

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Unidad de Aprendizaje: Farmacología

Programa Educativo: Médico Cirujano

Espacio Académico: Facultad de Medicina

Responsable de la Elaboración: Dr. Javier Jaimes García

Fecha de elaboración: Septiembre de 2015

GUIÓN EXPLICATIVO

FARMACODINAMIA

Diapositiva 1

Datos de identificación.

Diapositiva 2

Se revisan primeramente algunas definiciones necesarias para el desarrollo del tema.

- **Fármaco:** es cualquier sustancia que es capaz de producir un cambio en la función biológica a través de sus acciones químicas. Para llevar a cabo dicho cambio la molécula del fármaco interactúa con un receptor específico y será a modo de agonista (activador) o bien como antagonista (inhibidor).
- **Receptor:** Es una molécula del sistema biológico que desempeña una función reguladora.

Diapositiva 3.

Para que la molécula de un fármaco tenga una interacción química con su receptor, este debe tener ciertas características como son:

- Tamaño, carga eléctrica, forma, composición atómica,
- propiedades de transporte, y finalmente para que un fármaco sea útil debe desactivarse – excretarse del cuerpo que sus efectos tengan la duración apropiada de sus efectos.

En la imagen se observa la unión de la molécula de un fármaco a su receptor donde vemos que corresponde la forma y el tamaño para que desempeñe una función permitiendo en este caso la el paso de una “sustancia” del exterior al interior de la célula.

Diapositiva 4.

- a. La naturaleza física de los fármacos.

- Los fármacos pueden ser a temperatura ambiente sólidos, líquidos o gaseosos y esta característica resulta de utilidad para determinar la mejor vía de administración.
 - También pueden ser orgánicos e inorgánicos, o según su PH ácidos o bases débiles que son importantes dadas las diferencias de PH en los diferentes compartimientos del organismo y que pueden alterar el grado de ionización.
- b. Tamaño del fármaco.
- El tamaño de la molécula del fármaco puede ser tan pequeña como la del ion litio con un peso molecular (P.M) de 7, o muy grande como la alteplasa, proteína con P.M de 59,050. Para que se lleve a cabo una unión selectiva la molécula del fármaco debe tener un P.M mínimo de 100 pero menor a 1, 000, ya que si superan esta última cifra no difunden con facilidad y deben administrarse directamente en el compartimiento en el que van a ejercer algún efecto, como ejemplo tenemos la alteplasa que sirve para disolver coágulos, se administra en compartimiento vascular por medio de goteo intravenoso.

Diapositiva 5.

c. Reactividad del fármaco.

- La unión fármaco receptor se da por medio de fuerzas químicas o enlaces, que son tres principalmente:
 1. Enlace covalente: Muy fuerte y en muchos casos es irreversible (en condiciones biológicas). Un ejemplo de enlace covalente es el que se da en la unión del ácido acetilsalicílico y la ciclooxigenasa que solo se revierte con la regeneración plaquetaria.
 2. Electrostático: Es más débil que el covalente, y es el que se da con mayor frecuencia en la interacciones fármaco-receptor, este tipo de enlace varía desde uniones relativamente fuertes entre moléculas iónicas con carga permanente, hasta enlaces de hidrogeno más débiles e interacciones dipolares muy débiles.
 3. Hidrófobos: Bastante débiles, su importancia es por la interacción de fármacos muy liposolubles con los lípidos de las membranas celulares.
 - Cabe señalar que los fármacos que forman enlaces débiles con sus receptores son generalmente más selectivos que los que se unen mediante enlaces fuertes, esto porque los enlaces débiles requieren un ajuste muy parecido al de su receptor para producir la interacción.
- d. Forma del fármaco.
- La forma debe ser tal, para permitir la unión de la molécula del fármaco con su sitio receptor, mediante los enlaces antes descritos como lo es una llave con su cerradura.

Diapositiva 6.

Se presenta el fenómeno de quiralidad (estereoisomerismo) con mucha frecuencia ya más de la mitad de los fármacos útiles lo presenta, esto quiere decir que pueden existir como pares enantioméricos (isómeros ópticos con imagen en espejo, pero no se superponen).

Las enzimas casi siempre son estereoselectivas y con frecuencia uno de los enantiómeros del fármaco es más susceptible que el otro a las enzimas que lo metabolizan como resultado de esto, la actividad de un enantiómero puede ser muy distinta del otro.

Los fármacos del mercado que se venden solo como el isómero activo son muy pocos, el resto se dispone sólo como mezclas racémicas (donde los productos de la reacción química presentan isomerismo y se encuentran en proporciones aproximadamente equivalentes).

Diapositiva 7.

e. Diseño racional de fármacos.

- Es necesaria la capacidad de predecir la estructura molecular apropiada de un fármaco con base en la información que se tiene sobre su receptor biológico.
- Anteriormente el desarrollo se daba mediante pruebas aleatorias de sustancias o la modificación de fármacos de los cuales ya era conocido su efecto.
- En la actualidad se cuenta con programas que optimizan iterativamente las estructuras farmacológicas para que estas se ajusten a los receptores con mayor precisión

f. Nomenclatura del receptor:

- Está a cargo de la International Union of Pharmacology (IUPHAR) y el Committee on Receptor Nomenclature and Drug (reportado en varios números de Pharmacological Reviews).

Diapositiva 8

- La farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Los efectos tóxicos y terapéuticos de los fármacos se deben a sus interacciones con las moléculas del paciente.
- El receptor es el componente de una célula que interactúa con el fármaco y es que se encarga de iniciar la secuencia de fenómenos que conduce a los efectos del medicamento.

Diapositiva 9.

- Los receptores farmacológicos determinan las relaciones cuantitativas entre la dosis del fármaco y los efectos farmacológicos, esto, gracias a la afinidad del receptor para la unión con el fármaco, que determina la concentración requerida para formar una la cantidad significativa de complejos fármaco-

receptor, y de acuerdo al número de receptores puede limitarse el efecto máximo.

- Los receptores explican la selectividad con la que se lleva a cabo la acción farmacológica. Ya que las características del fármaco, como son el tamaño, la forma y carga eléctrica son factores determinantes para la unión y afinidad de la molécula farmacológica con un receptor particular.
- Son encargados de mediar las acciones de agonistas y antagonistas farmacológicos. Algunos fármacos y ligandos naturales (neurotransmisores, hormonas) regulan la función agonista del receptor, ósea que pueden activar un receptor para que se emita una señal al momento de su unión. Otros fármacos actúan como antagonistas, y se unen al receptor pero no generan una señal, esto quiere decir que interfieren con la capacidad de un agonista para activar al receptor.

Diapositiva 10.

La naturaleza macromolecular que presentan los receptores farmacológicos. Son las siguientes:

- Son proteínas, dado que la estructura de un polipéptido es la que permite la diversidad, especificidad de la forma y la carga eléctrica, necesarias para llevar a cabo la unión con el ligando y a su vez producir un efecto.
- El avance en la tecnología ha permitido identificar receptores de los cuales aún no se conoce su ligando, y han recibido el nombre de receptores “huérfanos”.
- Las proteínas reguladoras son receptores farmacológicos mejor caracterizados, y están encargadas de mediar las acciones de señales químicas endógenas como neurotransmisores, autacoides y hormonas, y median los efectos de muchos de los agentes terapéuticos con mayor utilidad.
- Hay otras clases de proteínas que ya han sido bien identificadas como receptores farmacológicos: como las **enzimas** que pueden inhibirse o activarse por la unión de un fármaco como la reductasa de dehidrofolato (receptor del metotrexato), **proteínas transportadoras** como el sodio, potasio ATPasa (receptor de membrana para glucósidos cardíacos digitálicos) y **proteínas estructurales** como la tubulina (receptor para la colchicina).

Diapositiva 11.

Curvas de concentración-efecto y unión del receptor con agonistas.

Las respuestas a dosis bajas de un fármaco siempre aumentan en proporción directa a la dosis, sin embargo conforme aumentan las dosis el incremento en la respuesta disminuye, de tal modo que puede alcanzarse una dosis con la que no se obtenga un aumento en la respuesta (dada una saturación de los fármacos).

En sistemas ideales o in vitro se describe una curva hiperbólica, representada con la siguiente ecuación.

Diapositiva 12.

Los parámetros comúnmente utilizados son la eficacia que se refiere al efecto máximo, y la potencia relacionada con la concentración necesaria para alcanzar el 50% del máximo efecto generado. Dichos parámetros permiten predecir el efecto en cualquier concentración, independientemente de cómo se hayan inducido.

Diapositiva 13.

En la gráfica se observa la relación que hay entre la dosis o concentración del fármaco y el efecto farmacológico. La concentración incrementa el efecto hasta llegar a una dosis máxima en que alcanza un efecto máximo.

Diapositiva 14.

La relación entre la concentración del fármaco y la unión receptor-fármaco, se relacionan en la ecuación, donde se conoce $B_{máx}$ que indica la concentración total de los sitios receptores, ósea sitios unidos con el fármaco en concentraciones altas del fármaco libre y la constante de disociación K_d representa la concentración del fármaco libre en la que se observa la mitad de la unión máxima. Esta constante se caracteriza por la afinidad del receptor para unirse al fármaco de manera recíproca: si la K_d es baja, la afinidad de unión es alta y viceversa.

Diapositiva 15.

El esquema es la representación de la ecuación ya analizada, en la que hay relación con la constante de disociación, y también hay un comportamiento hiperbólico.

Diapositiva 16

El proceso de transducción que vincula la ocupación de un receptor por un fármaco y la respuesta farmacológica es lo que se denomina acoplamiento.

Si hablamos de la eficiencia del acoplamiento ocupación respuesta, esta depende de:

- Primeramente el cambio de conformación en el receptor, por lo tanto se considera que los efectos de los agonistas totales presentan un acoplamiento más eficiente, en cuanto a la ocupación por los agonistas parciales.
- Por otro lado la eficiencia también depende de los fenómenos bioquímicos que traducen la ocupación del receptor en respuesta celular.

Diapositiva 17

- En ocasiones el efecto biológico de los fármacos tiene una relación lineal con el número de receptores unidos, esto pasa en los conductos iónicos regulados

por fármacos, como aquellos en los que la corriente iónica producida por el fármaco es directamente proporcional al número de receptores.

- La respuesta biológica es una función más compleja de unión farmacológica, esto ocurre con los receptores vinculados a cascadas de transducción de señales enzimáticas y en los que la respuesta biológica aumenta en forma desproporcionada con el número de receptores ocupados por el fármaco.

Diapositiva 18

Los receptores son de reserva para una función farmacológica determinada si es posible inducir una respuesta biológica máxima con una concentración de agonista que no produzca toda la ocupación de los receptores que se encuentran disponibles y ayudan a comprender la relación no lineal.

Como ejemplo tenemos: que la misma respuesta inotrópica máxima del músculo cardíaco ante las catecolaminas puede inducirse incluso en condiciones en las que el 90% de los adrenorreceptores β tenga una unión casi irreversible con la sustancia antagonista, por eso se dice que las células miocárdicas contienen una gran proporción de adrenorreceptores β de reserva.

Diapositiva 19

Curvas dosis-respuesta teóricas de un agonista con receptores de reserva, antes (curva C, control) y después de un bloqueo progresivo e irreversible de los receptores con los que el agente interactúa. B' representa la dosis del antagonista. La disminución de los receptores viables desplaza la curva hacia la derecha, y el máximo cae cuando estos receptores son insuficientes para generar la respuesta máxima del sistema receptor-efector.

Diapositiva 20

- Los antagonistas de los receptores se unen con estos pero no los activan, y su función es impedir que los agonistas (otros fármacos o moléculas reguladas endógenas) activen los receptores. Los antagonistas en dos grupos según compitan o no en forma reversible con agonistas para unirse con los receptores.
- Agonista competitivo: mensajero que actúa de forma reversible con una serie de receptores formando un complejo que no desencadena ninguna respuesta.

En la imagen se muestra un esquema sencillo donde se muestra el ejemplo de un receptor con su agonista y su antagonista competitivo.

Diapositiva 21

En esta figura se observa, la presencia del antagonista produce un aumento en la concentración del agonista requerida para obtener cierto grado de respuesta. Por lo que la curva se desplaza hacia la derecha.

Diapositiva 22.

La ecuación de Schild nos muestra: la concentración necesaria de un agonista (C') para producir un efecto determinado en presencia de concentración fija ($[I]$) de antagonista competitivo es mayor que la concentración de agonista (C) que requiere para producir el mismo efecto en ausencia del antagonista. Esta proporción (de dosis) se relaciona con la constante de disociación del antagonista (K_i).

En farmacología se usa muy a menudo esta relación (Schild) para establecer la K_i de un antagonista competitivo, y que resulta de utilidad incluso cuando no se conoce la relación entre la ocupación del agonista en el receptor y la respuesta, luego entonces la K_i se establece de una manera sencilla y exacta.

Diapositiva 23

Antagonistas irreversibles.

Algunos antagonistas se unen de forma irreversible por medio de un enlace covalente con el receptor, de tal manera el receptor no está disponible para unirse al agonista. Y aquí puede suceder que el número de receptores restante no ocupado puede ser demasiado bajo para que el antagonista aun cuando se encuentre en concentraciones altas genere una respuesta que pueda compararse con una respuesta máxima previa.

Y estos antagonistas pueden presentar algunas ventajas y desventajas, como se muestra en el ejemplo siguiente:

Ejemplo: La Fenoxibenzamina antagonista irreversible de los adrenorreceptores α , para tratar la hipertensión causada por las catecolaminas liberadas por un feocromocitoma. Su administración disminuye un la presión sanguínea, el bloqueo se mantendrá aunque el tumor libere cantidades muy grande catecolamina en forma episódica.

Diapositiva 24

Como una ventaja tenemos a capacidad del fármaco de prevenir las respuestas a concentraciones altas y variables del agonista, sin embargo si se llegara a presentar una sobredosis, se generaría a llegar un problema debido a la propiedad irreversible que se presenta, y se tendría que neutralizar de "manera fisiológica" con la administración de un fármaco presor que no actúe mediante los adrenorreceptores α .

Diapositiva 25

- Como se mencionó anteriormente los antagonistas se dividen en dos grupos y además de los antagonistas irreversibles también están los antagonistas

parciales, que producen una respuesta menor (en cuanto a la ocupación de receptores se refiere) en cuanto a los antagonistas totales se refiere.

- El fenómeno que se presenta en los agonistas parciales no se debe como posible se pensaría a una poca afinidad de unión al receptor, sino que es debido a la incapacidad del agonista para producir una respuesta farmacológica máxima.
- Muchos fármacos llegan a usarse como antagonistas, cuando son agonistas parciales. Un ejemplo que resulta de mucha utilidad para entender los agonistas parciales es la Buprenorfina, que es un agonista parcial de los receptores opioides μ que es un analgésico en la mayoría de las ocasiones mas seguro que la morfina ya que en caso de una sobredosis produce una menos depresión respiratoria. Sin embargo este fármaco es utilizado como antagonista cuando se administra en personas dependientes a la morfina.

Diapositiva 26, 27, 28

Además de curvas y ecuaciones, las interacciones del receptor y los efectos farmacológicos, también debe comprenderse los mecanismos moleculares por los cuales actúa el fármaco.

Se conocen bien cinco mecanismos de señalización transmembrana:

- 1) Un compuesto químico liposoluble cruza la membrana plasmática y actúa sobre un receptor intracelular.
- 2) La señal se une con el dominio extracelular de una proteína transmembrana , lo que la actividad enzimática de su dominio citoplasmático
- 3) La señal se une con el dominio extracelular de un receptor transmembrana unido a una proteína tirosina cinasa separada, a la cual activa.
- 4) Se conocen bien cinco mecanismos de señalización transmembrana:
- 5) Un compuesto químico liposoluble cruza la membrana plasmática y actúa sobre un receptor intracelular.

En la imagen que se encuentra en la diapositiva 28, se muestran distintos tipos de proteínas transmembranales: transporte, de anclaje y conexión, receptores y enzimas.

Diapositiva 29

Existen varios ligandos que son bastante liposolubles para el cruce de la membrana plasmática y actuar sobre los receptores intracelulares, en un grupo podemos ubicar a los corticoides, mineralocorticoides, esteroides sexuales y vitamina D y la hormona tiroidea en donde resulta que sus receptores estimulan la transcripción de genes al unirse con secuencia específicas de DNA. Y ya se han identificado muchas secuencias blanco de DNA, es decir elementos de respuesta.

Diapositiva 30

En cuanto a la unión de una hormona glucocorticoide con su proteína receptora normal tenemos que esta va liberar una restricción inhibitoria sobre la actividad estimulante para la transcripción de la proteína. Ante la ausencia de hormona, el receptor está unido a hsp90 (que es una proteína que al parecer impide el plegamiento normal de varios dominios estructurales del receptor. Al llevarse a cabo la unión de la hormona dominio para unión del ligando se induce la liberación de hsp90 lo que permite la unión del DNA y también que los dominios activadores de transcripción del receptor se plieguen hasta que adquieren su conformación activa funcional, y entonces el receptor activado puede iniciar la transcripción de los genes efectores.

Diapositiva 31

El mecanismo que es utilizado por las hormonas para la regulación de la expresión génica tiene dos consecuencias de importancia terapéutica.

1. Estas hormonas producen sus efectos después de un periodo de entre 30 minutos y varias horas, que es el tiempo adecuado para la síntesis de nuevas proteínas, ósea que no se puede esperar que las hormonas tengan que tienen actividad sobre los genes alteren el estado fisiológico en solo cuestión de minutos por ejemplo los glucocorticoides no alivian de inmediato los síntomas del asma bronquial.
2. Los efectos de estas sustancias puede persistir por horas o incluso días después de que la concentración se reduce a cero. Esto se debe al recambio relativamente lento de las enzimas y proteínas, esto significa que tanto los efectos benéficos como los tóxicos de una hormona siempre disminuye con lentitud luego de suspender su administración.

Diapositiva 32

Enzimas transmembrana reguladas por ligando.

Este tipo de receptores son péptidos con dominio extracelular para unión con la hormona y también con un dominio enzimático citoplasmático que puede tener una proteína cinasa, ciclasa de guanililo, o serina cinasa. Este grupo de receptores ligando median a los primeros pasos de señalización de la insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), péptido natriurético auricular (ANP), factor transformador de crecimiento β (TGF- β) y muchas otras hormonas más.

Y estos receptores sus dos dominios están conectados por un segmento hidrófobo, lo que permite el cruce la bicapa lipídica.

Diapositiva 33

- La vía de señalización del receptor tirosina cinasa inicia con la unión del ligando, que es casi siempre una hormona polipeptídica, con el dominio extracelular del receptor.
- El cambio resultante en la conformación del receptor hace que las moléculas del receptor se unan unas con otras, aproxima los dominios tirosina cinasa y los activa, también induce la fosforilación de otro dominio y proteínas adicionales.
- Los receptores activados catalizan la fosforilación de los residuos de tirosina en diferentes proteínas de señalización.
- Lo que permite que un solo tipo de receptor activado module varias respuestas bioquímicas.

Diapositiva 34.

Como ejemplo tenemos a la insulina que utiliza una sola clase de receptores para iniciar el aumento en la captación de glucosa y aminoácidos, así como para la regulación del metabolismo del glucógeno y triglicéridos en la célula.

Los inhibidores de las tirosina cinasas receptoras tienen gran aplicación en los trastornos neoplásicos, donde existe una señalización excesiva de factores de crecimiento:

Inhibidores son anticuerpos monoclonales como el trastuzumab y el cetuximab que se unen con el dominio extracelular de un receptor particular e interfieren con la unión del factor de crecimiento.

Otros son compuestos químicos de "molécula pequeña" permeables en la membrana como el gefitinib, erlotinib que inhibidores de la actividad de cinasa del receptor en el citoplasma.

Diapositiva 35.

Una imagen en la que se muestra la activación de los receptores como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)

Transactivación del receptor de PDGF por el EGFR. El EGFR fosforila al PDGF y éste es capaz de reclutar a la PI3K (fosfoinositol 3 cinasa), generando así señales en ausencia del ligando PDGF

Diapositiva 36

La intensidad y la duración de la actividad de EGF, PDGF y así como otros agentes que interactúan usando las tirosinas cinasas se limitan por un proceso de regulación descendente.

Este proceso ocurre cuando la unión del ligando produce una endocitosis acelerada de la superficie celular, y es seguida por la degradación de esos receptores, cuando esto ocurre a una velocidad mayor que la que ocurre la síntesis de nuevos receptores, se reduce el número total de receptores en la superficie.

Diapositiva 37

Por otro lado algunos reguladores de crecimiento y la diferenciación, incluido TGF- β , actúan en otra clase de enzimas receptor transmembrana que fosforilan los residuos de serina y treonina.

El ANP, un regulador importante del volumen sanguíneo y el tono vascular, actúa sobre un receptor transmembrana cuyo dominio intracelular, una ciclasa de guanilato, genera GMP cíclico.

Los receptores en ambos grupos, como aquellos del grupo de tirosina cinasa, tienen actividad en sus formas diméricas.

Diapositiva 38

Los receptores de citocinas responden a un grupo heterogéneo de ligandos peptídicos, que incluyen la hormona del crecimiento, eritropoyetina, varios tipos de interferón y otros reguladores del crecimiento y la diferenciación.

Estos receptores utilizan un mecanismo que es parecido al de los receptores de tirosina cinasa, solo que aquí, la actividad de la proteína de tirosina cinasa no es intrínseca a la molécula receptora.

Diapositiva 39

En su lugar, una proteína de tirosina cinasa separada, de la familia de cinasas Janus (JAK), se une en forma no covalente con el receptor.

Para el caso de EGF, los receptores para citocina se transforman en dímeros después de unirse con el ligando activador.

Esto Permite que permite la activación de la JAK que fosforilan los residuos de tirosina del receptor.

Luego los residuos de tirosina fosforilados en la superficie citoplásmica del receptor activan una compleja secuencia de señalización mediante la unión con otro grupo de proteínas llamadas STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción).

Las JAK también fosforilan a las STAT unidas, dos moléculas STAT forman dímeros (se unen con el fosfato de tirosina de la otra)

Al final el dímero SIAT/STAT se disocia del receptor Y viaja al núcleo, donde su función es regular la transcripción de genes específicos.

Diapositiva 40

Muchos fármacos de utilidad en medicina clínica actúan a través de simulación o bloqueo de las acciones de los ligandos endógenos que regulan el flujo de iones a través de los conductos de la membrana plasmática. Los ligandos naturales son acetilcolina, serotonina, GABA y glutamato que son sustancias transmisoras de sinapsis.

En la imagen podemos observar, como se lleva a cabo la liberación de serotonina y su unión con los receptores.

Diapositiva 41

Cada uno de sus receptores transmite su señal a través de la membrana plasmática por aumento en la conductancia transmembrana del ion relevante y, por tanto, por alteración del potencial eléctrico a través de la membrana.

Por ejemplo, la acetilcolina produce la abertura del conducto iónico en el receptor nicotínico para la acetilcolina (AChR), esto permite que el sodio se mueva a favor de su gradiente de concentración y produzca un potencial postsináptico excitatorio localizado (una despolarización).

Diapositiva 42.

El receptor nicotínico para acetilcolina es el mejor identificado de los receptores de superficie celular para hormonas y neurotransmisores.

En la figura tenemos el ejemplo un conducto iónico activado por ligando, La molécula receptora se muestra incrustada en un fragmento rectangular de la membrana plasmática, y se observa cómo es que se encuentra formado por cinco subunidades (*dos α , una β , una γ , y una δ*) el receptor abre un conducto iónico transmembrana central cuando la acetilcolina se une con sitios del dominio extracelular de sus subunidades alfa y permite en este caso la entrada de sodio y la salida de potasio.

Diapositiva 43.

Es importante conocer la velocidad en el intervalo unión-respuesta, más que nada para la transferencia al momento de la sinapsis. Este intervalo de tiempo entre la unión del agonista con un conducto activado por ligando y la respuesta celular, puede medirse en milisegundos, lo que nos da idea de la rapidez con que todo esto se lleva a cabo.

Hay que tomar en cuenta que en el sistema nervioso central estos mecanismos contribuyen a la plasticidad sináptica implicada en el aprendizaje y la memoria.

Diapositiva 44.

Los conductos activados por voltaje no se unen en forma directa a los neurotransmisores, ya que se controlan por el potencial de membrana y estos conductos también son objetivos farmacológicos importantes.

Un ejemplo que resulta de gran utilidad para explicar la activación por voltaje es el verapamilo: que inhibe los conductos de calcio activados por el voltaje presentes en el corazón y el músculo liso vascular, lo que induce efectos antiarrítmicos y reduce la presión sanguínea.

Diapositiva 45

En la imagen se muestra de manera general como se lleva el potencial de membrana y como se comportan los canales iónicos.

Diapositiva 46.

Muchos ligandos extracelulares actúan mediante el incremento de las concentraciones intracelulares de segundos mensajeros, como el 3'5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), ion calcio o las fosfoinositidas. En la mayoría de los casos usan, un sistema de señalización transmembrana con tres componentes separados.

Diapositiva 47

Primero, se detecta el ligando extracelular mediante un receptor en la superficie celular. Y al mismo tiempo el receptor desencadena la activación de una proteína G situada en la cara citoplásmica de la membrana plasmática.

Luego, la proteína G activada cambia la actividad de un elemento efector, casi siempre una enzima o un conducto iónico. Enseguida este elemento cambia la concentración del segundo mensajero intracelular.

Para el cAMP, la enzima efectora es la ciclase de adenililo, una proteína de membrana que convierte el trifosfato de adenosina (ATP) intracelular en cAMP.

La proteína G correspondiente, G_s estimula a la ciclase de adenililo después de su activación por hormonas y neurotransmisores. Algunos ejemplos de estos receptores, son los adrenorreceptores β , para glucagon, para tirotrópina y ciertos subtipos de receptores para dopamina y serotonina.

Diapositiva 48

Ejemplo de ruta de señales intracelulares que envuelve al mensajero secundario cAMP y al efector ciclase de adenilo.

Diapositiva 49

La G_s y otras proteínas G utilizan la unión e hidrólisis de GTP como mecanismo molecular, y este permite que se presente una amplificación de la señal transmitida. En la imagen se observa lo que ocurre desde la unión con el receptor hasta la amplificación de la señal.

Diapositiva 50

Es una imagen que explica el mismo proceso, pero de manera animada nos muestra cómo se lleva a cabo este mecanismo que involucra a la proteína G.

Diapositiva 51

Es una tabla, en la que se resumen de manera objetiva las proteínas G, sus receptores y efectores.

Diapositiva 52

Aquí se habla de los receptores “serpentinicos” que es una familia de receptores “siete transmembrana” que se acoplan a proteína G (GPCR). Algunos ejemplos de este tipo de receptores son:

- Los receptores para aminas adrenérgicas serotonina y acetilcolina (no nicotínicos).
- Receptores de GABA_B y glutamato metabotrópico formados por dos subunidades (

Todos los serpentinicos transmiten señales de la misma manera a través de la membrana plasmática, el ligando agonista se une en un saco rodeado de transmembrana del receptor.

Diapositiva 53

En el esquema se muestra la Topología transmembrana de un receptor serpentino típico. El extremo amino (N) del receptor es extracelular y su extremo carboxilo (C) es intracelular. Los extremos están conectados por una cadena polipeptídica que **atraviesa siete veces el plano de la membrana**. Los segmentos transmembrana hidrófobos (color claro) se designan con números romanos (I-VII). El agonista se aproxima al receptor desde el líquido extracelular y se une con un sitio rodeado por las regiones transmembrana de la proteína receptora. Las proteínas G interactúan con regiones citoplásmicas del receptor. El extremo terminal citoplásmico del receptor contiene muchos residuos de serina y treonina cuyos grupos hidroxilo (-OH) pueden fosforilarse.

Diapositiva 54

Regulación del receptor, aquí se conoce un fenómeno que se da en las respuestas a los fármacos o agonistas hormonales que son mediados por proteína G, y que con el paso suelen atenuarse.

Es el fenómeno de desensibilización, que se da después de que se llega a un nivel máximo inicial la respuesta disminuye en segundos o bien en pocos minutos, incluso cuando el agonista aún se encuentra presente.

Diapositiva 55

La desensibilización puede revertirse de manera rápida siempre y cuando se induzca una segunda exposición al agonista, luego de unos minutos después de la primera exposición.

En la imagen se muestra cómo es que se lleva a cabo esta desensibilización.

Diapositiva 56

Segundos mensajeros. Primeramente tenemos al AMPc que actúa como un segundo mensajero y participa en respuestas hormonales, como son: movilización de energía almacenada, homeostasis de calcio, aumento en la frecuencia y frecuencia contráctil del miocardio, síntesis de hormonas sexuales y suprarrenales, relajación del músculo liso entre otras más. Y la mayoría de sus efectos son llevados a cabo por la estimulación de cinasas de proteína dependiente de AMPc.

Diapositiva 57

El calcio y las fosfoinositidas, conforman otro grupo de segundos mensajeros. Este sistema implica la estimulación de la hidrólisis de fosfoinositida.

Y la activación de esta vía se lleva a cabo por hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento. Y se llevan a cabo los pasos siguientes:

Todo comienza con la estimulación de una enzima de membrana, la fosfolipasa C (PLC), que separa un fosfolípido de la membrana plasmática, el 4-5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) en dos segundos mensajeros, que son el diacilglicerol (DAG) y el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3 o $InsP_3$).

El diacilglicerol se limita a la membrana, y activa una proteína cinasa C sensible a los fosfolípidos y al calcio

El IP_3 es hidrosoluble y difunde por el citoplasma para iniciar la liberación de Ca^{+} mediante su unión con los conductos de calcio activados por ligando en las membranas limitantes en las vesículas de almacenamiento.

La concentración alta de calcio promueve su unión con la calmodulina que regula actividad de enzimas.

El IP_3 desactiva con la fosforilación. El Diacilglicerol se fosforila para producir ácido fosfatídico que se convierte de nueva cuenta en fosfolípidos o por desacilación produce ácido araquidónico.

El calcio se extrae mediante bombas de calcio

Diapositiva 58

En la imagen se muestra la acción de segundos mensajeros

Una señal extracelular puede activar una fosfolipasa C, la cual convierte al fosfatidilinositol bifosfato (un fosfolípido de membrana) en diacilglicerol e inositol trifosfato.

Diapositiva 59

El cGMP tiene funciones establecidas de señalización sólo en unos cuantos tipos celulares como son la mucosa intestinal y el músculo liso vascular, el mecanismo de transducción basado en cGMP se parece mucho al mecanismo de señalización

mediado por cAMP. Los ligandos detectados por receptores en la superficie celular estimulan a la ciclase de guanilato para producir cGMP y este estimula una proteína quinasa dependiente de cGMP, las acciones de cGMP en estas células terminan por degradación enzimática del nucleótido cíclico y por desfosforilación de los sustratos de la quinasa.

El aumento en la concentración de cGMP induce relajación del músculo liso vascular por un mecanismo mediado por quinasa que produce desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina

En estas células de músculo liso, la síntesis de cGMP puede incrementarse por dos mecanismos de señalización transmembrana que emplean dos ciclasas de guanilato distintas:

1. El péptido auricular natriurético, una hormona peptídica sanguínea, estimula un receptor transmembrana al unirse en su dominio extracelular e induce la actividad de la ciclase de guanilato.
2. El otro mecanismo media las respuestas al óxido nítrico, que se genera en las células endoteliales vasculares como respuesta a los agentes vasodilatadores naturales como la acetilcolina y la histamina

Algunos fármacos vasodilatadores útiles, como la nitroglicerina y el nitroprusiato sódico empleados en el tratamiento de la isquemia cardíaca y la hipertensión aguda, actúan mediante la generación o simulación del óxido nítrico.

Otros fármacos como el sildenafil producen vasodilatación mediante la inhibición de fosfodiesterasas específicas, lo que interfiere con la degradación metabólica de cGMP.

Diapositiva 60

Los sistemas de señalización incluyen en su mayoría fosforilación reversible, donde realiza dos funciones principales.

1. Amplificación. La unión del grupo fosforilo a un residuo serina, treonina, o tirosina amplifica mucho la señal reguladora inicial.
2. Regulación Flexible. Las especificidades del sustrato de las quinasas de proteína reguladas por segundos mensajeros representan puntos de ramificación en las vías de señalización que pueden generarse de manera independiente.

Diapositiva 61

Variación de la capacidad de respuesta farmacológica.

Los individuos pueden tener diferencias considerables en su respuesta a un fármaco. En ciertas ocasiones los individuos presentan una respuesta farmacológica inusual o idiosincrásica, estas se deben a alteraciones genéticas en el metabolismo o bien a mecanismos inmunitarios.

El término de tolerancia hace referencia a la capacidad de respuesta que casi siempre disminuye como consecuencia de la administración continua del fármaco.

Diapositiva 62

Variaciones cuantitativas.

- Las más frecuentes y que tienen mayor importancia clínica son:
- Hiporreactivo o hiperreactivo. Se presentan cuando la intensidad del efecto de una dosis está aumentada o disminuida, en comparación al resto de los individuos.
- Hipersensibilidad. Se refiere a respuestas alérgicas o inmunitarias a los fármacos.
- Taquifilaxia. La disminución de la capacidad de respuesta que ocurre con rapidez, luego de administrar un fármaco.

Diapositiva 63

De manera general hay mecanismos que contribuyen en gran parte en las variaciones en la respuesta farmacológica.

- a. Alteración en la concentración del fármaco que llega al receptor.
- b. Variación en la concentración de un ligando endógeno para el receptor.
- c. Alteraciones en el número o la función de los receptores.
- d. Cambios en los componentes de la respuesta distal al receptor.

Diapositiva 64

Referencias bibliográficas.

Diapositiva 65

Muchas Gracias!!