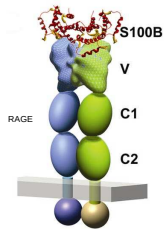


FARMACODINAMIA RECEPTORES FARMACOLOGICOS



Miguel A. Morales S.
Profesor Asociado
Programa de Farmacología
Molecular y Clínica

mmorales@med.uchile.cl

CONCEPTOS GENERALES

La comunicación celular y el control de muchas acciones celulares se realiza a través de compuestos químicos que son liberados o neurosecretados.

Autacoides, Hormonas y Parahormonas.

AUTACOIDES:

Histamina,
Serotonina
Péptidos vasoactivos
Eicosanoides

Peptidos vasoactivos

Angiotensina
Cininas
Vasopresina
Peptido natriuretico
Endotelina
Peptido vasointestinal
Sustancia P
Neurotensina
Neuropéptido Y

EICOSANOIDES:

Prostaglandinas
Tromboxanos
Leucotrienos

Estos compuestos secretados o liberados actúan sobre otras estructuras macromoleculares (Receptores farmacológicos) de un modo selectivo y con gran afinidad.

Los Receptores Farmacológicos se hallan en la membrana celular, en el citoplasma o el núcleo.

• PARA CADA NEUROTRANSMISOR HAY VARIOS TIPOS DE RECEPTORES

VENTAJA: RECEPTOR ESPECIFICO – EFECTO MAS ESPECIFICO

• RECEPTORES EN LAS CELULAS PRE Y POSTSINAPTICAS
RECEPTORES PRESINAPTICOS O AUTORRECEPTORES
FUNCION: MODULAN LA LIBERACION Y ACCION DEL NEUROTRANSMISOR

PRINCIPALES NEUROTRANSMISORES

• ACETILCOLINA
• NORADRENALINA
• ADRENALINA
• DOPAMINA
• HISTAMINA
• SEROTONINA
• GLUTAMATO
• GABA
• GLICINA
• SUSTANCIA P
• PEPTIDOS OPIOIDES
• ASPARTATO

Y CIENTOS DE OTROS...

RECEPTORES DE NEUROTRANSMISORES

- ♦ **AMINOACIDOS**
 - ♦ **Acido γ -aminobutírico (GABA: A-B-C)**; GABA_A isoformas $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \sigma$
 - ♦ Glicina (α, β, γ)
 - ♦ Glutamato Gl, II, III mglu_{1,2,3,4,5,6,7,8} (1a,b,c,d) (4a,b) (5a,b) (7a,b) (8a,b)
 - ♦ Aspartato A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃
- ♦ **ACETILCOLINA** Nicotínicos $\alpha_{2,3,4}$; $\beta_{2,3,4}$
Muscarínicos M₁, M₂, M₃, M₄, M₅
- ♦ **AMINAS BIOGENAS**
 - ♦ **Dopamina:** D₁ (D₁ D₅) inh. D₂ (D₂, D₃, D₄) exc.
 - ♦ Norepinefrina $\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1C}, \alpha_{1D}, \alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}, \beta_1, \beta_2, \beta_3$
 - ♦ Epinefrina $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$
 - ♦ **Serotonina 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆, 5HT₇, (5HT_{1A, 1B, 1D, 1E, 1F})**
 - ♦ **5HT_{2A} - c (LSD, neurolépticos atípicos: actúan como agonistas)**
 - ♦ Histamina H₁, H₂, H₃

ESTRUCTURA Y VARIEDAD DE RECEPTORES FARMACOLOGICOS

RECEPTORES FARMACOLOGICOS

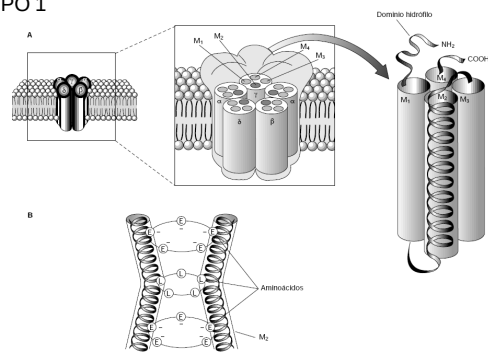
Tipo 1. Receptores ionotrópicos o de canales iónicos controlados por ligandos

Tipo 2. Receptores metabotrópicos o acoplados a proteínas G

Tipo 3. Receptores ligados a enzimas

Tipo 4. Receptores nucleares

TIPO 1



Florez J. Farmacología Humana

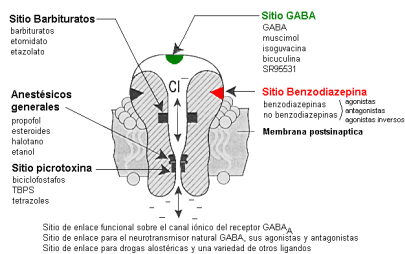
TIPO 1

RECEPTOR-CANAL GABA_A

Sitios de enlace para el NT GABA

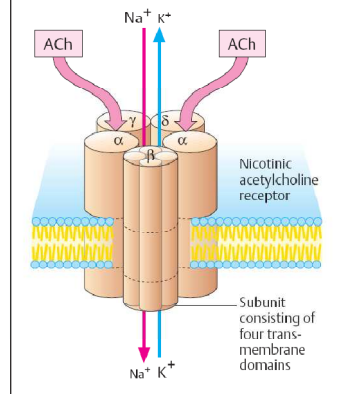
Sitios de enlace para agonistas y antagonistas

Sitios de reconocimiento de drogas alostéricas



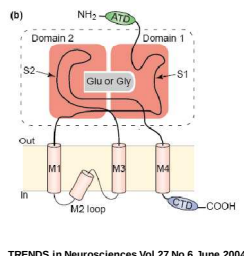
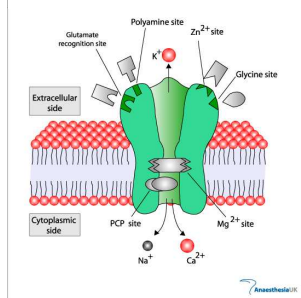
TIPO 1

CANAL IÓNICO ACTIVADO POR LIGANDO



Receptores de GLUTAMATO (NMDA, AMPA, KAINATO)

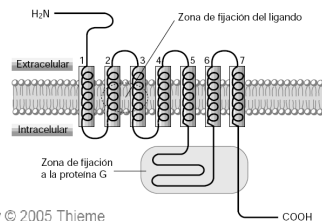
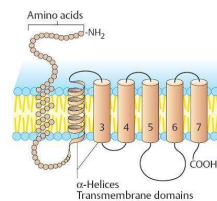
TIPO 1



TRENDS in Neurosciences Vol.27 No.6 June 2004

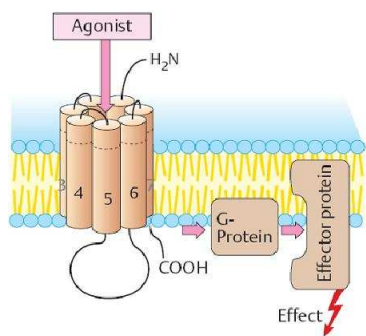
TIPO 2

MODELO DE RECEPTOR ASOCIADO A PROTEINA G

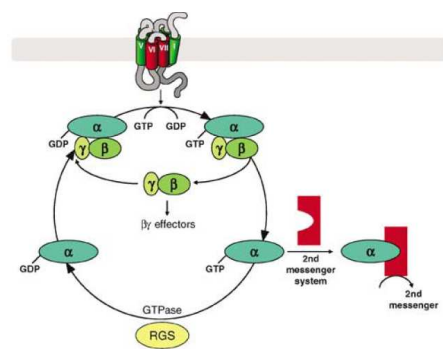


Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

RECEPTOR ASOCIADO A PROTEINA G

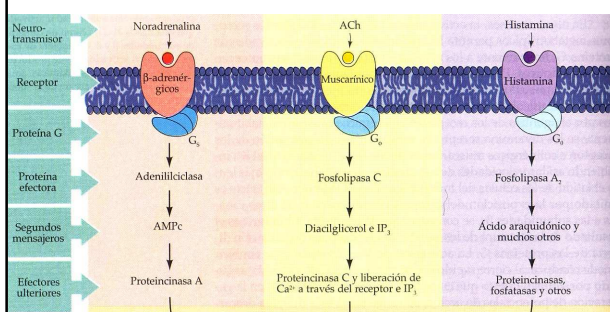


Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

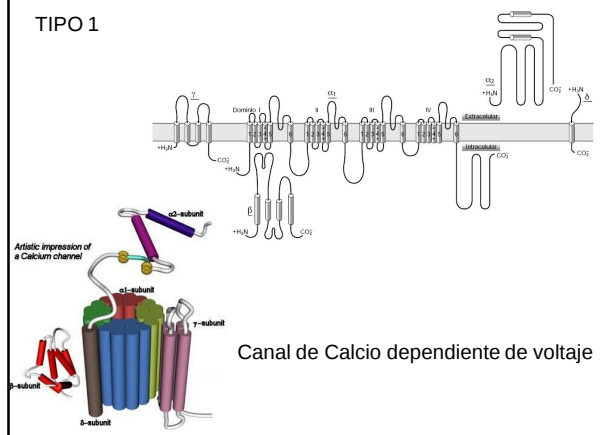


ROL DE LA PROTEINA G

RECEPTORES ASOCIADOS A PROTEÍNA G



TIPO 1



TIPO 1

Canal de potasio voltaje-dependiente

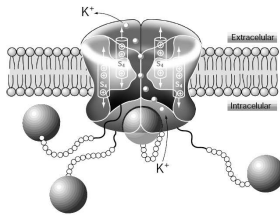


Fig. 3-5. Canal de K⁺ (Kv) formado por la confluencia de cuatro unidades básicas independientes.

RESUMEN DE RECEPTORES RELACIONADOS AL TRANSPORTE IÓNICO:

Canales iónicos voltaje-dependientes: Ca⁺⁺; K⁺; Na⁺

Canales iónicos asociados a receptor

Receptor-Canal: Gaba-A: Cloruro; ACh-Na⁺/K⁺

Receptor separado del canal: ACh-K⁺
NA-Ca⁺⁺(L)

Enzimas transportadoras activas:

(Na⁺-K⁺)ATPasa; H⁺(ATPasa)

Proteínas Transportadoras de Neurotransmisores:

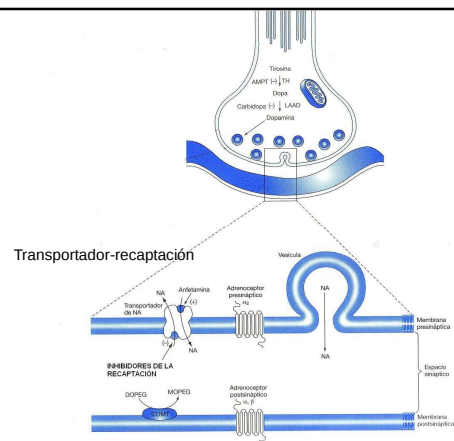
- Sistemas de recaptación de neurotransmisores
- Transportadores ABC (barrera hematoencefálica y en diversidad celular)

Table 1 Neurotransmitter transporters

Substrate	Subtypes	Name
Noradrenaline		NET
Dopamine		DAI
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	VMAT1-VMAT2
Vesicular acetylcholine		VACHT
Vesicular GABA/glycine	Three	VGA1
Vesicular glutamate		VGLUT1- VGLUT3

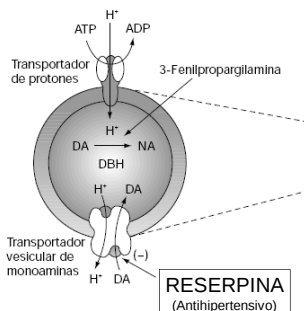
Recaptadores de serotonina, noradrenalina, dopamina también son receptores a fármacos y pueden ser modulados farmacológicamente.

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

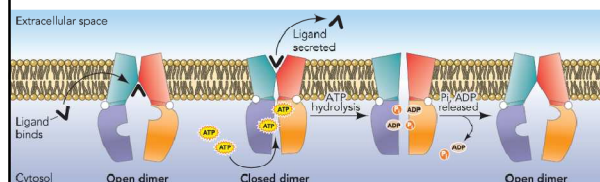


Modif. de Florez J. Farmacología Humana

TRANSPORTADOR VESICULAR DE MONOAMINAS



TRANSPORTADORES ABC (Tienen 4 dominios)

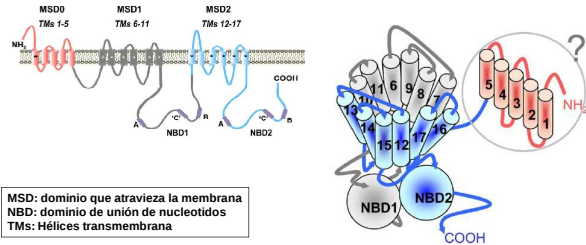


Los transportadores ABC del endotelio de la BHE transportan glucosa, aminoácidos, electrolitos y fármacos. Pueden ser inhibidos por una gran variedad de fármacos.

PHYSIOLOGY 22: 122-130, 2007

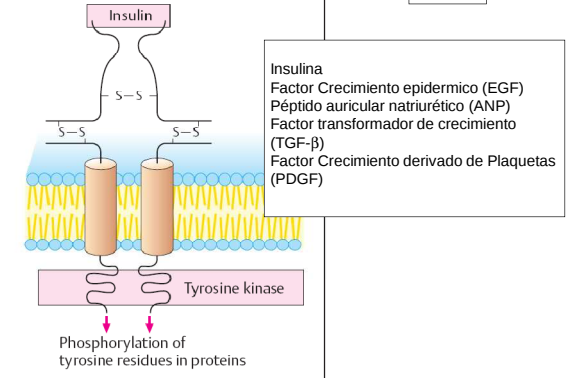
PROTEÍNAS DE RESISTENCIA A FARMACOS (MRP1/ABCC1)

Son una rama de los transportadores ABC. Tienen la capacidad de eliminar un fármaco del interior celular



ENZIMA REGULADA POR LIGANDO

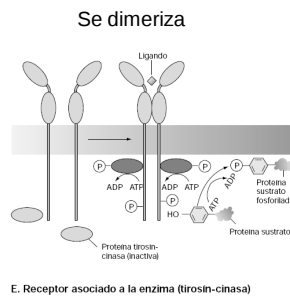
TIPO 3



TIPO 3

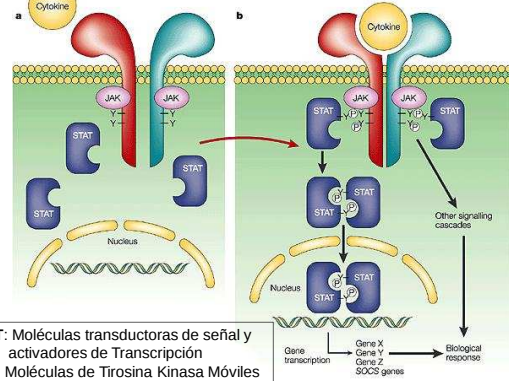
RECEPTORES DE CITOCINAS

- VARIOS TIPOS DE INTERFERON
- HORMONA DEL CRECIMIENTO
- ERITROPOYETINA

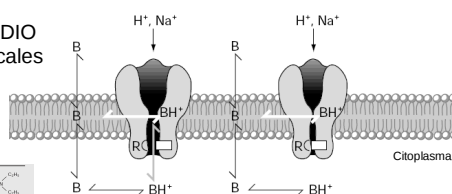


Florez J. Farmacología Humana

RECEPTOR DE CITOCINAS



CANAL DE SODIO Anestésicos Locales



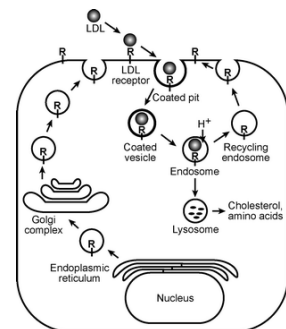
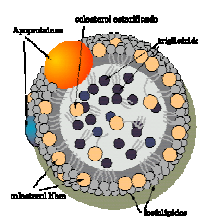
Mecanismo de Acción:

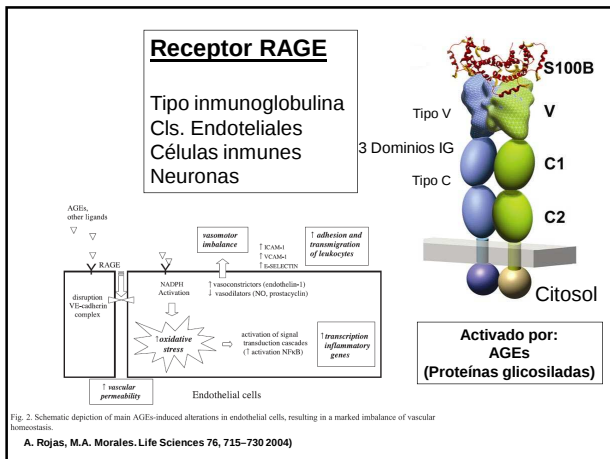
- Actúan en la cara interna de la membrana
- Se unen a RECEPTORES ESPECÍFICOS ubicados en los canales de sodio
- Bloquean el paso del ión sodio durante la despolarización
- Fracción activa es el catión anestésico
- Después de un cierto tiempo se desprenden del receptor y la fibra nerviosa
- Recupera la capacidad de transmitir impulsos nerviosos

Receptores de LDL-colesterol e internalización

LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD, (LDL)

APO B-100 Y APO E





TIPO 4

RECEPTORES NUCLEARES

Hormonas esteroideas (estrógenos, andrógenos, progesterona, glucocorticoides y mineralocorticoides).

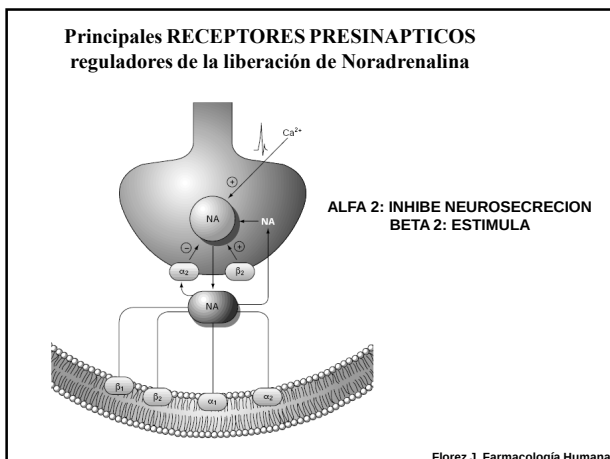
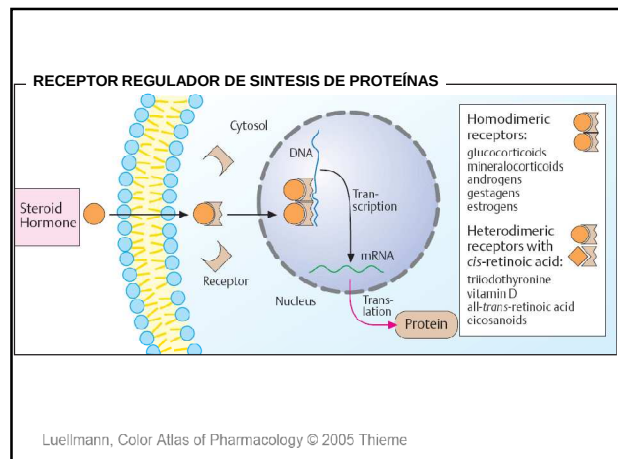
Estos receptores, característicamente unen con alta afinidad (K_d en el rango nanomolar) y especificidad a sus ligandos y forman homodímeros para interactuar con el ADN.

RECEPTORES NUCLEARES

a) **Fármacos esteroideas tales como:**
Glucocorticoides (Betametasona, Prednisona)
Mineralocorticoides (Oxicorticoesterona, Espirolactona)
Esteroides gonadales (Fluoximesterona, Norgestrel)
Vitamina D.

b) **Hormonas tiroideas T3 y T4** (Yodotironina, Liotironina)

c) **Inductores del metabolismo de otros fármacos**
(fenobarbital, tetraclorobenzodioxano).



MECANISMOS DE REGULACION DE RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

LOS RECEPTORES SE DESENSIBILIZAN CUANDO SON EXPUESTOS EN FORMA PROLONGADA A UN NEUROTRANSMISOR: PIERDEN SU CAPACIDAD DE RESPUESTA

REGULACIÓN DE RECEPTORES Y DESENSIBILIZACIÓN

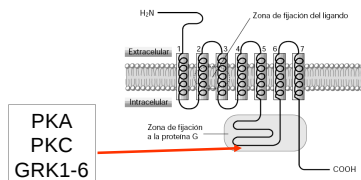
Exposición al agonista

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 Tardía

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

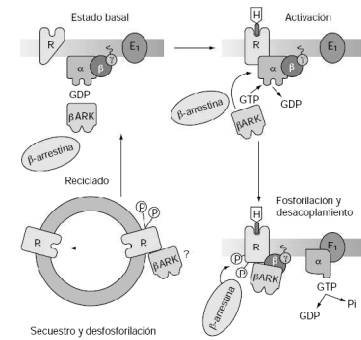
Alteración de la síntesis del receptor:

Alteraciones en el mRNA

Alteraciones en la traducción

ANEXOS

Mecanismos de desensibilización a corto plazo



Revise el texto explicativo del mecanismo en Farmacología Humana de J. Florez

BARK: Serin-treonin cinasa

TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

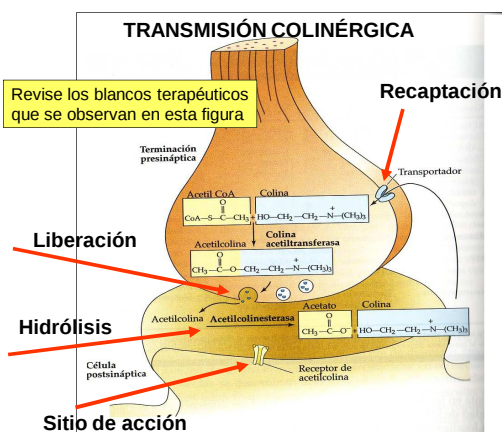
Revise los blancos terapéuticos que se observan en esta figura

Recaptación

Liberación

Hidrólisis

Sitio de acción



Los receptores también pueden aumentar en número por exposición prolongada a fármacos antagonistas

(Up-regulation o regulación al aumento)

Investigue los efectos de la exposición crónica a Beta bloqueadores sobre el número y función de los receptores beta adrenérgicos cardíacos.

¿Que determinación farmacológica importante deriva de esas observaciones?

REFLEXIONE ACERCA DE LA IMPORTANCIA QUE TIENE LA GRAN VARIEDAD DE PROTEÍNAS G

Familia/subtipo	Sensibilidad a toxinas	Expresión	Proteínas efectoras
Familia G_s			
α_{s1}	Cólera	Generalizada	Adenililciclasa: activación
α_{s2}	Cólera	Generalizada	
α_{sH}	Cólera	Epitelio olfatorio	
Familia G_i			
α_i8	<i>Pertussis</i>	Generalizada	Adenililciclasa: inhibición
α_{i2}	<i>Pertussis</i>		Fosfolipasa A_2
α_{i3}	<i>Pertussis</i>		Fosfolipasa C: activación
α_{i4}	<i>Pertussis</i>		Canal de K^+ : activación
α_{i1}	<i>Cólera</i> y <i>pertussis</i>	Cerebro	Canal de Ca^{2+} : inhibición
α_{i11}	Cólera	Retina (bastones)	Fosfodiesterasa de GMPc: activación
α_{i2}	<i>y pertussis</i>	Retina (conos)	Fosfodiesterasa de GMPc: activación
α_{i4H}	?	Papilas gustativas	?
α_i	Ninguna	Cerebro y plaquetas	Adenililciclasa: inhibición
Familia G_q			
α_q	Ninguna	Generalizada	Fosfolipasa C- β : activación
α_{q11}	Ninguna	Generalizada	
α_{q14}	Ninguna	Generalizada	
α_{q15}	Ninguna	Células hematopoyéticas	
Familia G_{12}			
α_{12}	Ninguna	Generalizada	?
α_{13}	Ninguna	Generalizada	Intercambiador Na^+/H^+

REVISE LA FIGURA 2-6 DEL LIBRO DE KATZUNG Edición 2010.

MECANISMO DE ACCIÓN DE GLUCOCORTICOIDES
Importante asociación entre Receptor de glucocorticoide y la proteína hsp90.