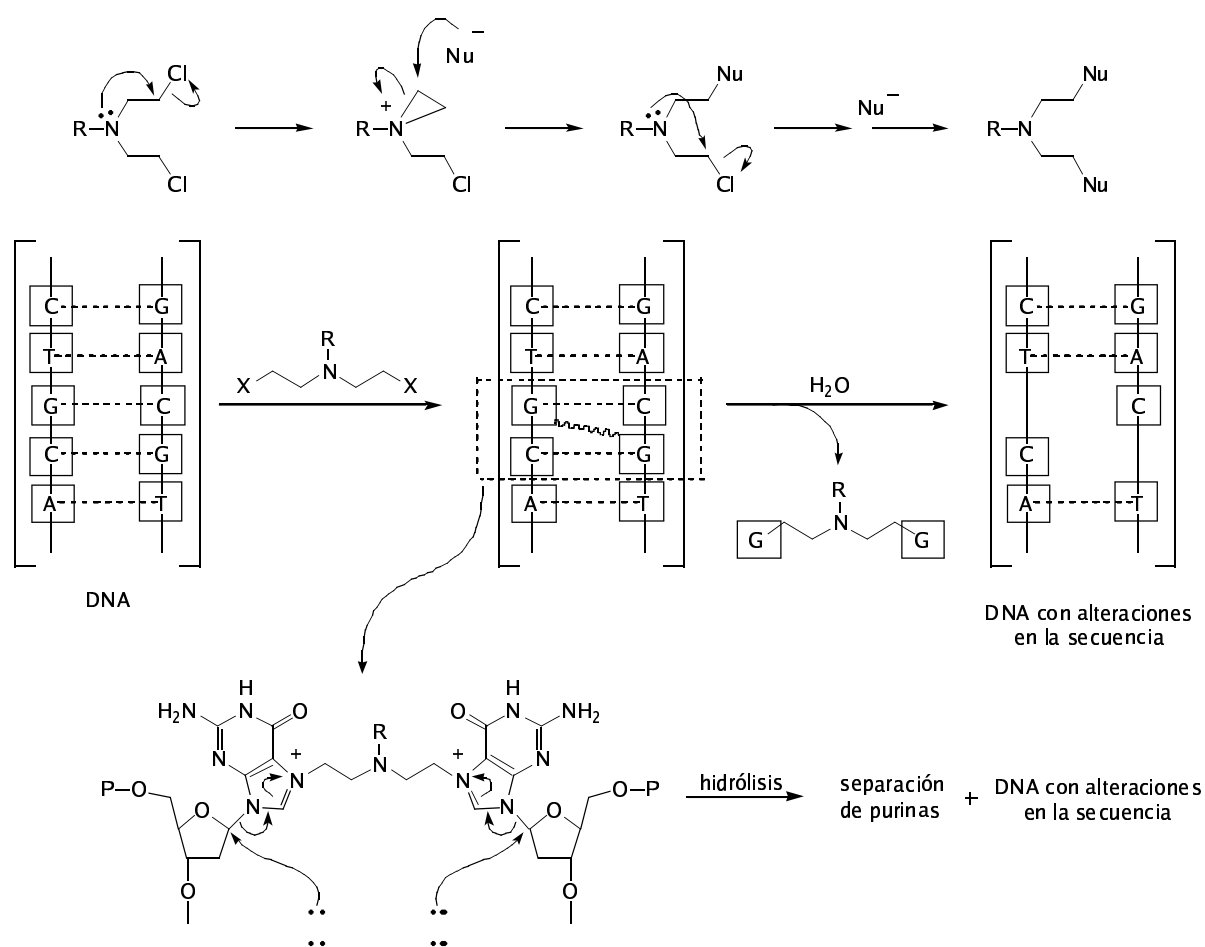


Figura 9 Interacción de una β -haloalquilamina con el DNA

3.2.2. Enlace iónico

La mayoría de los fármacos existentes han sido concebidos para combatir una determinada disfunción orgánica y restaurar el nivel fisiológico normal.

Por tanto, es conveniente que esta acción se ejerza a nivel molecular durante un periodo de tiempo relativamente breve, lo que equivale a decir que se requiere una interacción de carácter **reversible** entre el fármaco y su correspondiente receptor.

La reversibilidad de esta unión supone que los enlaces que la mantengan sean relativamente débiles, de modo que el fármaco sea fácilmente desplazable por moléculas de agua del entorno.

De entre los enlaces con estas características, el enlace iónico es el más estable (entre 20-25 kJ/mol) y se establece entre grupos cargados del fármaco y de la macromolécula receptora.

Energías de enlace

Energía máxima disponible a temperatura ambiente: 80 kJ/mol
Energía requerida para el cambio conformacional: 10 kJ/mol

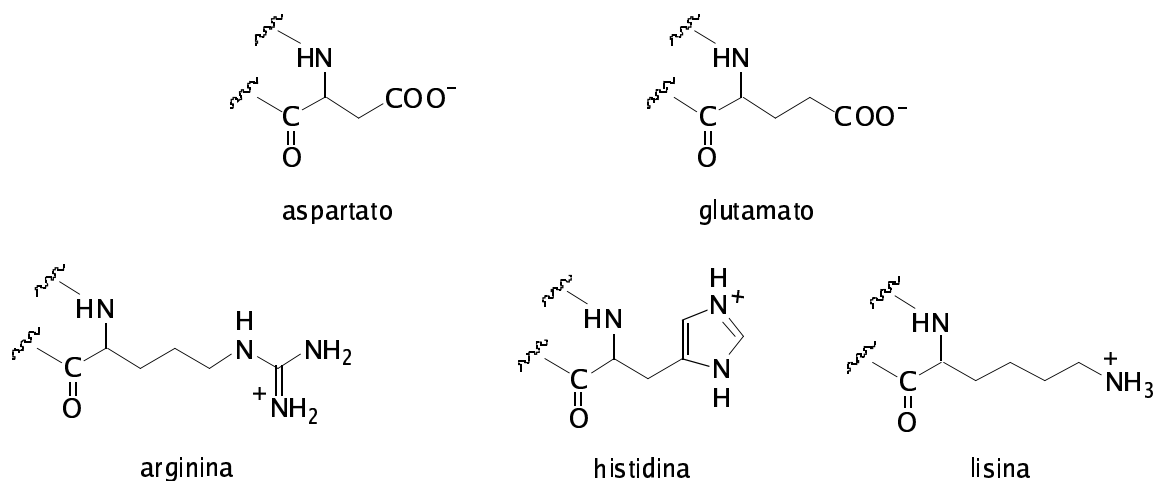


Figura. 4.10. Restos de aminoácidos que pueden participar en la formación de enlaces iónicos

La fuerza de atracción en este tipo de interacciones es de unos 20 kJ/mol, aunque puede llegar a ser de hasta 40 kJ/mol en el enlace iónico reforzado

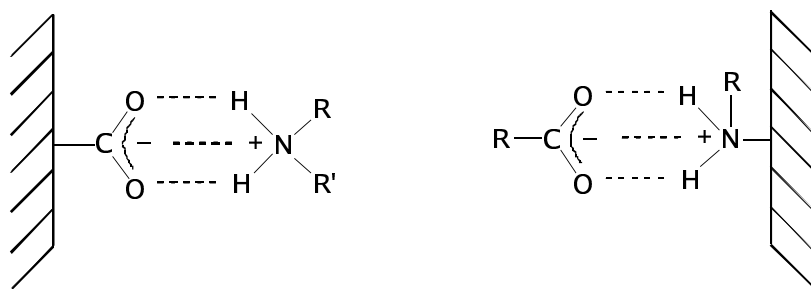


Fig. 11. Ejemplo de enlace iónico reforzado

De acuerdo con la ley de Coulomb, la fortaleza del enlace iónico puede expresarse como:

$$F = \frac{Q_1 \cdot Q_2}{K \cdot r^2}$$

donde **Q1** y **Q2** son las cargas, **K** es la constante dieléctrica del medio y **r** es la distancia de separación entre las cargas.

3.2.3. Uniones dipolares

Los enlaces carbono-heteroátomo están **polarizados** como consecuencia de la distinta electronegatividad entre los heteroátomos implicados y el átomo de carbono.

Estos **dipolos** son especialmente intensos en alcoholes y fenoles (C-OH), cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos y derivados (C=O), aminas y heterociclos nitrogenados (C-N) y también entre diversos enlaces entre heteroátomos, como en los sulfóxidos, sulfonas, ácidos sulfónicos y derivados (S=O), así como en las oximas y nitroderivados (N-O).

Un dipolo se caracteriza por una distribución no homogénea de la densidad electrónica en un enlace, lo que da lugar a dos extremos de carga contraria. Cada uno de ellos podrá establecer una atracción electrostática con un dipolo inverso en el receptor (enlace **dipolo-dipolo**) o con una carga iónica (enlace **ion-dipolo**).

Estas uniones, aunque son relativamente débiles (5-30 kJ/mol), son bastante frecuentes dada la abundancia de enlaces polarizados.

Su fuerza disminuye con la distancia. Los enlaces dipolo-dipolo son proporcionales a $1/r^3$. Se trata de interacciones a larga distancia, muy importantes para la orientación y aproximación inicial del fármaco al receptor.

3.2.4. Enlace por puente de hidrógeno

Un tipo particular de unión dipolar es el enlace por puente de hidrógeno, que se establece a través de un átomo de hidrógeno débilmente ácido, unido a un átomo electronegativo mediante un enlace covalente, y una base que actúa como dadora de electrones.

Los grupos que presentan **átomos de hidrógeno** adecuados para este tipo de enlace son: los –OH (alcoholes, fenoles, oximas, etc.), –NH (aminas, heterociclos nitrogenados π -excedentes, como, por ejemplo, el imidazol) y –SH (tioles).

En cuanto a las **bases dadoras** de electrones se encuentran:

los aniones (carboxilato, fosfato, sulfato)

cualquier grupo que posea un par de electrones no compartido, en especial aminas, alcoholes, éteres y grupos carbonilo.

Una de las moléculas que forma enlaces de hidrógeno con mayor facilidad es **el agua**, que puede actuar a la vez como dador y como aceptor.

Es poco probable que pueda contribuir apreciablemente a la unión entre dos moléculas en el seno del agua, pues sería necesario romper antes los enlaces de hidrógeno entre cada una de ellas y el agua.

No obstante, hay que tener en cuenta que en los **centros activos de los enzimas**, o en los centros receptores, pueden crearse **microentornos lipófilos** en los que el establecimiento de puentes de hidrógeno podría ser determinante para la interacción fármaco-receptor debido a la direccionalidad característica de este tipo de interacción.

3.2.5. Enlace por transferencia de carga

Los complejos de transferencia de carga se forman por la atracción electrostática derivada del recubrimiento de los orbitales π entre una molécula dadora de electrones y otra aceptora

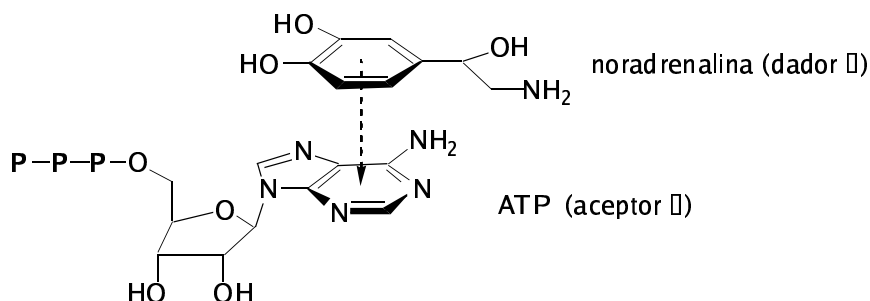


Figura 12. Ejemplo de enlace por transferencia de carga

Un tipo de fármacos en los que esta clase de enlace es importante es el de los agentes intercalantes del DNA, como las acridinas.

3.2.6. Enlace de van der Waals y enlace hidrófobo

El enlace de van der Waals es propio de las cadenas hidrocarbonadas. Tiene su origen en la polarización transitoria de la nube electrónica que rodea a la molécula. Así, al acercarse dos cadenas hidrocarbonadas, se establece temporalmente una polarización mutua que determina una pequeña atracción, del orden de 2 kJ/mol por grupo metileno.

La fuerza del enlace de van der Waals decae rápidamente con la distancia, siendo proporcional a $1/r^6$. En consecuencia, sólo será efectivo una vez el fármaco se ha aproximado mucho al receptor, en virtud de otros tipos de enlaces

En los medios acuosos, el **enlace de van der Waals** viene **reforzado** por la variación entrópica del sistema resultante de la desolvatación que tiene lugar al acercarse dos moléculas orgánicas por su parte lipófila

Este refuerzo del enlace de van der Waals, constituye el denominado **enlace hidrófobo**, de gran importancia en los medios biológicos. Así, este tipo de interacción ayuda a mantener la conformación (estructura terciaria) de muchas proteínas, siendo fundamental en la estabilización de la membrana lipídica.

3.2.7. Enlace de coordinación

Los complejos metálicos se forman a partir de un **ligando** (molécula o ion dador de un par de electrones) y de un **ion metálico** con su capa de valencia incompleta.

Puesto que en los **fármacos** son frecuentes las agrupaciones dadoras de electrones

tanto neutras (aminas, iminas, cetonas, tioles)

como cargadas (carboxilato, sulfonato, fenóxido, tiolato)

muchos **fármacos** puedan actuar **como ligandos** y formar complejos con metales de transición.

La formación de quelatos es un hecho muy común en los organismos vivos, puesto que se conocen numerosos **enzimas que contienen iones metálicos** en su estructura (cobre, cinc, manganeso, hierro, etc.).