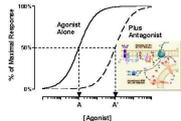


FARMACOLOGÍA

FARMACODINAMIA



Prof., Miguel Morales S.

mmorales@med.uchile.cl

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

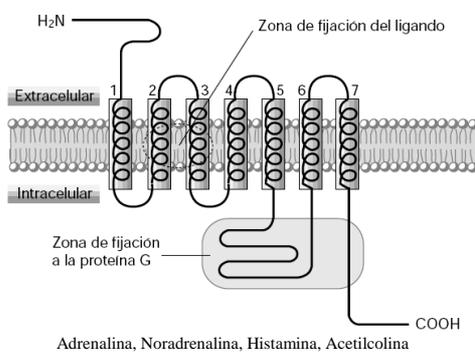
Son macromoléculas proteicas, intracelulares o de membrana que median la comunicación celular reconociendo y discriminando neurotransmisores, hormonas, compuestos endógenos y xenobióticos.

RESPUESTAS FUNCIONALES

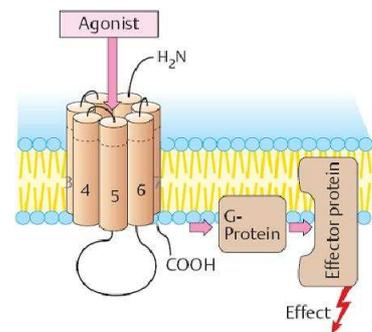
- Modificaciones de los movimientos de iones y potenciales bioeléctricos. Receptor suele estar ligado a canales iónicos.
- Cambios en la actividad de múltiples enzimas, Receptor está conectado a estructuras membranosas o intercelulares capaces de mediar reacciones químicas, como fosforilación de proteínas, hidrólisis de Fosfoinosítoles, etc.
- Modificaciones en la producción y/o la estructura de diversas proteínas. Receptores con capacidad de modificar los procesos de transcripción y síntesis proteicas.

ESTRUCTURA DE RECEPTORES

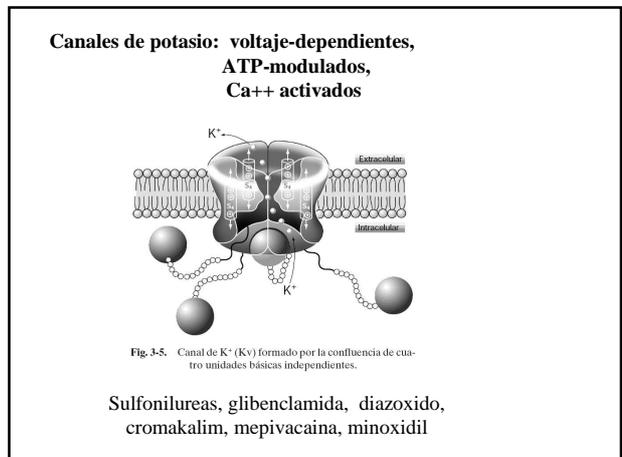
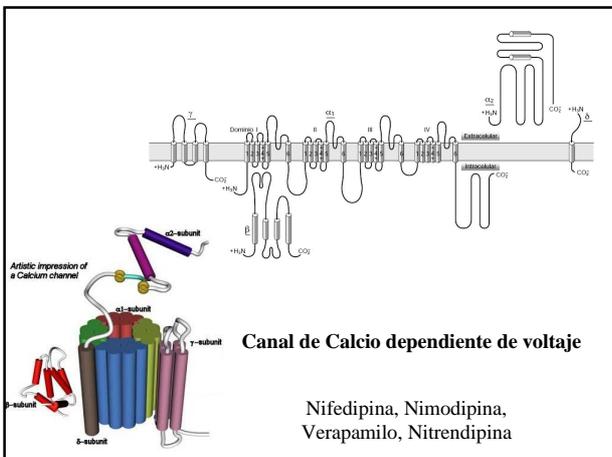
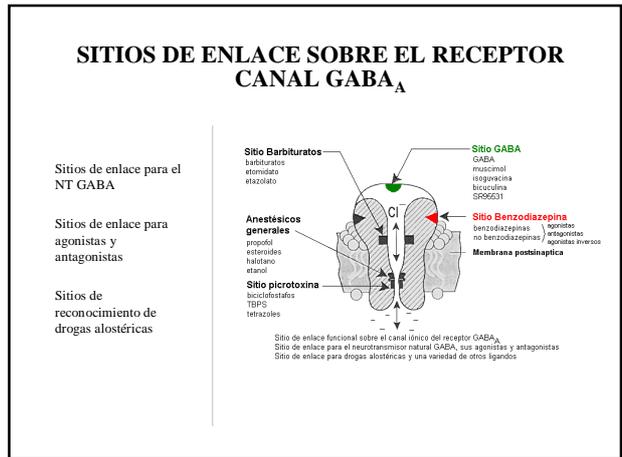
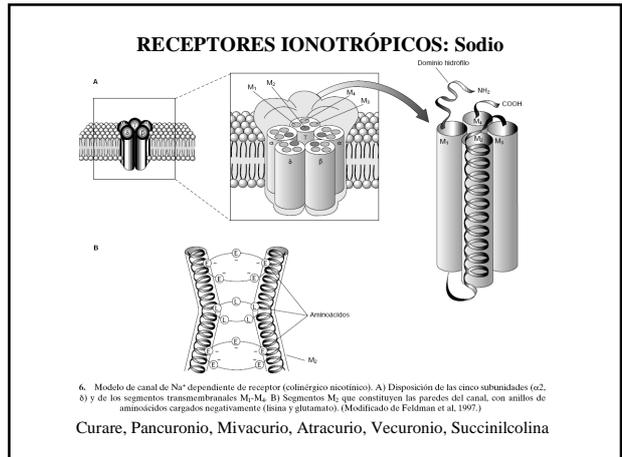
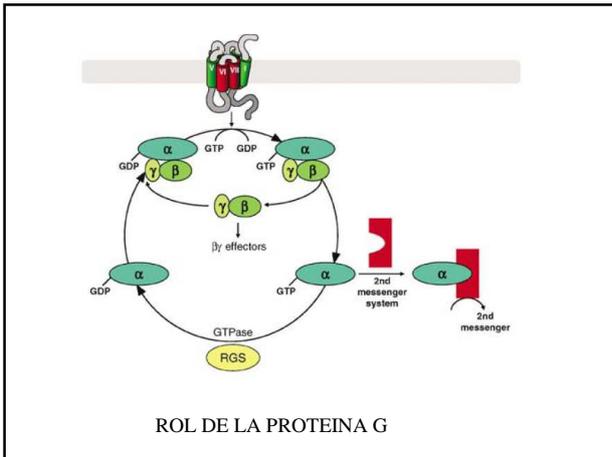
RECEPTORES ASOCIADOS A PROTEINA G



RECEPTOR ASOCIADO A PROTEINA G



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

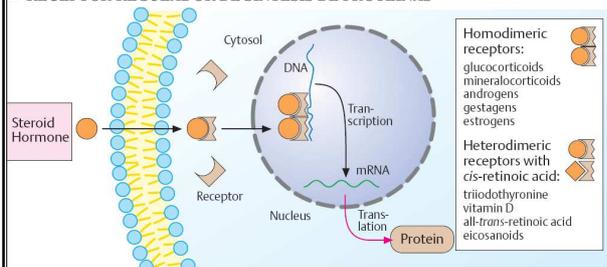


VARIEDADES DE RECEPTORES FARMACOLOGICOS

RECEPTORES NUCLEARES

- a) **Fármacos esteroidales** tales como:
 - Glucocorticoides** (Betametasona, Prednisona)
 - Mineralocorticoides** (Oxycorticosterona, Espirolactona)
 - Esteroides gonadales** (Fluoximesterona, Norgestrel)
 - Vitamina D.**
- b) **Hormonas tiroideas T3 y T4** (Yodotironina, Liotironina)
- c) **Sustancias inductoras del metabolismo de otros fármacos** (fenobarbital, tetraclorobenzodioxano).

RECEPTOR REGULADOR DE SINTESIS DE PROTEÍNAS



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

- **Receptores relacionados al transporte iónico:**
 - Canales iónicos voltaje-dependientes: Ca^{+2} ; K^{+} ; Na^{+}
 - Canales iónicos asociados a receptor:**
 - Receptor-Canal: $GABA_A$; Cloruro; $cACh-Na^{+}$
 - Receptor separado del canal: $Ach-K^{+}$; $NA-Ca^{+2}(L)$
 - Enzimas transportadoras activas: $(Na^{+}-K^{+})ATPasa$; $H^{+}(ATPasa)$

- **Receptores asociados a proteína G**
Adrenérgicos, Muscarínicos, Histaminérgicos

- **Proteínas Transportadoras:**
Sistemas de Recaptación de aminas biógenas.
Transportadores: Epitelio Intestinal, Barrera Hematoencefálica

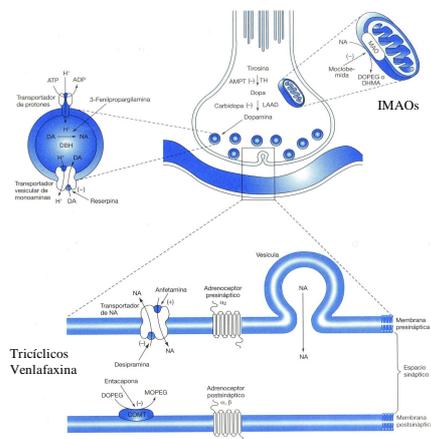
SISTEMAS DE RECAPTACION DE NEUROTRANSMISORES

Table 1 Neurotransmitter transporters

Substrate	Subtypes	Name
Noradrenalline		NET
Dopamine		DAT
Serotonin		SERT
GABA	Four	GAT1-GAT4
GABA/betaine		BGT-1
Glycine	Two	GLYT1 and GLYT2
Taurine		RBT1a
Proline		PROT
L-Glutamate	Five	EAAT1-EAAT5
Vesicular monoamine	Two	VMAT-1-VMAT-2
Vesicular acetylcholine		VACHT
Vesicular GABA/glycine		VGAT
Vesicular glutamate	Three	VGLUT1-VGLUT3

Recaptadores de serotonina, noradrenalina, dopamina también son receptores a fármacos y pueden ser modulados farmacológicamente.

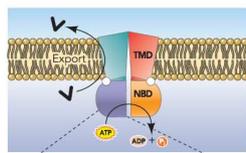
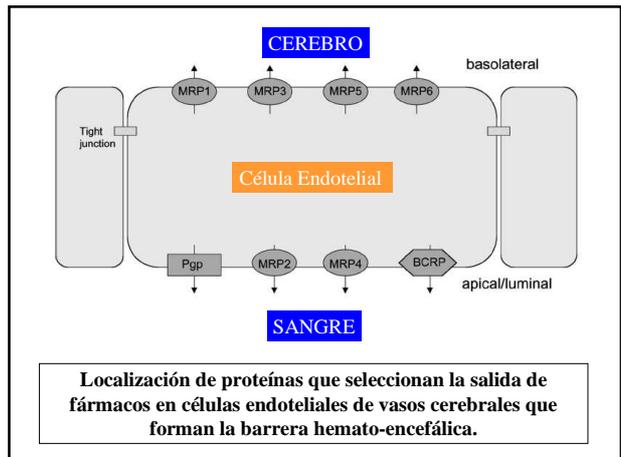
British Journal of Pharmacology (2006) 147, S82-S88



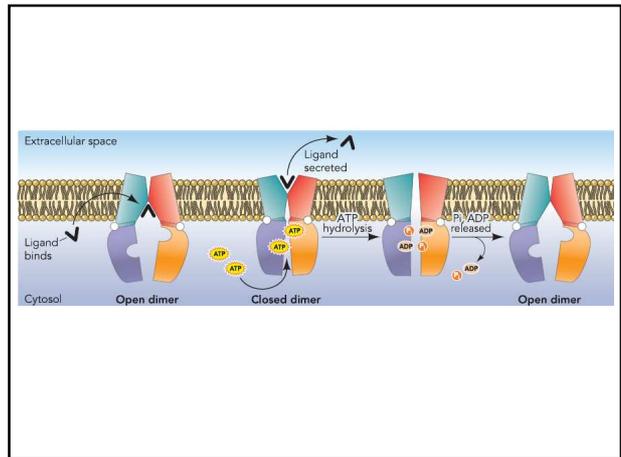
RECEPTORES ESPECIALIZADOS:

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Las células endoteliales de la barrera hematoencefálica contienen numerosos transportadores de membrana que están comprometidos en la entrada o salida de sustratos esenciales tales como electrolitos, nucleósidos, aminoácidos y glucosa.



El Transportador ABC
 2 Dominios transmembrana (TMDs) que unen al ligando,
 2 Dominios asociados a la membrana que unen al ATP, lo hidrolizan y realizan el transporte (NBDs).



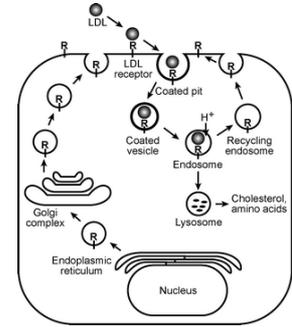
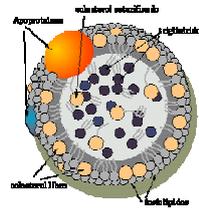
ABC Transporter	Substrates	Inhibitors
P-glycoprotein (ABCB1)	Anticancer drugs e.g., Doxorubicine, daunorubicine, vincristine, vinorelbine, etoposide, teniposide, paclitaxel, methotrexate Immunosuppressive agents e.g., Cyclosporin A	1st Generation e.g., verapamil, cyclosporin A, quinidine, quinine, amiodarone, detergents such as cremophore EL 2nd Generation e.g., PSC-833 (valspodar), GF120918 (cheandari), VX-710 (brutonib), dexverapamil
	Corticoids e.g., Dexamethasone, hydrocortisone, corticosterone, cortisol, aldosterone	3rd Generation e.g., OC 144.093 (ONT-093), LY335979 (zosauquidar), XR9576 (tarquidar), R101933 (laniquidar), GF120918
	Analgesics e.g., Morphine HIV protease inhibitors e.g., Amprenavir, indinavir, saquinavir Cytokines e.g., IL-2, IL-4, IFN-γ Antidiarrheal agents e.g., Loperamide Anticholinergic agents e.g., Ipratropium, atropine Anti-gout agents e.g., Colchicine Histamine H2-receptor antagonists e.g., Cimetidine Calcium channel blocker e.g., verapamil Antiepileptic drugs e.g., Phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, felbamate, gabapentin, topiramate Antiemetics e.g., Domperidone, ondansetron Cardiac glycosides e.g., Digoxin Diagnostic (fluorescent) dyes e.g., Rhodamine-123 Antidepressants e.g., Amitriptyline, nortriptyline, doxepin, venlafaxine, paroxetine Antibiotics e.g., Erythromycin, valinomycin, tetracyclines, fluorquinolones	
MRP1 (ABCC1)	Anticancer drugs e.g., Etoposide, teniposide, vincristine, doxorubicine, daunorubicine, methotrexate Leukotriene C4 (LTC4), D4, E4 Various glutathione, glucuronide, and sulfate conjugates, but also unconjugated compounds (e.g., fluorescein)	Sulfapyrazone, probenecid, MK571, LTC4, some Pgp inhibitors (e.g., cyclosporin A, verapamil, PSC-833)

ABC Transporter	Substrates	Inhibitors
MRP2 (ABCC2)	Similar to MRP1	Similar to MRP1
MRP3 (ABCC3)	Organic anion transporter with considerable overlap in drug substrates with MRP1 and MRP2	Classical organic anion transport inhibitors such as sulfapyrazone, indomethacin, and probenecid
MRP4 (ABCC4)	Anticancer drugs such as methotrexate, 6-mercaptopurine, thioguanine	Probenecid and phosphodiesterase inhibitors such as trequigenin or sildenafil
MRP5 (ABCC5)	cGMP, cAMP, 6-mercaptopurine, thioguanine, fluorescein	
MRP6 (ABCC6)	BQ-123 (an anionic cyclopentapeptide and endothelin receptor antagonist)	
BCRP (ABCG2)	Several anticancer drugs; considerable overlap with Pgp, MRP1, and MRP2. Anthracyclines, mitoxantrone, bisantrene, the camptothecins topotecan and SN-38, prazosin	GF120918 (inhibits also Pgp), fumitremorgin C (FTC) and FTC analogues such as Ko132 and Ko134, CH1033

Los transportadores ABC, MRP1 y MRP2, que transportan aniones orgánicos y están localizados en hepatocitos y en las membranas apicales del epitelio intestinal y renal participan en la detoxificación de muchos xenobióticos

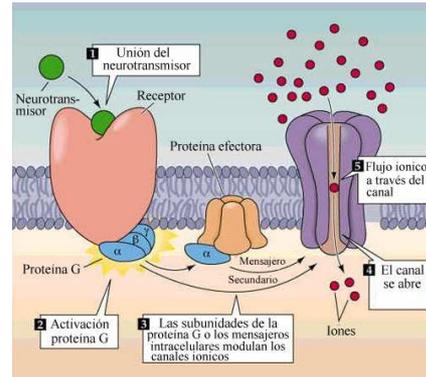
Receptores de LDL e internalización

LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD, (LDL) APO B-100 Y APO E

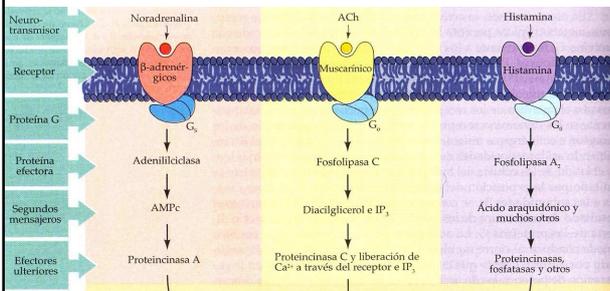


SISTEMAS DE TRANSDUCCIÓN

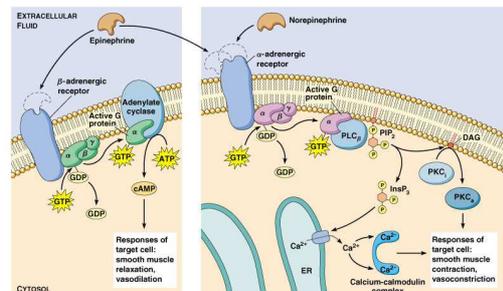
RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G



RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

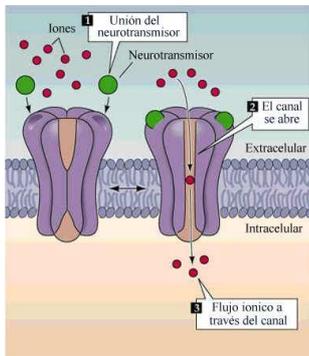


PRINCIPALES RECEPTORES ADRENÉRGICOS CON SUS RESPECTIVOS SISTEMAS TRANSDUCTORES

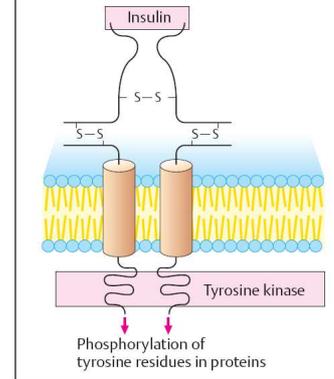


(a) cAMP pathway initiated by activation of β -adrenergic receptor (b) Inositol-phospholipid-calcium pathway initiated by activation of α -adrenergic receptor

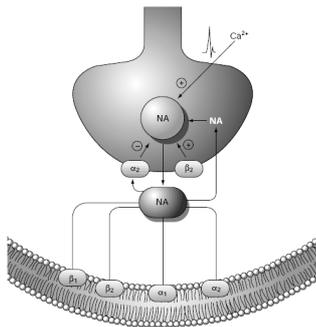
CANALES IONICOS REGULADOS POR LIGANDO



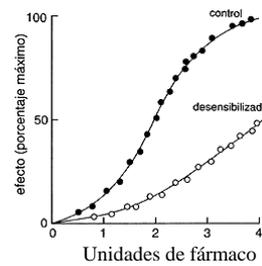
ENZIMA REGULADA POR LIGANDO



PRINCIPALES MECANISMOS PRESINÁPTICOS REGULADORES DE LA LIBERACIÓN DE NORADRENALINA



MECANISMOS DE REGULACIÓN DE RECEPTORES



REGULACIÓN DE RECEPTORES Y DESENSIBILIZACIÓN

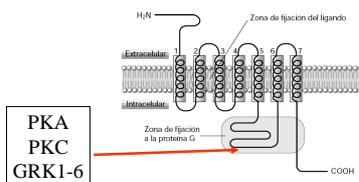
Exposición al agonista

Desensibilización temprana: Segundos-minutos

Mecanismo:

Fosforilación de "asas" intracelulares del -COOH terminal por kinasas (PKA o PKC) activadas por 2^{dos} mensajeros o kinasas acopladas a prot G (GRK1-6)

Consecuencia: Desacoplamiento del receptor



DESENSIBILIZACIÓN TEMPRANA (taquifilaxis)

Homóloga:

Disminuye la respuesta del receptor específico del fármaco (agonista) que la produce.

Fosforilación por kinasas (2^{dos} mensajeros) y GRKs

Heteróloga:

Cesa la respuesta de varios tipos de receptores que utilizan un mismo mecanismo transductor.

Fosforilación por kinasas dependientes de 2^{dos} mensajeros

DESENSIBILIZACIÓN TARDÍA (Tolerancia)

Ocurre tras una prolongada exposición al agonista

•*Down-regulation:*

Pérdida del número total de receptores funcionales

•Internalización de receptores

Pérdida del receptor en la superficie

•No requiere de fosforilación

•Se observa: Internalización

Secuestro

Degradación

Alteración de la síntesis del receptor:

Alteraciones en el mRNA

Alteraciones en la traducción