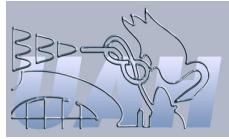
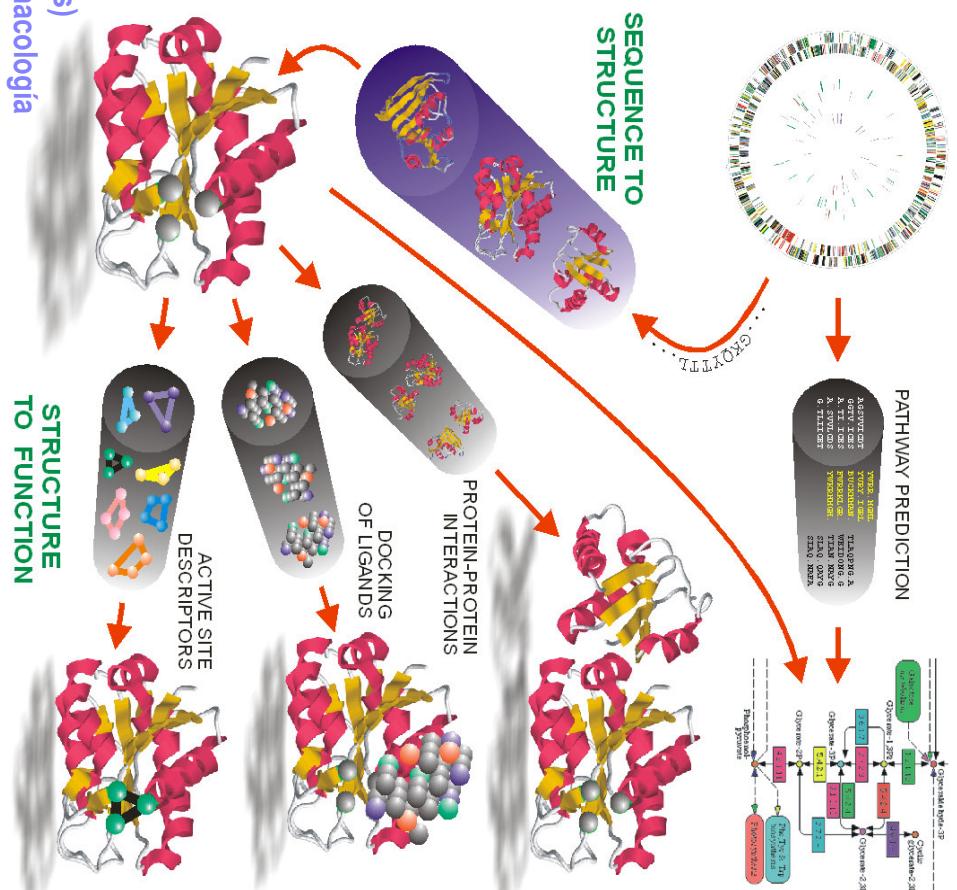


Master Dianas Terapéuticas
en Señalización Celular:
Investigación y Desarrollo

**Receptores
farmacológicos**



Federico Gago
(federico.gago@uah.es)
Departamento de Farmacología



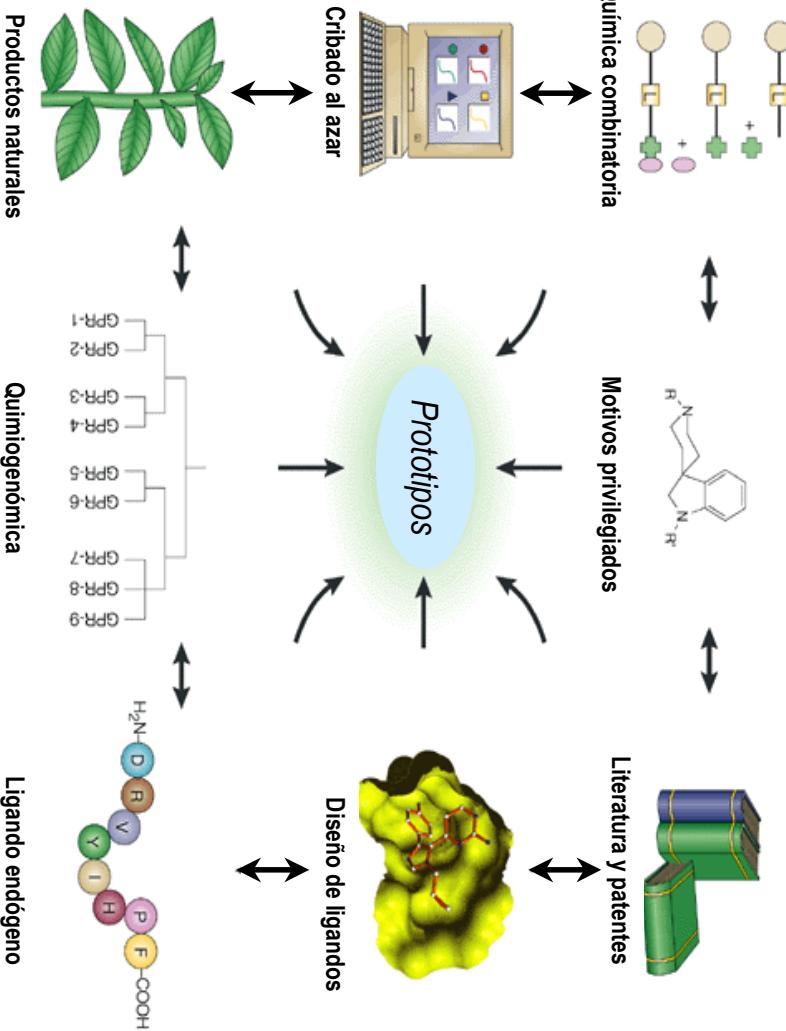
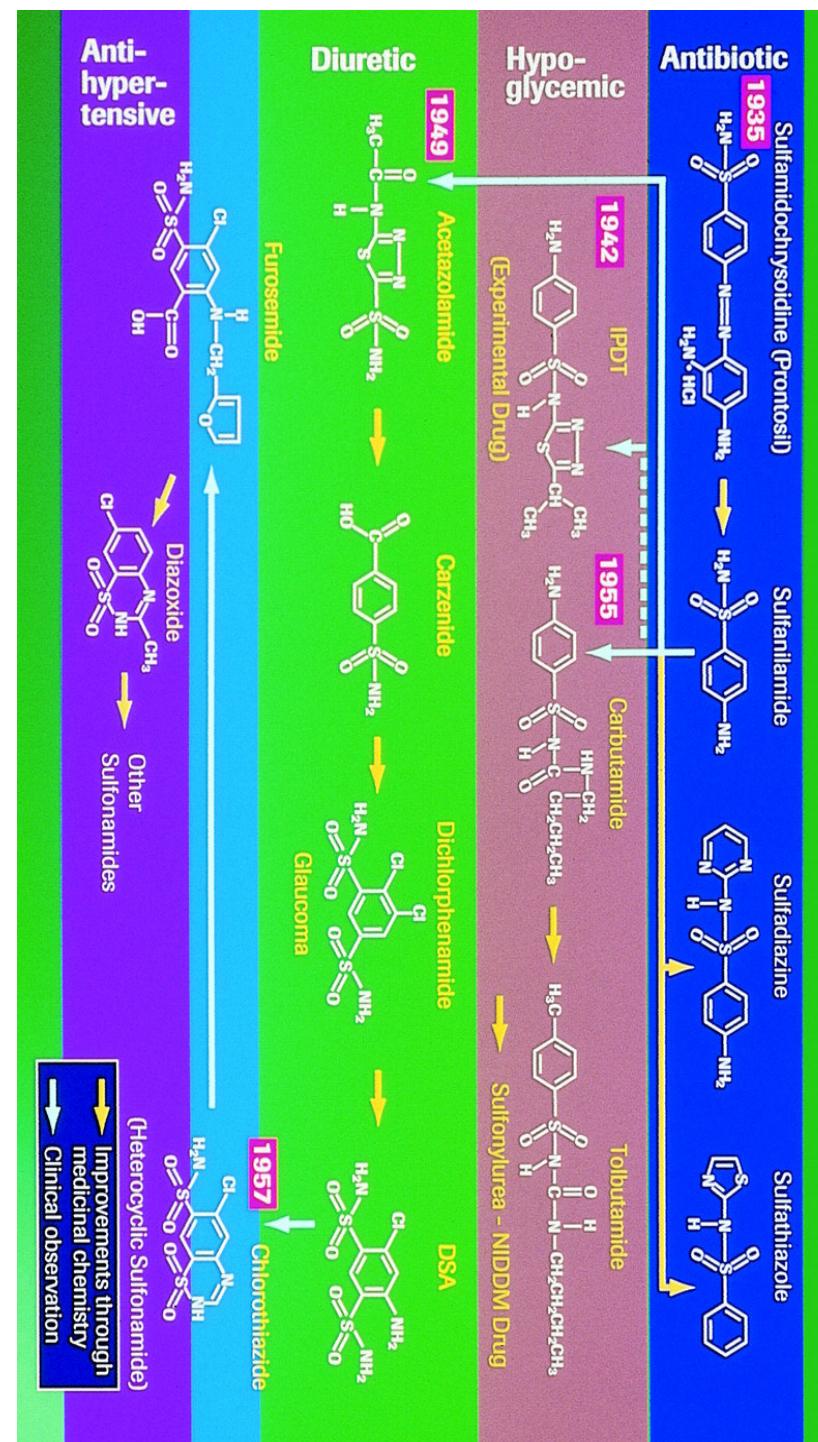
**El descubrimiento de
fármacos hace 100 años**



P. Ehrlich (1909)

"The discoveries of those uncivilized peoples represented the sum of limitless testing of thousands of **natural materials**. By contrast with their selection of medicines by **pure chance**, we have to find first certain compounds, for example some arsenic derivatives, which show at least a low degree of therapeutic effect. Once this is done through more or less laborious tests, the purely **empirical screening** is replaced by preparing **chemical variations**, homologs and other derivatives whose efficacy has to be tested. But even at best chemical drugs are not **magic bullets**, and will not always hit only the center of the **target**, that is the disease-causing organisms. Moreover, nothing is as simple as to ascertain the lethal or the maximal **well-tolerated dose**, and the curative dose in a given animal species. In humans the determination of dosages is infinitely more difficult as one has to start with low doses and increase them gradually until they become therapeutically active. This is further aggravated by the occurrence of **congenital or acquired idiosyncrasies** from most medicines... and it cannot justly be demanded that a decision be made within a few months as to the merits or demerits of such new agents."

Sulfonilamidas como agentes terapéuticos



JERARQUIZACIÓN DEL PROCESO TERAPÉUTICO

Nivel del efecto

Efectos clínicos

Mejoría del paciente; enfermedad tratada
o prevenida

Resultado

Fisiología del órgano

Respuesta fisiológica del órgano



Fisiología celular y tisular

Manipulación de la función fisiológica



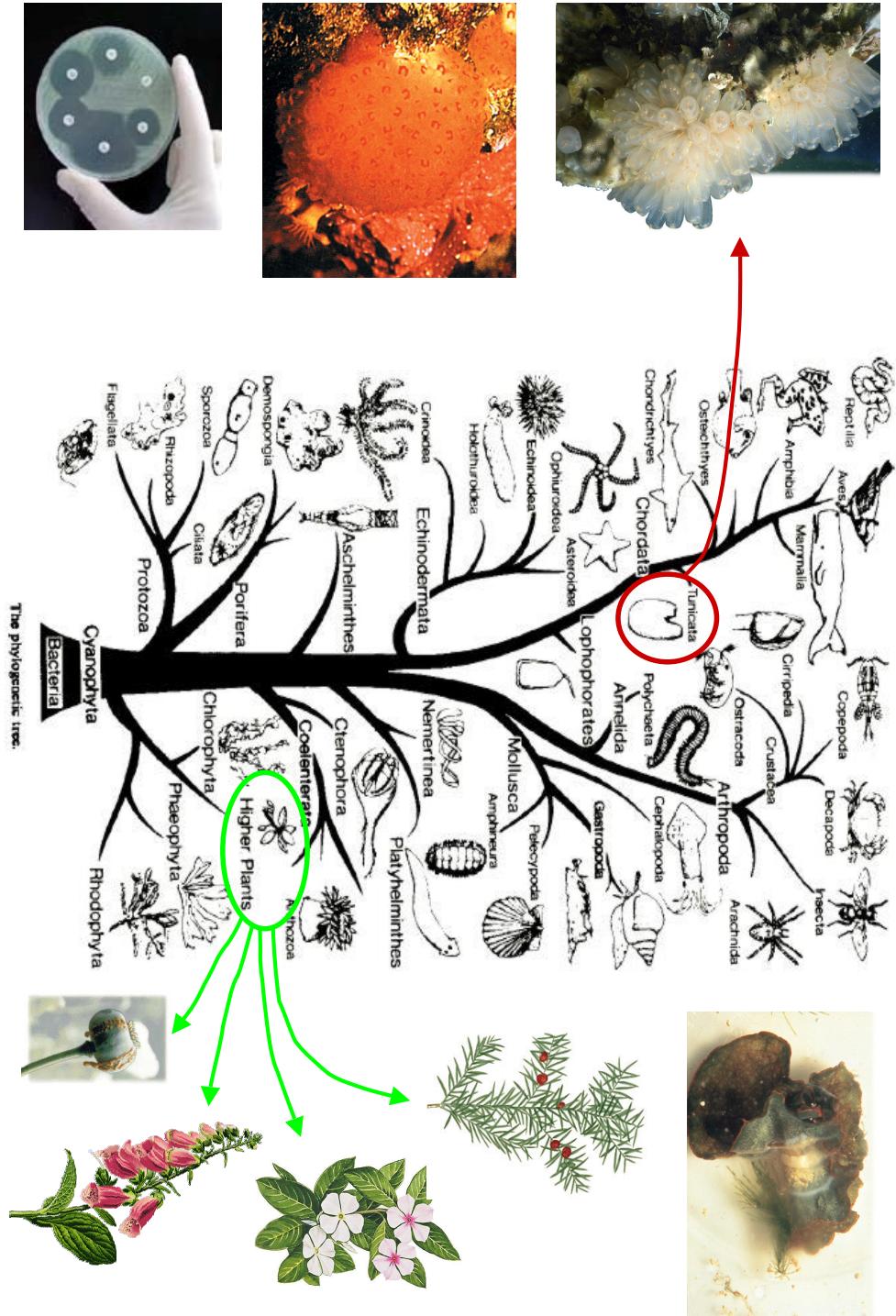
Farmacología celular y tisular

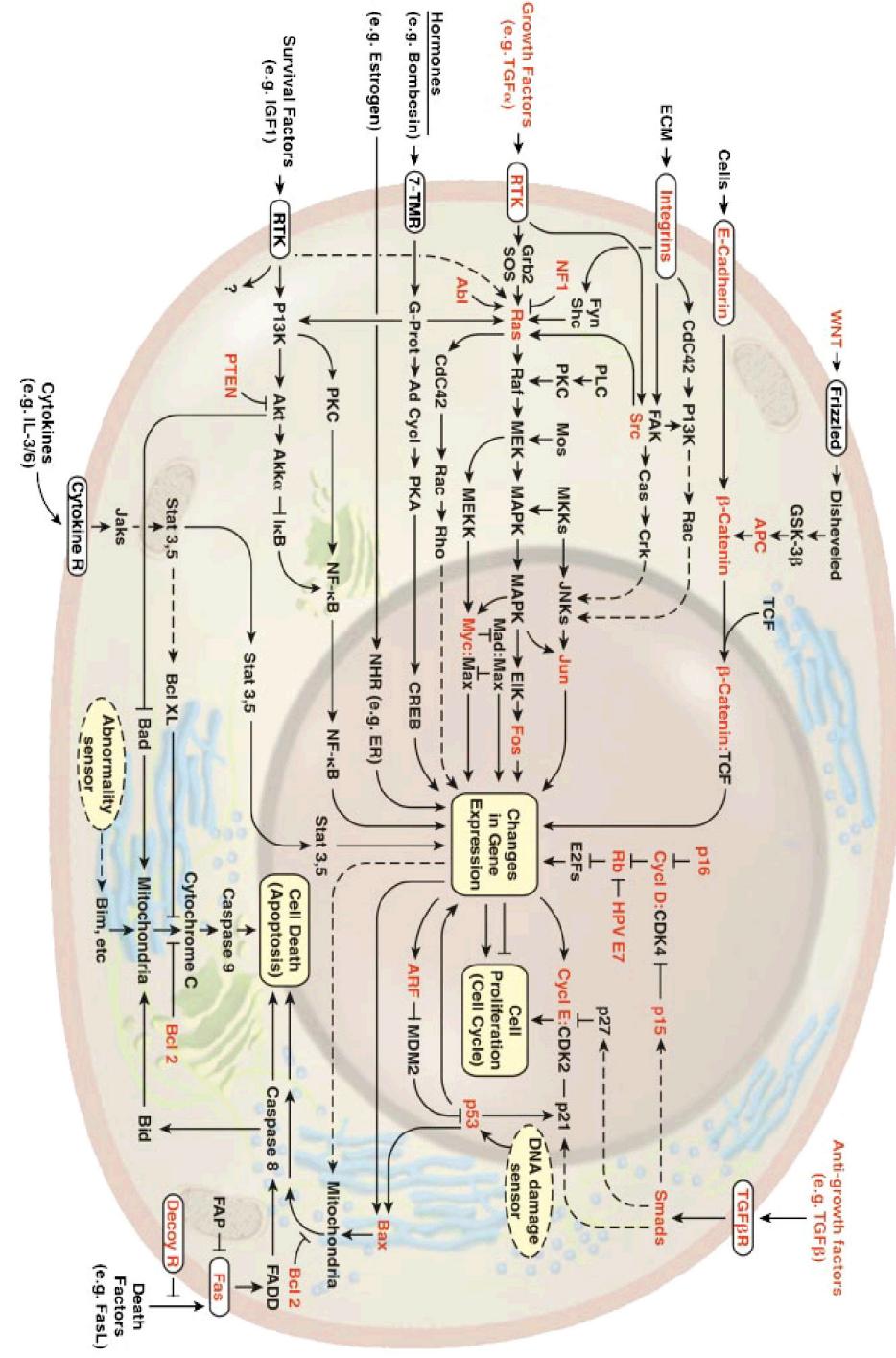
Manipulación de la función bioquímica



Farmacología molecular

Interacción fármaco-receptor





Principios del siglo XX: estudio de las acciones de agonistas y antagonistas colinérgicos y adrenérgicos sobre diversos órganos diana.

J. N. Langley: glándula salival del gato y pilocarpina, etc

H. H. Dale: alcaloides del cornezuelo del centeno, etc

1920-1970: Desarrollo de las teorías clásicas de la acción de receptores basadas en la aplicación de la ley de acción de masas a datos obtenidos sobre preparaciones fisiológicas intactas.

A. J. Clark, Ariëns, Stephenson, Black, Furchtgott, etc

1960-1970: Fusión entre la bioquímica y la farmacología de receptores.

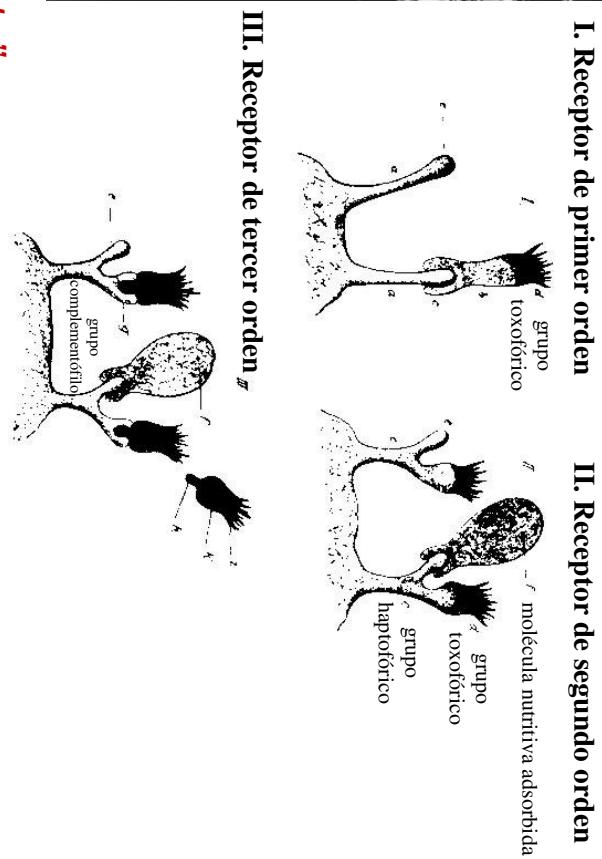
E. Sutherland: AMP cíclico como segundo mensajero

Rodbell y Gilman: regulación de la actividad de la adenilil ciclasa por nucleótidos de guanina.

TRES características de las acciones de los fármacos indican que son concentrados por las células sobre pequeñas áreas específicas conocidas como **RECEPTORES**:

- ✓ la alta dilución (a menudo 10^{-9} M) a la que mantienen su potencia disoluciones de muchos fármacos,

- ✓ la alta especificidad química de los fármacos, que es tan discriminante que incluso los isómeros d- y L- de una misma sustancia pueden tener acciones farmacológicas diferentes, y
- ✓ la alta selectividad biológica de los fármacos (selectividad), e.g. la adrenalina tiene un potente efecto sobre el músculo cardíaco pero muy escaso sobre el músculo estriado.



"Corpora non agunt nisi fixata"

Paul Ehrlich

"Address in Pathology on Chemotherapeutics:
Scientific Principles, Methods, and Results"
Lancet II, 445 (1913)

Técnicas que han contribuido a convertir el concepto "nebuloso" inicial de *RECEPTOR farmacológico* en entidades moleculares discretas que pueden ser ensayadas y manipuladas para conseguir un beneficio terapéutico (*orden cronológico*):

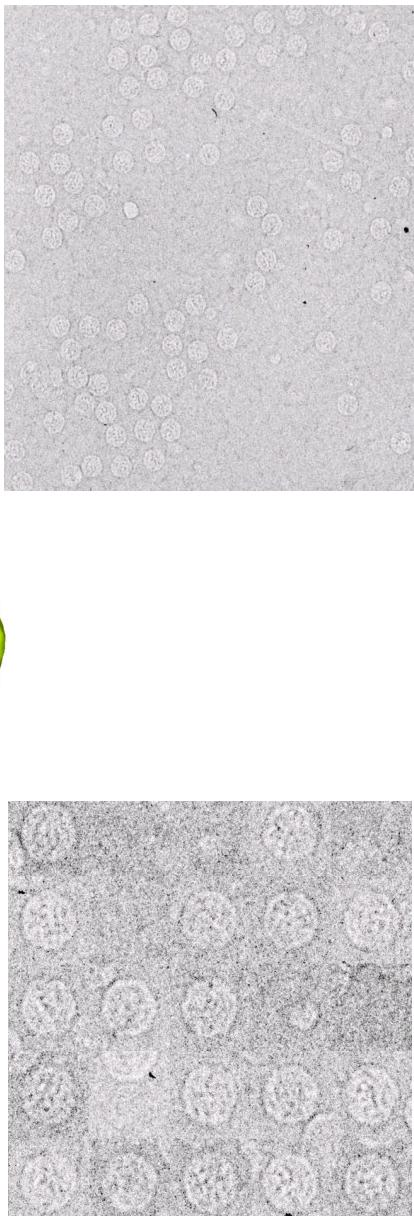
- ✓ Fijación de radioligandos
- ✓ Etiquetado de fotoafinidad

✓ Solubilización y purificación (cromatografía de afinidad)

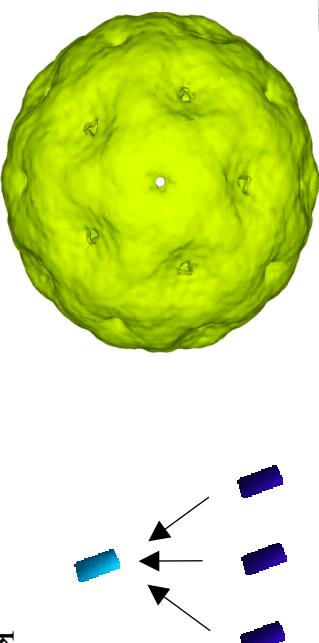
- ✓ Reconstitución de sistemas receptoriales funcionales completos a partir de los componentes individuales purificados
- ✓ Clonado y secuenciación de los receptores
- ✓ Mutagénesis dirigida y receptores quiméricos
- ✓ Criomicroscopía electrónica y difracción de rayos X (rodopsina, etc)

Criomicroscopía Electrónica

Reconstrucción de imágenes de partículas únicas

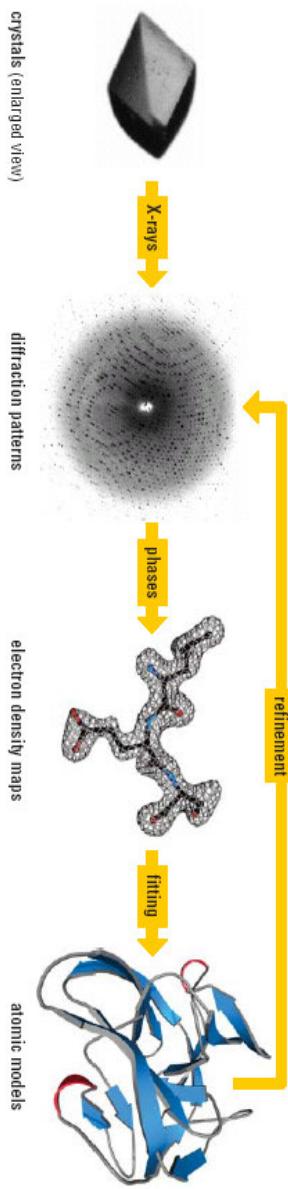


Bacteriófago MS2

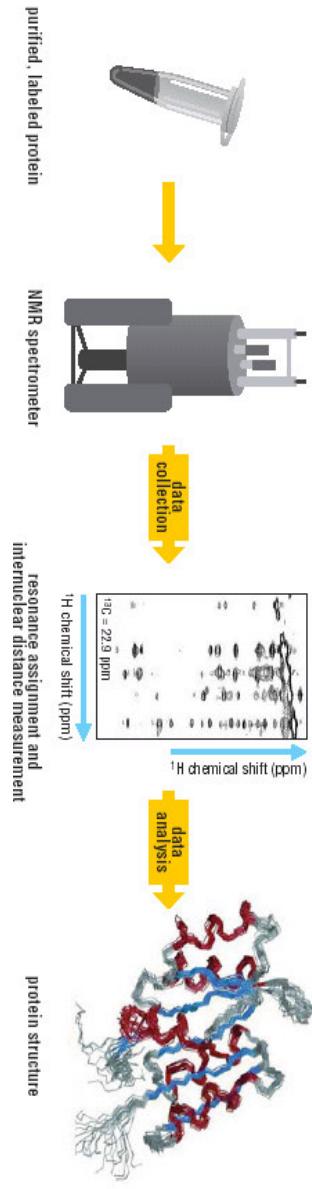


Koning et al. (2003)

Determinación de Estructuras 3D por Cristalografía de Rayos-X



y Espectroscopía de RMN



POSIBLES DIANAS PARA LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA

	TIPO DE DIANA	DESCRIPCIÓN	MECANISMO EFECTOR	EJEMPLOS
1. Enzimas	Proteínas solubles o unidas a membranas con actividad catalítica	Inhibición enzimática o falsos sustratos	Anhidrasa carbónica, acetilcolinesterasa (ACE), monoaminoxidasa (MAO), ciclooxygenasa (COX), enzima convertidora de angiotensina (ECA), HMG-CoA reduktasa, fosfodiesterasas (PDE), kinasas...	
2. Receptores de membrana	Receptores de muchos neurotransmisores y hormonas que funcionan acoplados a proteínas G (unen nucleótidos de guanina)	Regulación de la producción de segundos mensajeros difusibles (adenililciclasa, fosfolipasa C...) o modulación de canales iónicos.	Adrenoceptores, receptores muscarínicos de acetilcolina, rodopsina, etc	
2.1. 7 TM: metabotrópicos	G _s : ↑ AMPc; G _{l/o} : ↓ AMPc, ↑ K ⁺ ; ↓ Ca ²⁺ ; G _{q/11} : IP ₃ /DG		ciclooxygenasa (COX), enzima convertidora de angiotensina (ECA), HMG-CoA reduktasa, fosfodiesterasas (PDE), kinasas...	
2.2. 4TM x 5 oligómeros: ionotrópicos	Canal iónico intrínseco al receptor	Apertura y cierre del canal	Receptor nicotínico de acetilcolina, receptor A de GABA y 5HT-3 de serotonina, receptores de glicina, glutamato, ATP, etc	
2.3. 1 TM	Actividad tirosina-quinasa, bien intrínseca o mediada por reclutamiento y activación de quininas citoplasmáticas	Dimerización y activación de la fosforilación; autofosforilación sobre residuos de tirosina. Efectos a largo plazo sobre base nuclear.	Receptores de rianodina (intracelular) Receptores de insulina, factores de crecimiento, péptidos natriuréticos, prolactina, citocinas, etc	

POSIBLES DIANAS PARA LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA (cont.)

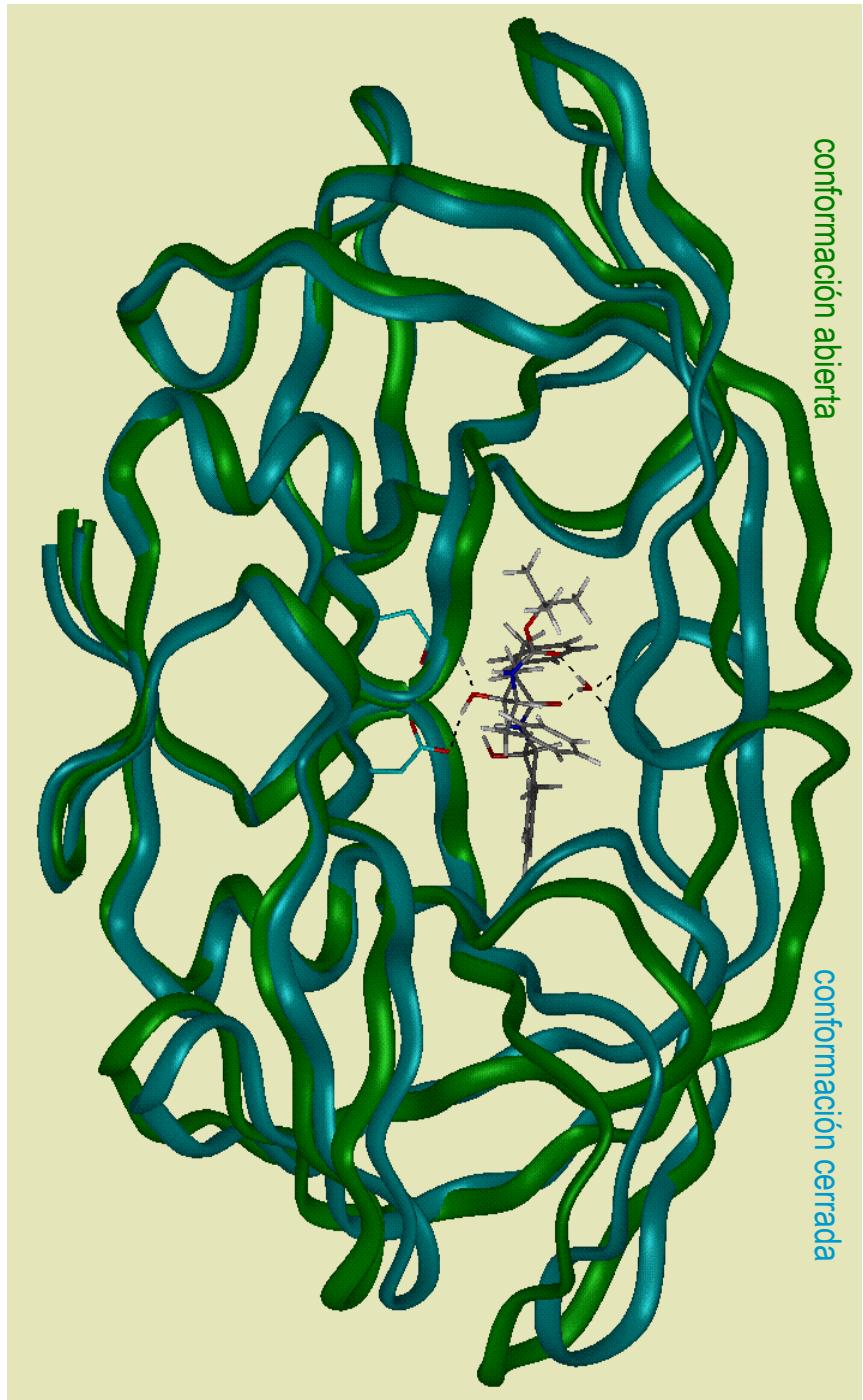
TIPO DE DIANA

DESCRIPCIÓN

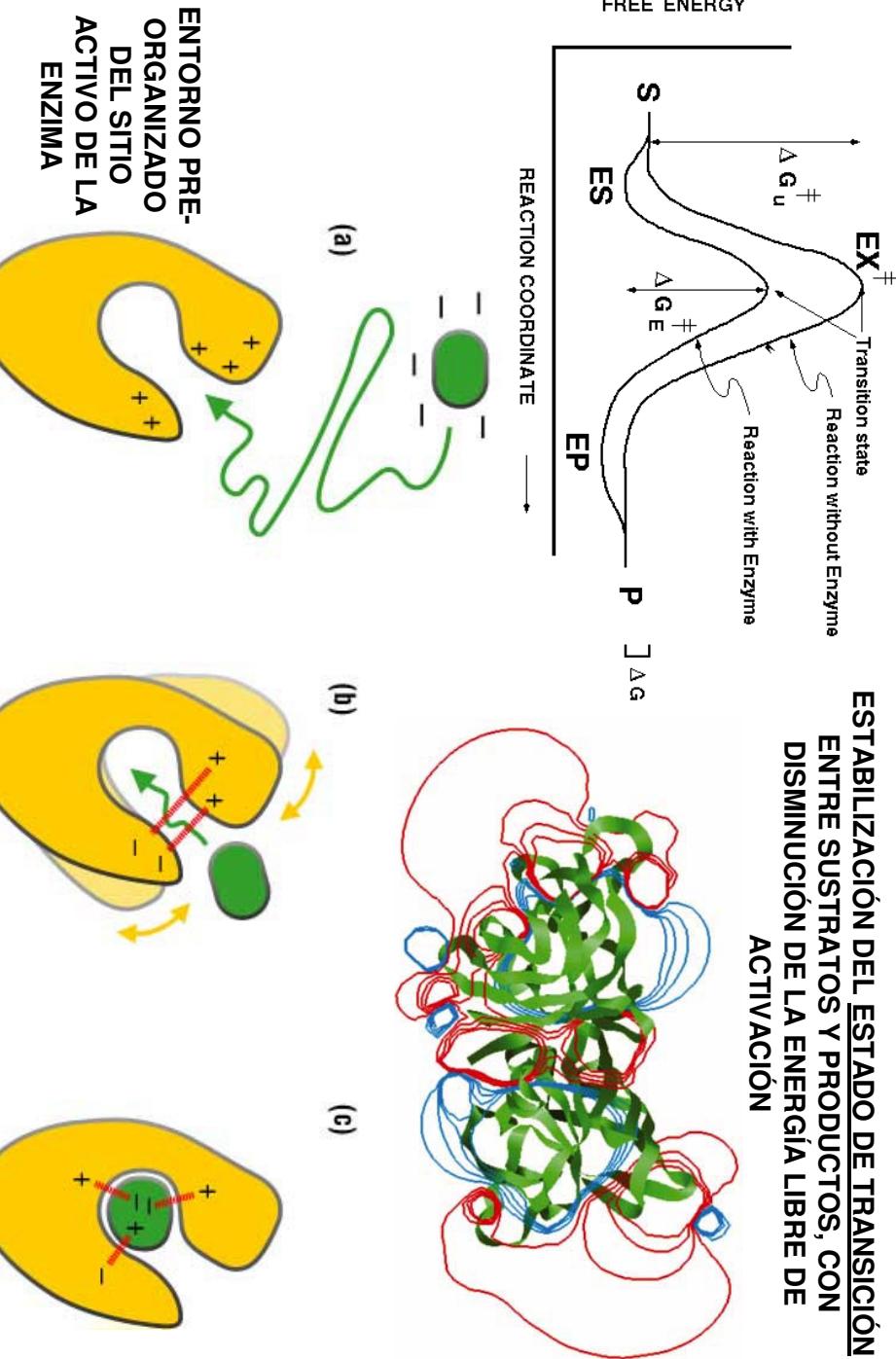
MECANISMO EFECTOR

EJEMPLOS

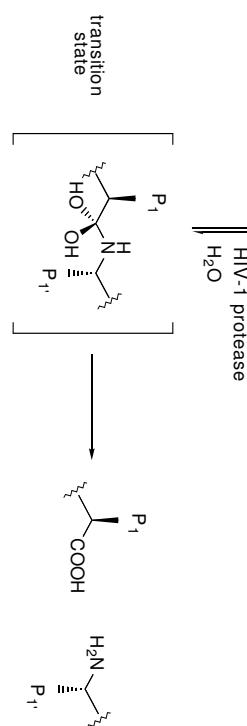
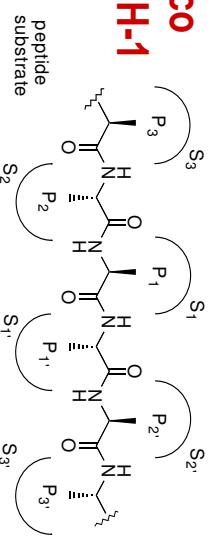
TIPO DE DIANA	DESCRIPCIÓN	MECANISMO EFECTOR	EJEMPLOS
<u>3. Canales iónicos dependientes de voltaje</u>	Canales de iones sodio, potasio y calcio	Bloqueo o activación de canales	Anestésicos locales, sulfonilureas antidiabéticas, antiarrítmicos, "antagonistas del calcio", etc
<u>4. Transportadores (12.TM)</u>	Localización en la membrana plasmática o en vesículas intraneuronales	Bloqueo de la recaptación o facilitación de la liberación de neurotransmisores	Antidepresivos bloqueadores de la recaptación de serotonina, cocaína, anfetamina, reserpina, etc
<u>5. Receptores nucleares</u>	Proteínas citoplasmáticas (factores de transcripción operados por ligando)	La unión del receptor a elementos de respuesta a hormonas (HRE) en el ADN regula la transcripción de genes.	Receptores de hormonas esteroideas, hormonas tiroideas, vitamina D y ácido retinoico.
<u>6. Otras proteínas</u>	Diversas funciones celulares	Interferencia con su función	Paclitaxel, vincristina, etc → Tubulina
<u>Z. ADN</u>	Repositorio de información genética	Unión reversible o modificación covalente	Ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, etc → Immunofilinas Muchos antitumorales y antimicrobianos
<h2>Mecanismos de Acción de los Fármacos: DIANAS</h2>			
<p>1) Enzimas</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores reversibles no-covalentes Inhibidores análogos del estado de transición (e.g. citidina desaminasa) Inhibidores bi-producto <p>$\text{HOOC-CH}_2\text{CH}_2\text{-CH(CH}_2\text{Phe)\COOH}$, enalaprilato</p>			
<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores reversibles covalentes (e.g. Serin-proteasas) <p>$-\text{CHO} + \text{HO-Ser} \rightarrow -\text{CH(OH)-O-Ser}$</p>			
<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores irreversibles covalentes <p>$-\text{CH}_2\text{Cl} + \text{HO-Ser} \rightarrow -\text{CH}_2\text{-O-Ser}$</p> <p>$\text{AAS} + \text{HO-Ser} \rightarrow \text{CH}_3\text{CO-O-Ser} + \text{ácido salicílico}$</p> <p>Penicilinas (acilación de transpeptidasa)</p> <p>Omeprazol (formación disulfuro con H^+/K^+-ATPasa)</p> <p>Inhibidores "suicidas"</p> <p>Eflornitina, α-(CH₂F₂)-ornitiina, como inhibidor ornitiina descarboxilasa</p>			
<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores que no se unen al bolsillo de unión del sustrato, e.g. hirudina⁵⁶⁻⁶⁵ 			



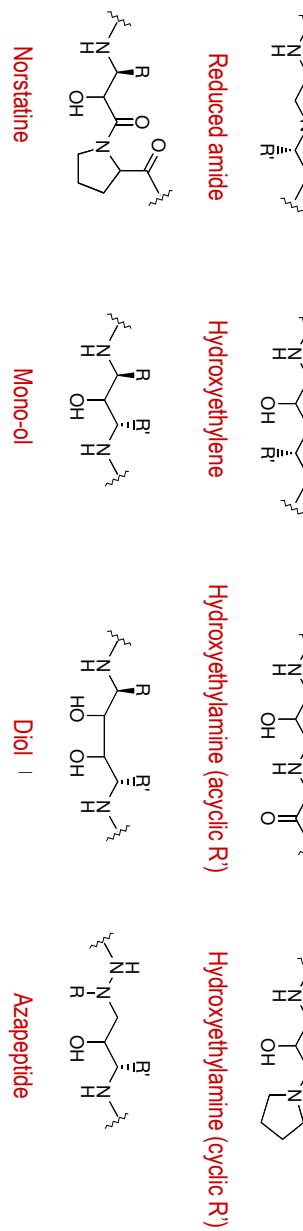
Proteasa del VIH-1



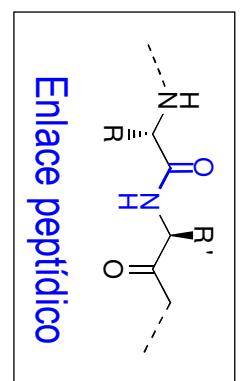
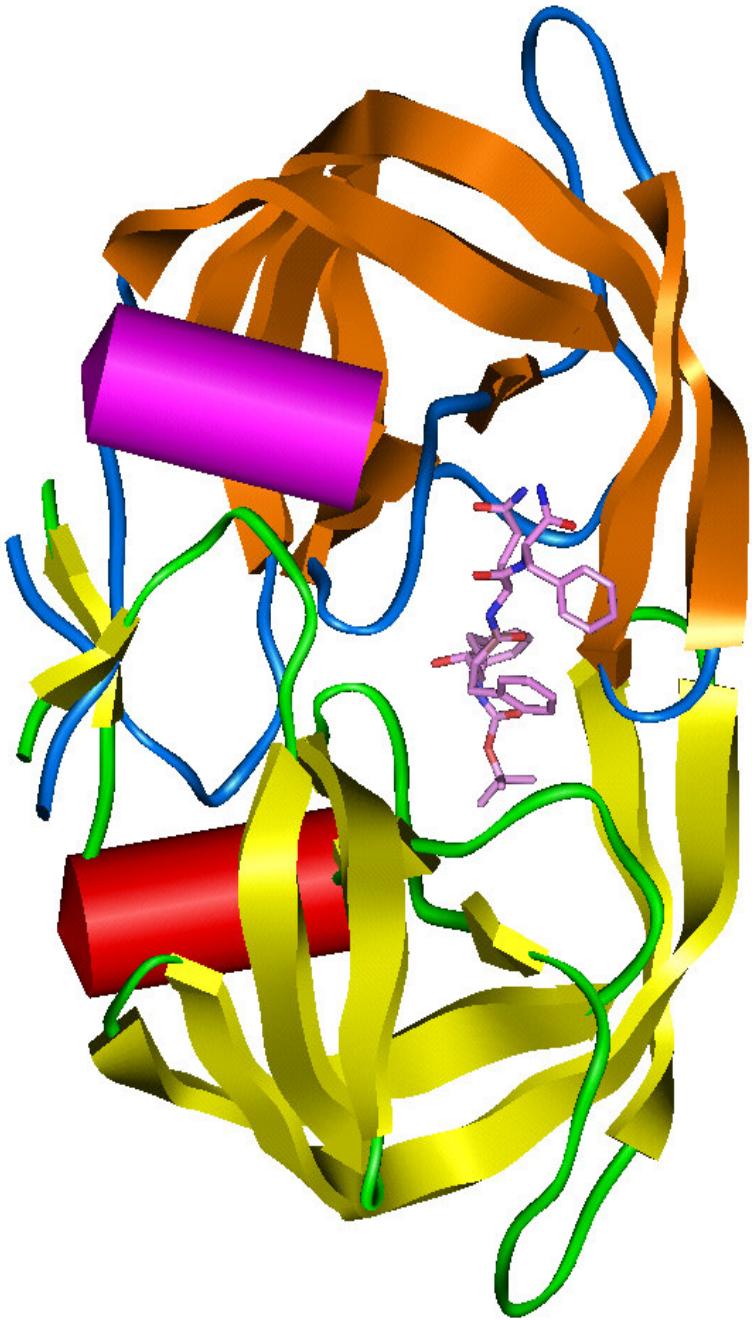
Mecanismo hidrolítico en la proteasa del VIH-1

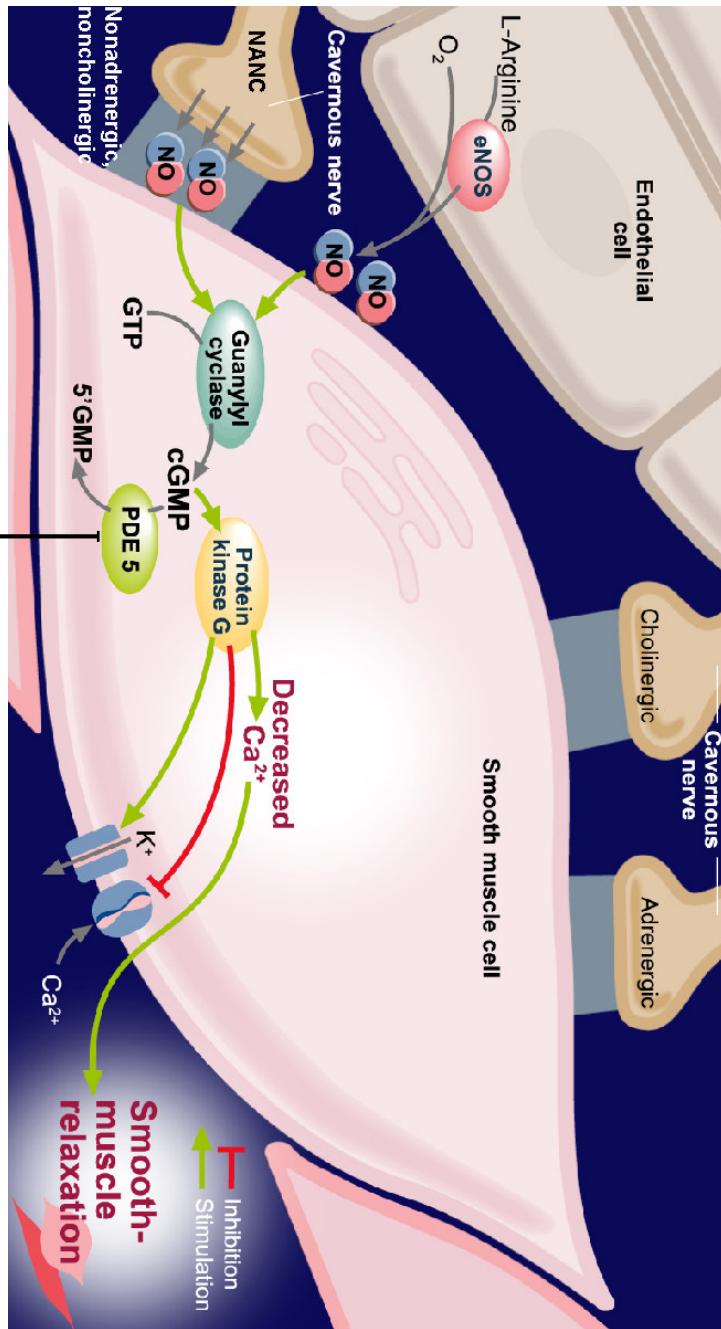


Ejemplos de **isósteros no hidrolizables** del **enlace peptídico** escindido por la proteasa del VIH-1

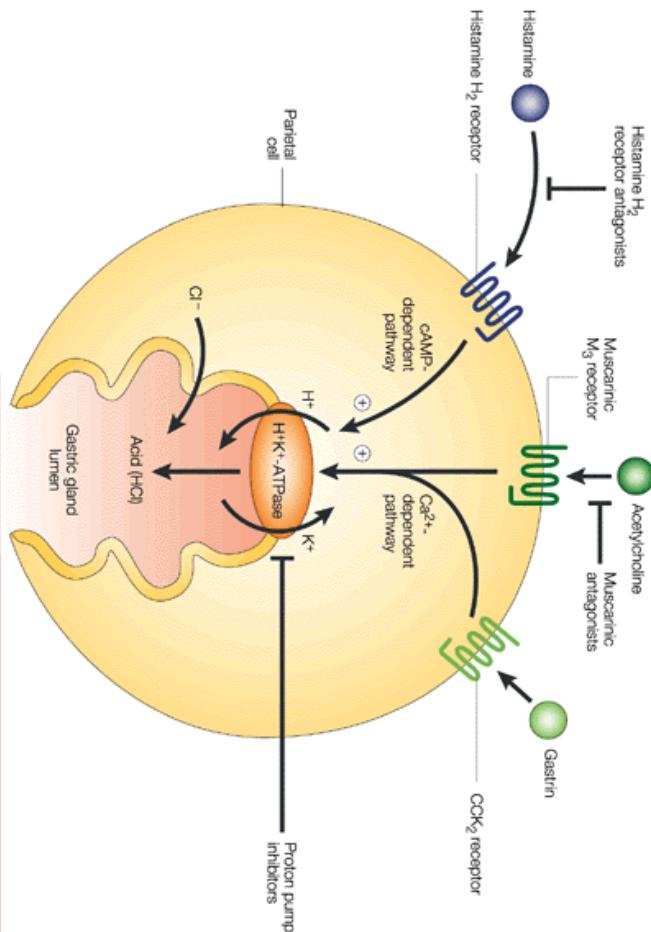
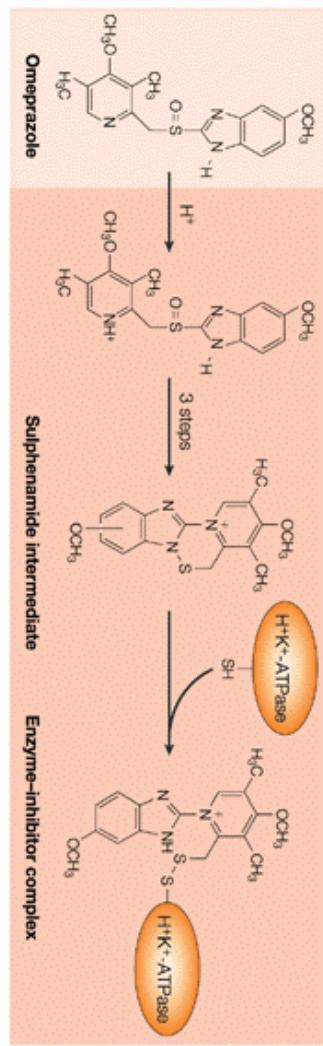


Proteasa del VIH-1 en complejo con el inhibidor QF-34





Mecanismo de erección penil mediado por NO/GMPc:



Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil

Ejemplos de enzimas que son inhibidas por fármacos comercializados

Enzima

Función

Indicaciones de los inhibidores

Aldehído deshidrogenasa	$\text{CH}_3\text{CHO} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH}$	alcoholismo
Dihidrofolato reductasa (DHFR)	$\text{FH}_2 \rightarrow \text{FH}_4$	cáncer, infecciones
Ciclooxigenasa (COX)	síntesis de PGs, TXs...	inflamación, dolor, fiebre
Monoaminoxidasa (MAO)	metabolismo NTs	depresión
DOPA descarboxilasa	metabolismo NTs	Parkinsonismo
Catecol-O-metiltransferasa (COMT)	metabolismo NTs	Parkinsonismo
Peroxidasa tiroidea (tiroperoxidasa)	yoduro \rightarrow tiroglobulina	hipertiroidismo
Yodotironina-5' desyodinasa	$\text{T}_4 \rightarrow \text{T}_3$	glaucoma, epilepsia
Anhidrasa carbónica	$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCOOH}$	coagulación de la sangre
Vitamina K epóxido reductasa	activ. vitamina K 2,3-epóxido	hipertensión
Enzima convertidora (ECA)	sist. renina-angiotensina	hipertensión
Renina	sist. renina-angiotensina	hipercolesterolemia
HMG-CoA-reductasa	biosíntesis colesterol	hiperuricemia
Xantino oxidasa	biosíntesis ácido úrico	cáncer de mama
Aromatasa	síntesis de estradiol	hiperplasia/cáncer próstata
5 α -testosterona reductasa	testosterona \rightarrow dihidrotest.	distunción eréctil
Fosfodiesterasa PDE5	hidrólisis AMPc y GMPC	trombosis, embolia pulmonar
Factor Xa humano	cascada coagulación	cáncer, psoriasis
Timidilato sintetasa	síntesis de ácidos nucleicos	SIDA
Aspartil proteasa VIH	procesado polipéptidos virales	SIDA
Transcriptasa VIH	ARN \rightarrow ADN	SIDA

Ejemplos de otras enzimas contempladas como posibles dianas farmacológicas

Enzima	Función	Patología	Estado de desarrollo
MMP's	matriz celular	inflamación, cáncer	preclínica - fase III
trombina	coagulación	infarto, trombosis	preclínica - fase III
triptasa	fagocitosis	inflamación, asma	preclínica - fase II
elastasa	degradación del	enf. pulmonares,	preclínica - fase I
	tejido conectivo	inflamación, ...	
catepsina B	metabolismo celular	cáncer, inflamación	preclínica
catepsina K	reabsorción hueso	osteoporosis	preclínica
catepsina L	reabsorción hueso	osteoporosis	preclínica
catepsina S	maduración MHC-II	inflamación, asma	preclínica
β,α -secretasa	procesado β -APP	enfermedad Alzheimer	preclínica
calpaínas	proteínas turnover, ...	infarto, Alzheimer	preclínica
caspasas	apoptosis	amplo espectro	preclínica

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs)

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn
Angiotensinógeno

Aspartil-proteasa

Renina

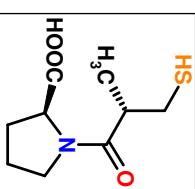
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
Angiotensina I

Proteasa de Zn^{2+}
Enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensina II

escasa actividad biológica

vasoconstrictor
(aumenta la presión sanguínea)

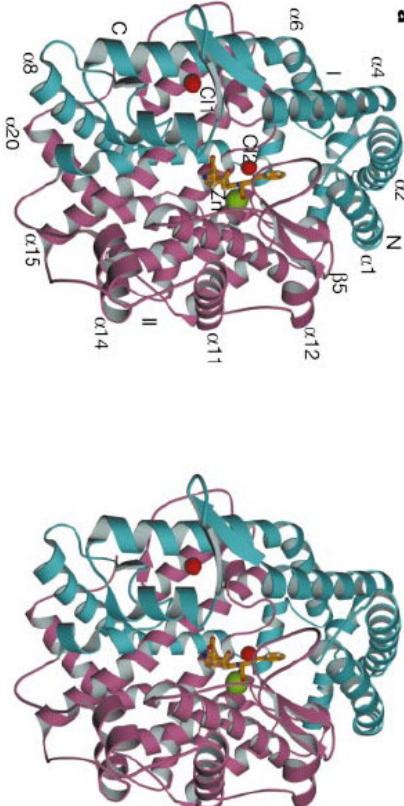


Captopril
(IECA)

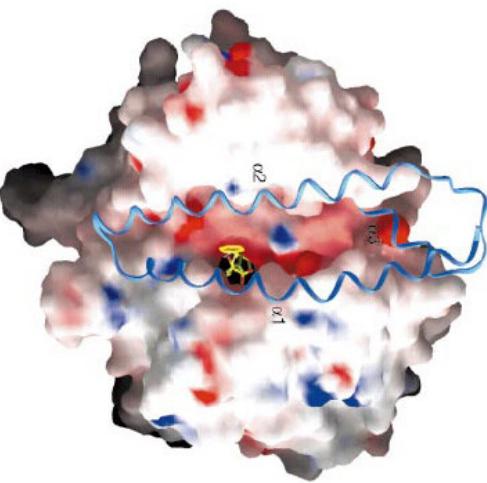
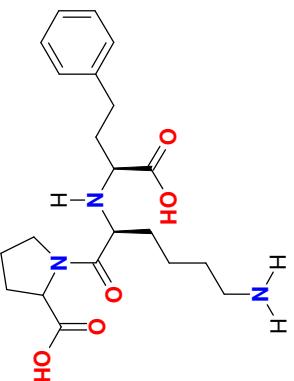
NATURE | VOL 421 | 30 JANUARY 2003 | www.nature.com/nature

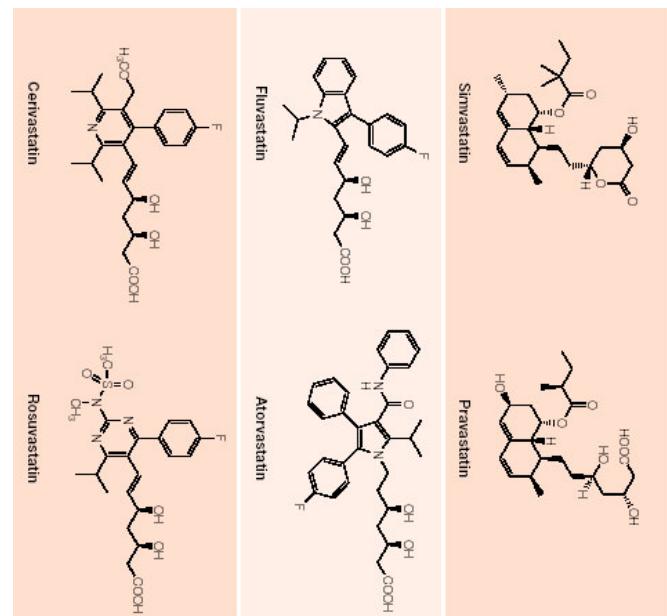
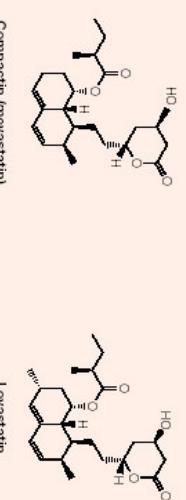
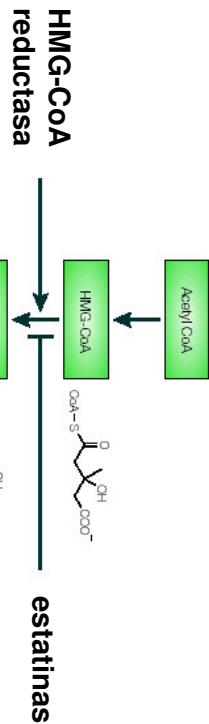
Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex

Ramanathan Natesan*, Sylvia L. U. Schwager†, Edward D. Sturrock† & K. Ravichandran*



Enzima convertidora de angiotensina (ECA) = peptidil dipeptidasa A, (EC 3.4.15.1): dipeptidil carboxipeptidasa de membrana tipo-I, esencial para la regulación de la presión arterial y homeostasis de electrolitos a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona.





NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY | VOLUME 2 | JULY 2003 | 517

A C C O U N T OF THE FOXLOVE, AND A N D

Some of its Medical Uses:

W I T H E R I N G.

PRACTICAL REMARKS ON DROPSY,

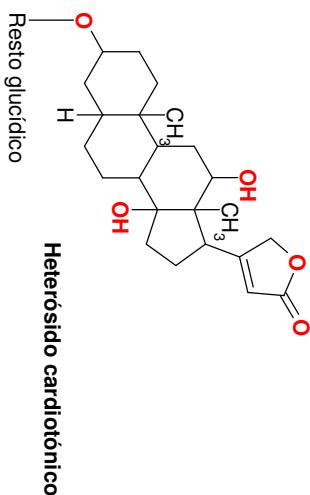
AND OTHER DISEASES.

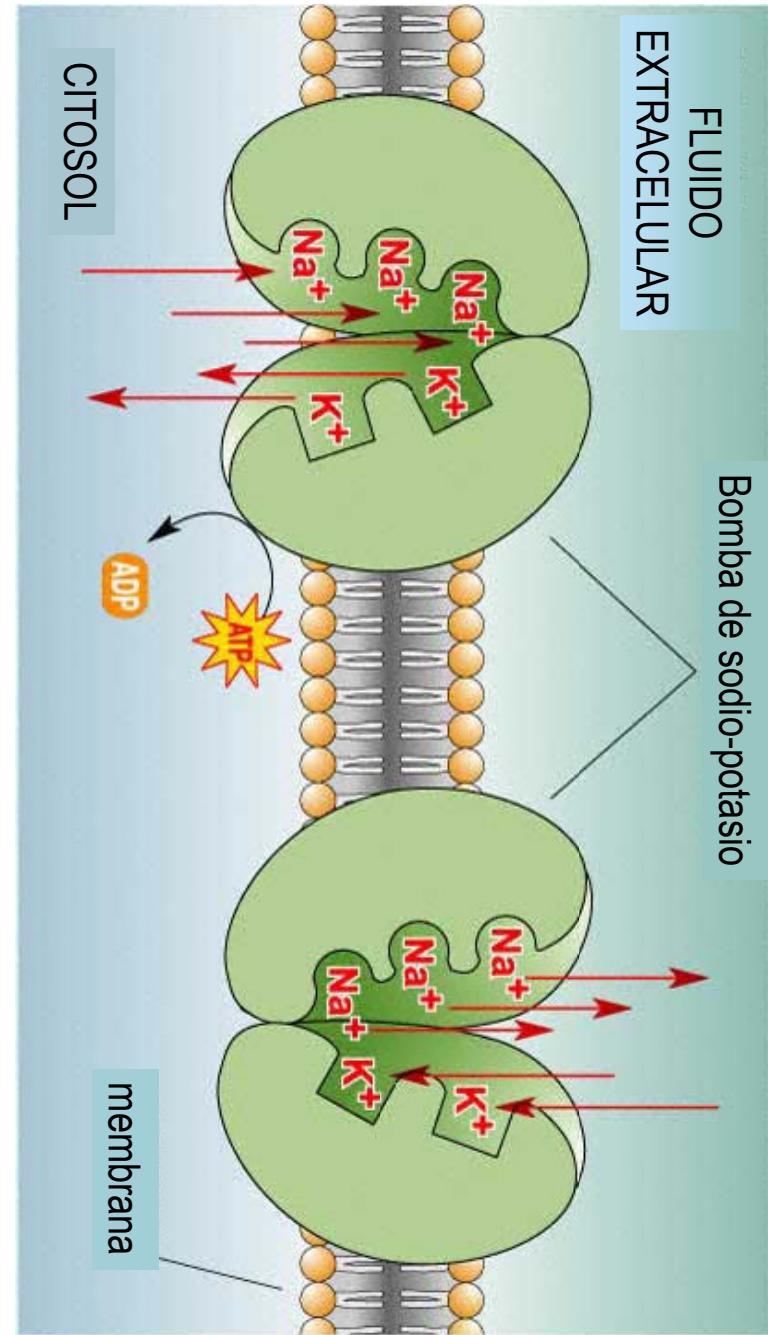


WILLIAM WITHERING, M. D.
Physician to the General Hospital at Birmingham.

— *now published in America.* — H. K. HARRIS.

BIRMINGHAM: PRINTED BY M. SWINNEY;
T. & R. BENTLEY, BIRMINGHAM, 1805.
G. C. J. AND J. ROBINSON, PATERNOSTER-ROW, LONDON:
M. DODGE, 1805.





Mecanismos de Acción de los Fármacos: DIANAS

2) Receptores de hormonas y neurotransmisores

Agonistas: dopamina, adrenalina, morfina, insulina, estradiol...

Antagonistas competitivos: la mayoría de los antag. de neurotransmisores

Antagonistas no-competitivos: la mayoría de los antag. de receptores de péptidos

3) Canales iónicos (difusión pasiva controlada por ligando o por voltaje)

e.g. bloqueantes de calcio, sodio y potasio; activadores de canales de potasio

4) Transportadores (en contra de un gradiente de concentración)

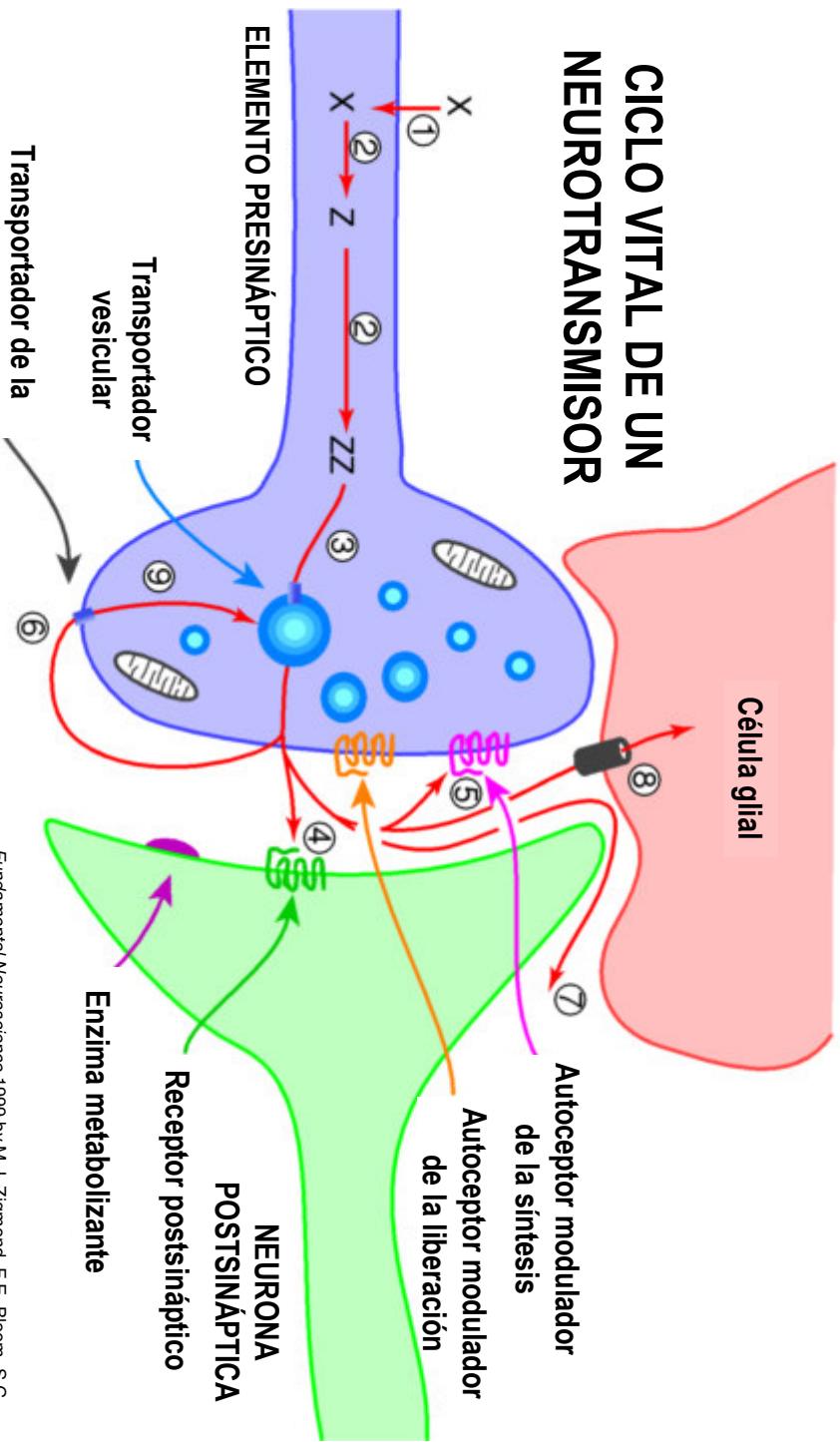
ATPasa Na⁺/K⁺-dep. (glucósidos cardiotónicos), ATPasa H⁺/K⁺-dep. (bomba de protones; omeprazol)

Inhibición de la captación de neurotransmisores (bloqueantes de la captación y la "recaptación"): cocaína, imipramina, fluoxetina...

5) ADN como diana

Agentes alquilantes, intercalantes y reconocedores del "surco menor"; "terminadores" del ADN: aciclovir (activación por TK), AZT...

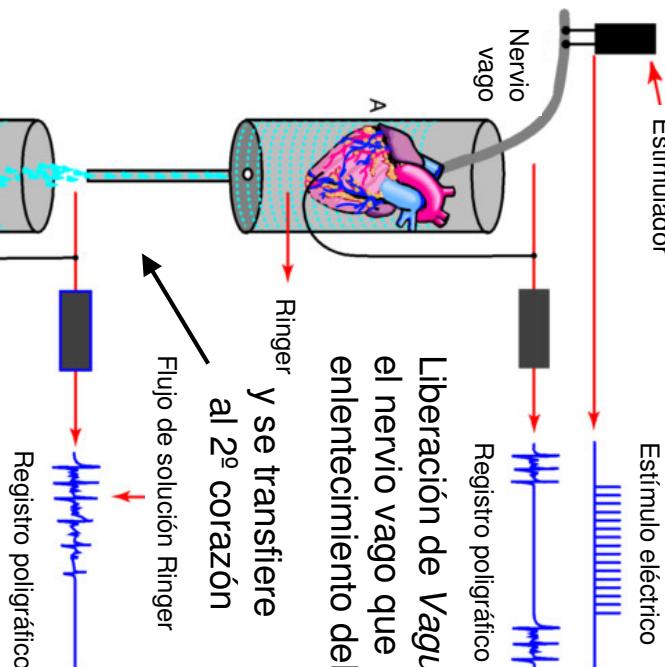
CICLO VITAL DE UN NEUROTRANSMISOR



ELEMENTO PRESINÁPTICO
Transportador vesicular

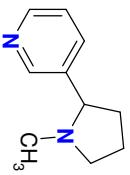
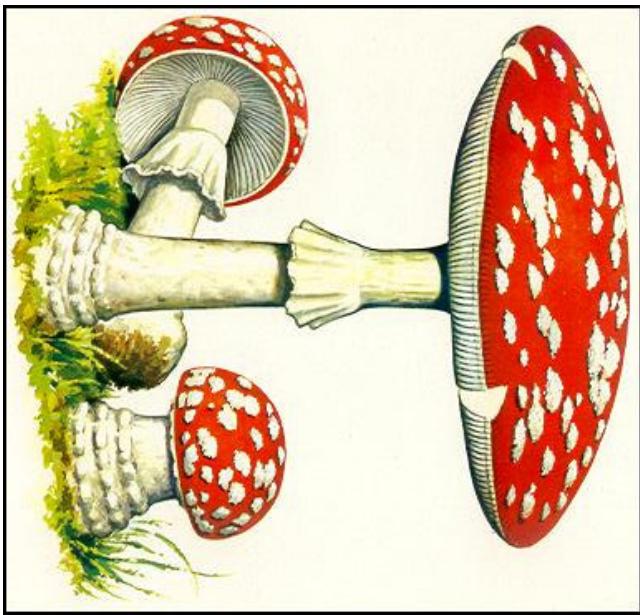
NEURONA POSTSINÁPTICA
Receptor postsináptico
Enzima metabolizante

Fundamental Neuroscience 1999 by M.J. Zigmond, F.E. Bloom, S.C. Landis, J.L. Roberts & L.R. Squire. Academic Press, San Diego CA, USA. ISBN: 0-12-780870-1

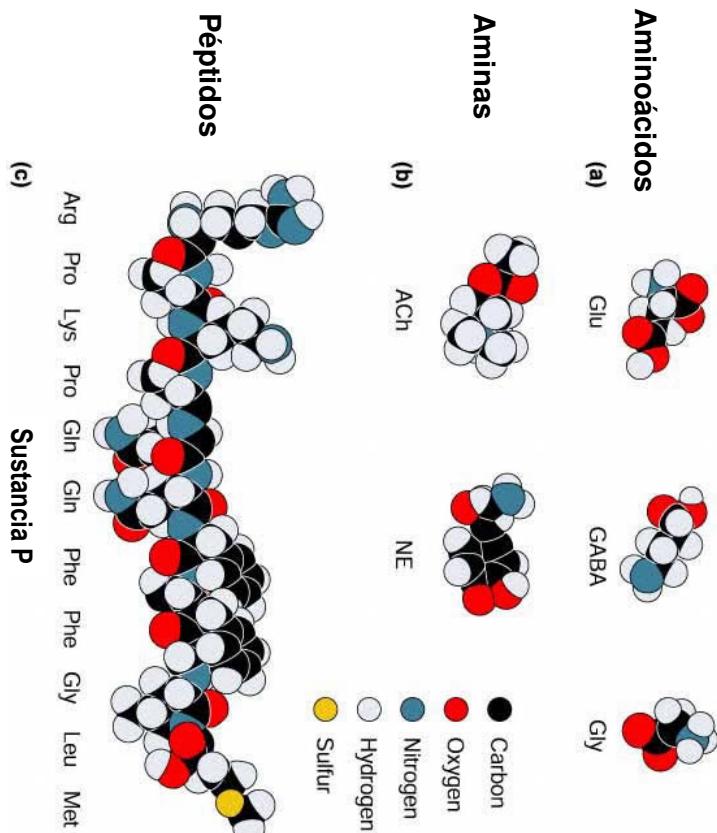


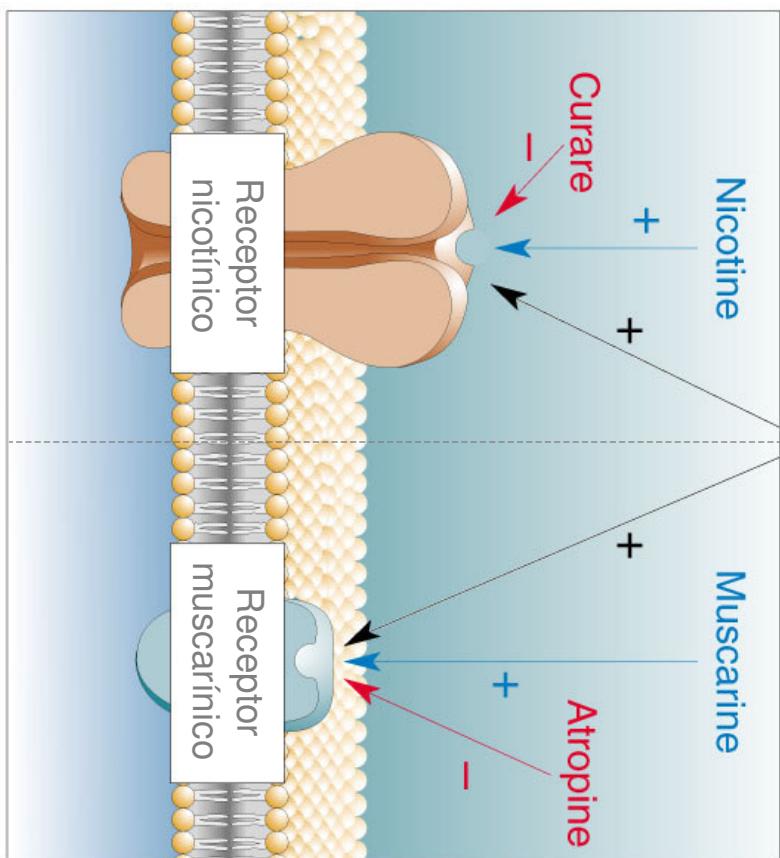
Experimento de Loewi que demuestra el Principio de la Transmisión Química

Ejemplos de Neurotransmisores



Muscarina





Neurofarmacología de la transmisión sináptica colinérgica. A los sitios de los receptores de neurotransmisores pueden unirse el propio neurotransmisor (acetilcolina, ACh), agonistas que lo mimetizan, o antagonistas que bloquen el efecto de los agonistas.

Neurotransmisor:

Agonistas:

Nicotine

Muscarine

ACh

Antagonistas:

Curare

-

+

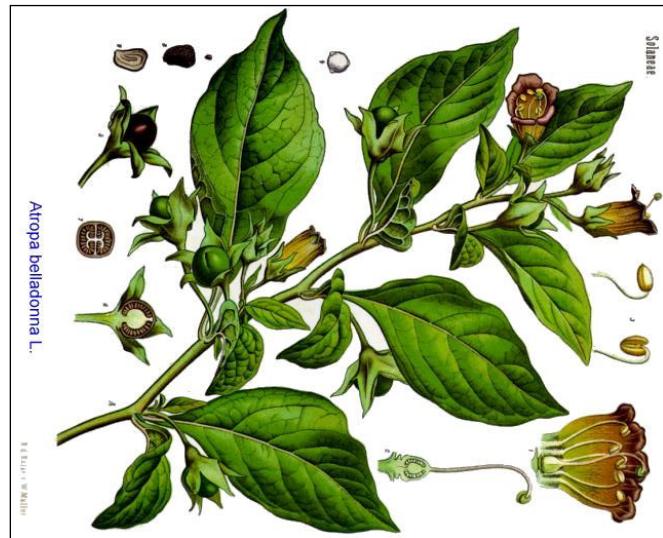
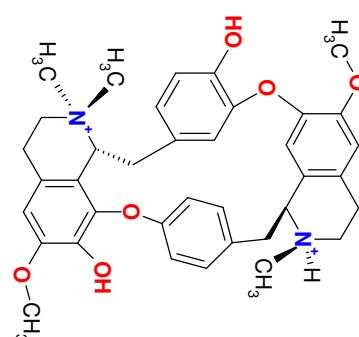
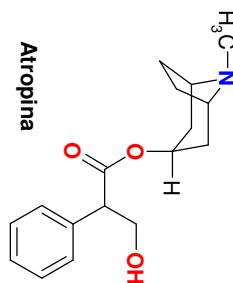
Atropine

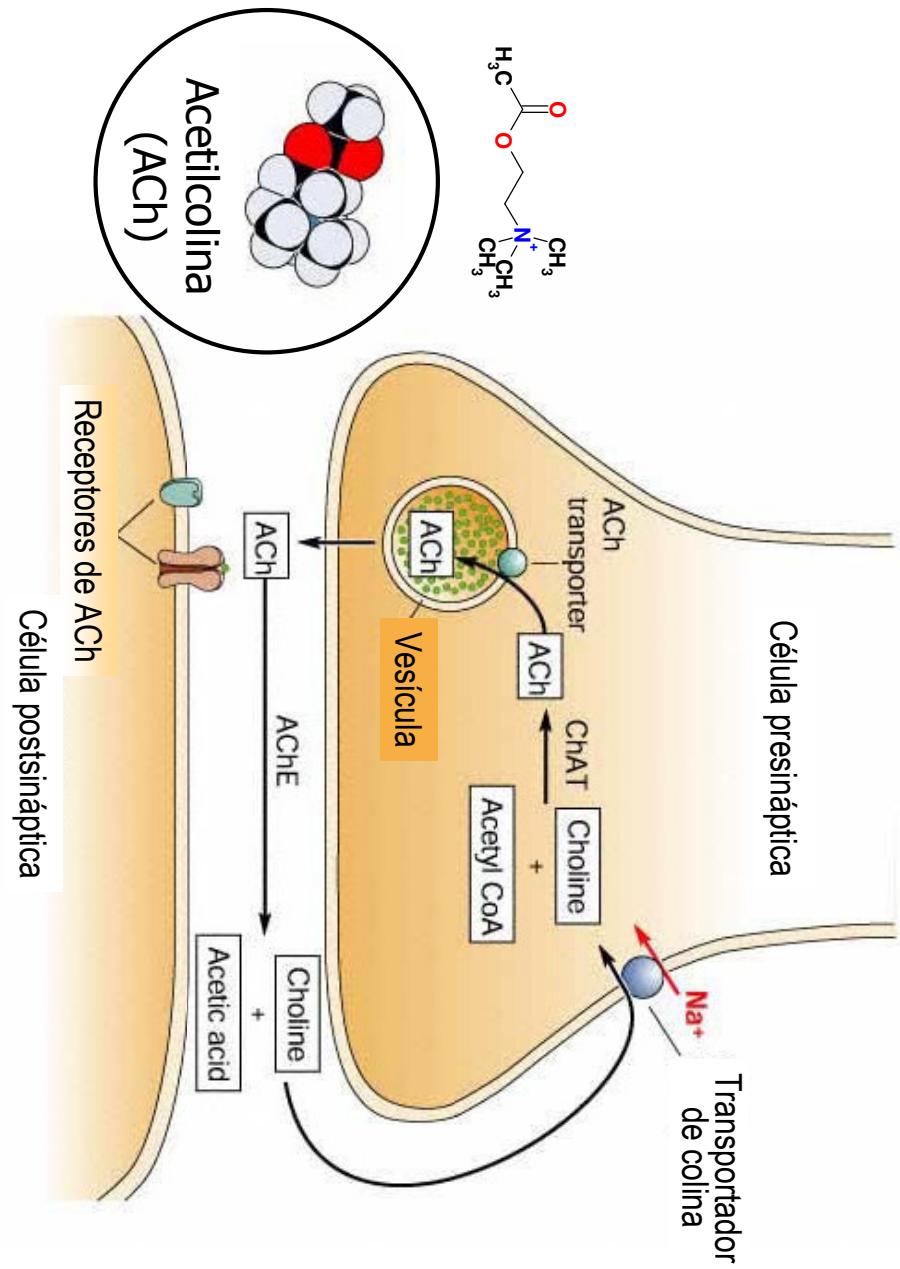
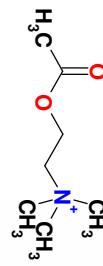
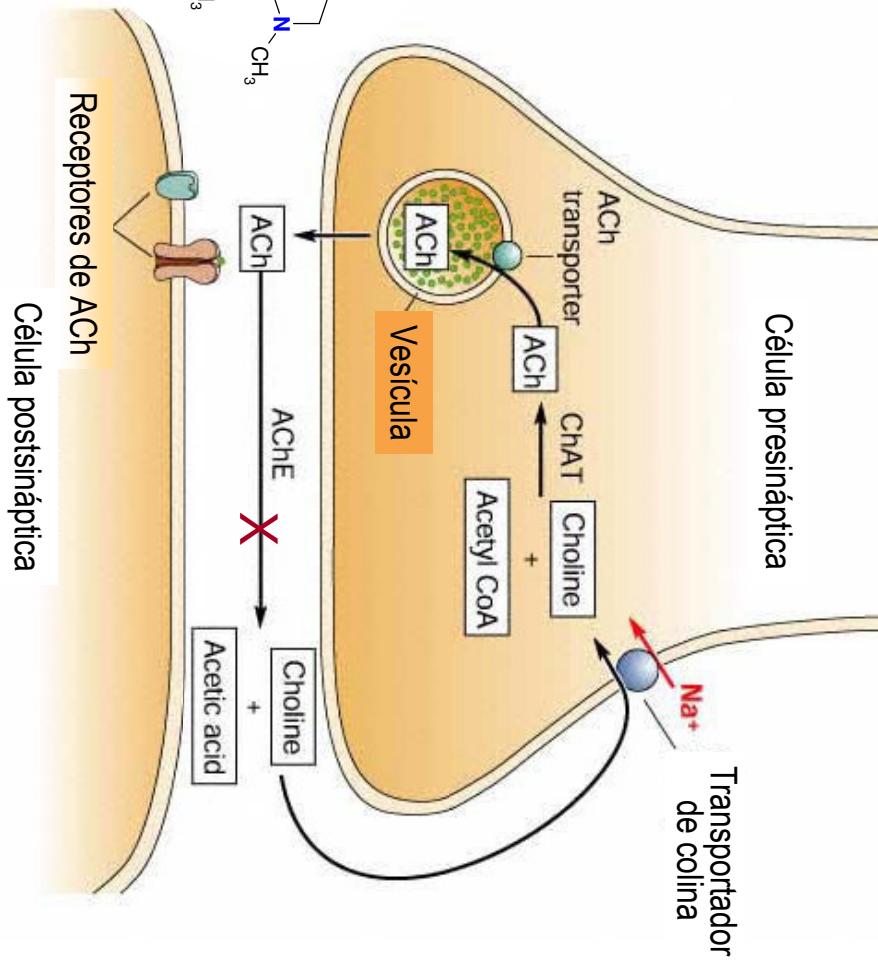
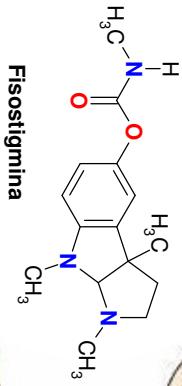
+

Receptores:

Receptor nicotínico

Receptor muscarínico





RECEPTORES METABOTRÓPICOS

CLASE	Glutamato	GABA _B	Dopamina	Adrenalina / Noradr.	Histamina	Serotonina	Purinas	Muscarínicos	Opioides
SUBTIPO	Clase I	GABA _B R1	D1A	α1	H1	5-HT1	Tipo A	M1	μ
			D1B	α2	H2	5-HT2	A1	M2	δ
	mGlu R1	GABA _B R2	D2	β1	H3	5-HT4	A2a	M3	κ
	mGlu R5		D3	β2		5-HT5	A2b	M4	
Clase II	mGlu R2		D4	β3		5-HT6	A3	M5	
	mGlu R3					5-HT7	Tipo P		
Clase III	mGlu R4					P2x			
	mGlu R6					P2y			
	mGlu R7					P2Z			
	mGlu R8					P2t			
						P2u			

RECEPTORES IONOTRÓPICOS

CLASE	AMPA	NMDA	Kainato	GABA _A	Glicina	Nicotínico	Purinas	Serotonina
SUBTIPO	Glu R1	NR1	Glu R5	α ₁₋₇	α1	α ₂₋₉	P _{2x1}	5-HT3
	Glu R2	NR2A	Glu R6	β ₁₋₄	α2	β ₁₋₄	P _{2x2}	
	Glu R3	NR2B	Glu R7	γ ₁₋₄	α3	γ	P _{2x3}	
	Glu R4	NR2C	KA1	δ	α4	δ	P _{2x4}	
	NR2D	KA2	ε	β			P _{2x5}	
			ρ ₁₋₃				P _{2x6}	
				ρ ₁₋₃			P _{2x7}	

Direct neurotransmitter action

Main menu

Axon of motor neuron

Outside

Plasma membrane

Inside

Na +

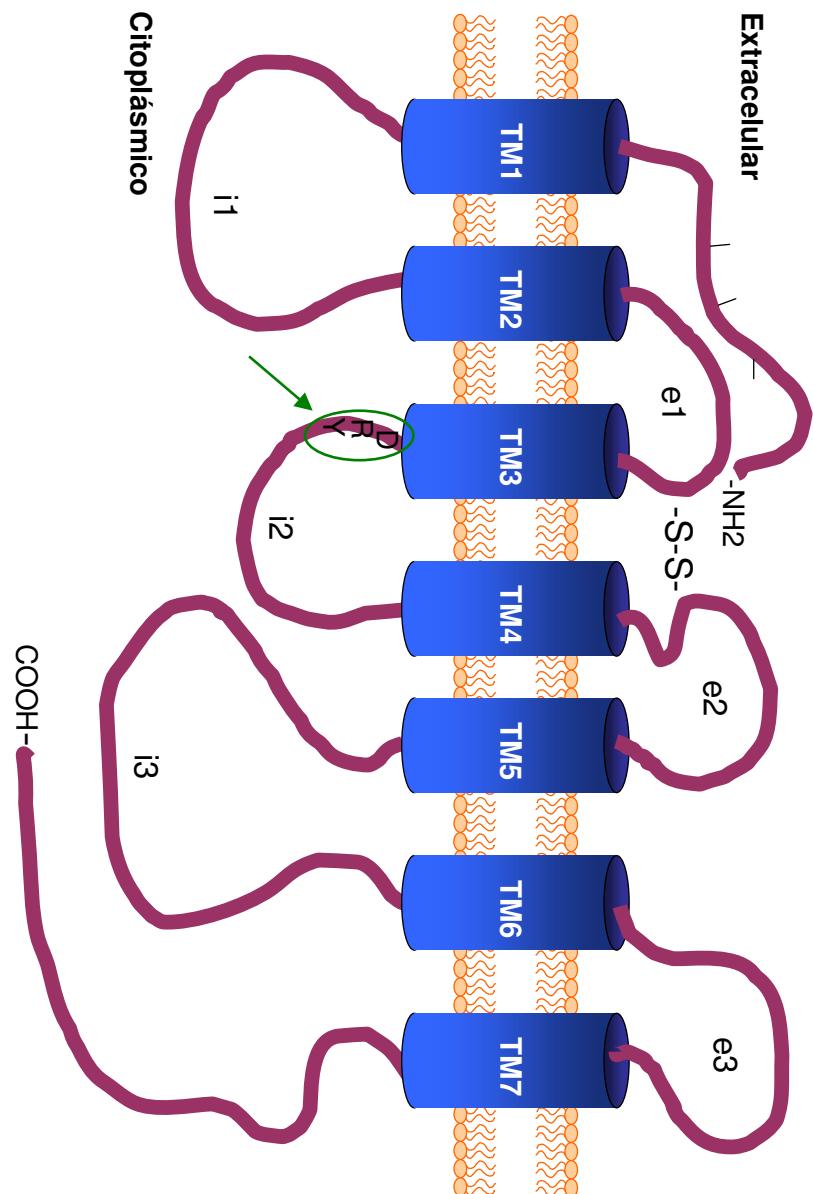
K +

Motor end plate region

Inside of cell becomes less negative

REPLAY

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G (GPCR)



Agonistas y Antagonistas que actúan sobre Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCRs)

GPCR

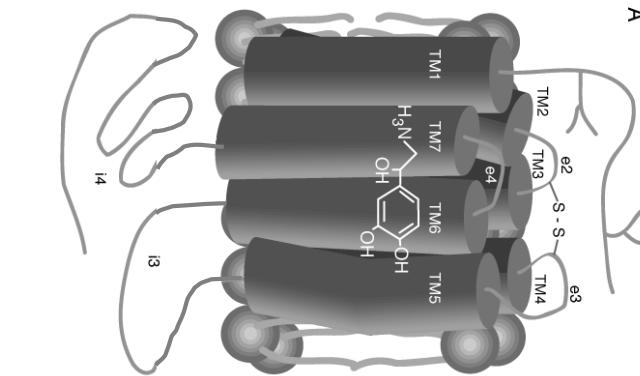
Agonista

Antagonista

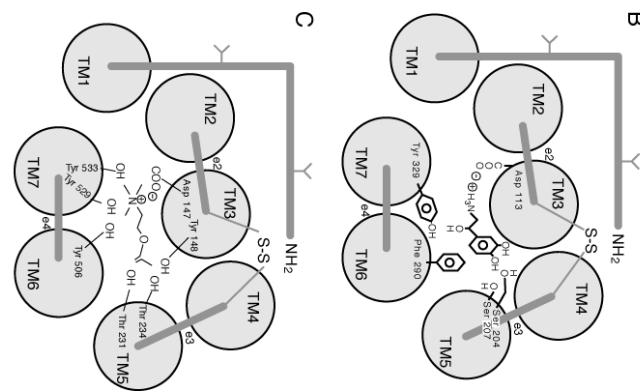
muscarínico	acetilcolina pilocarpina	atropina tropicamida
α -adrenocceptor	noradrenalina clonidina (α_2)	prazosina (α_1) yohimbina (α_2)
β -adrenocceptor	noradrenalina adrenalina isoprenalina salbutamol (β_2)	propranolol atenolol (β_1) butoxamina (β_2)
H ₁ histamina	histamina	mepiramina
H ₂ histamina	histamina impromidina	ranitidina cimetidina
μ -opioides	morfina	naloxona
5-HT ₂	serotonina (5-HT)	ketanserina
dopamina (D ₂)	dopamina	clorpromazina

TOPOLOGÍA DE MEMBRANA PREDICHA PARA LOS GPCRS

Adrenoceptor β

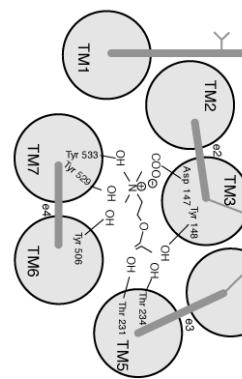


A

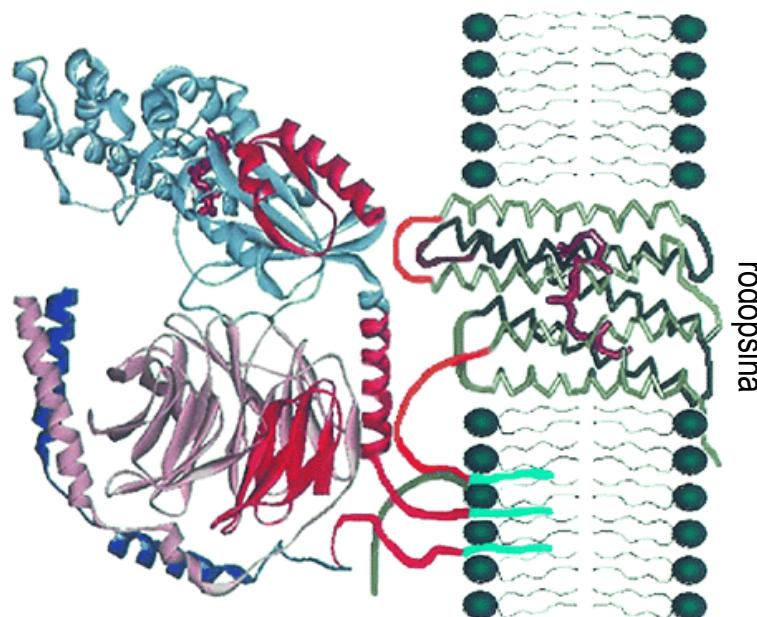


B

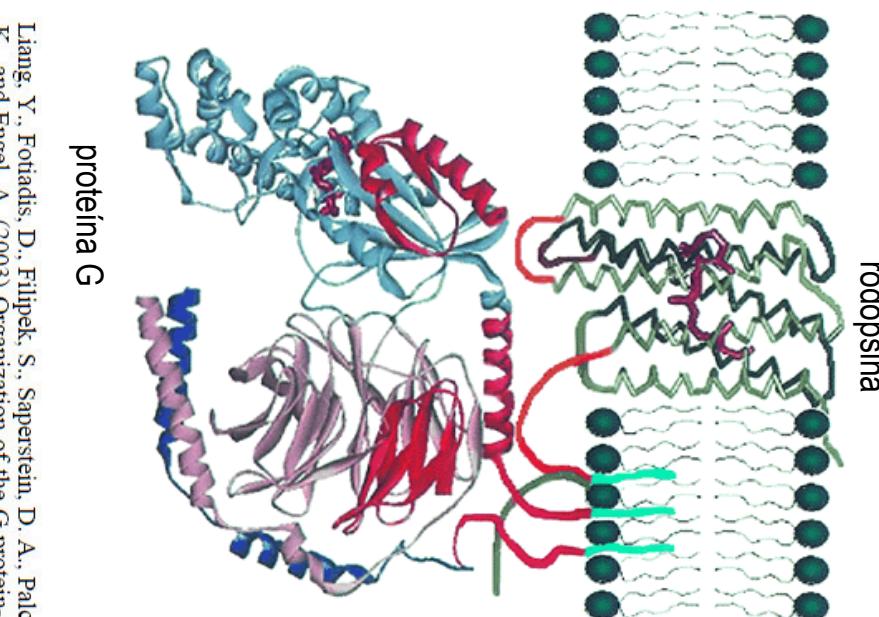
Receptor muscarínico de ACh



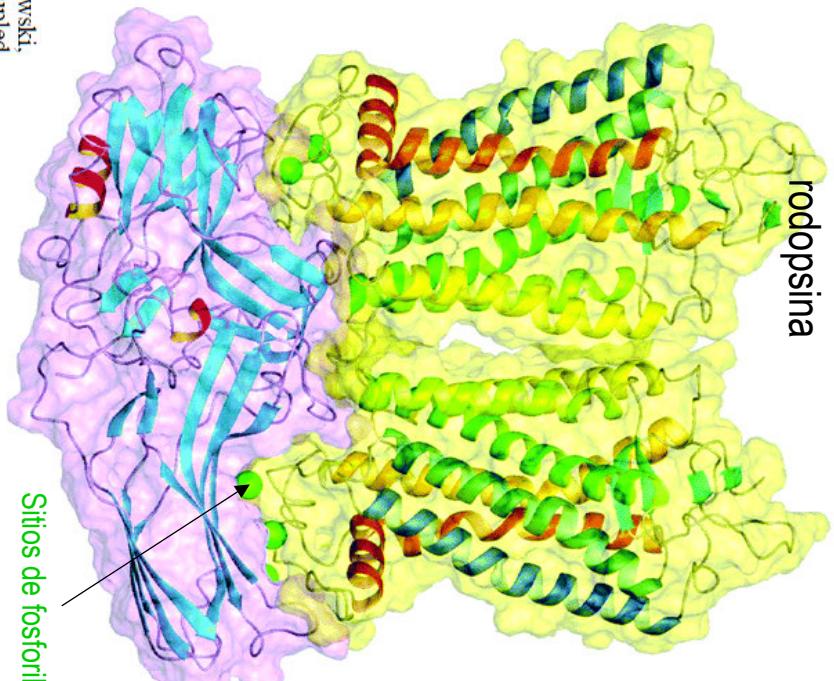
C



rodopsina



Dímero de rodopsina



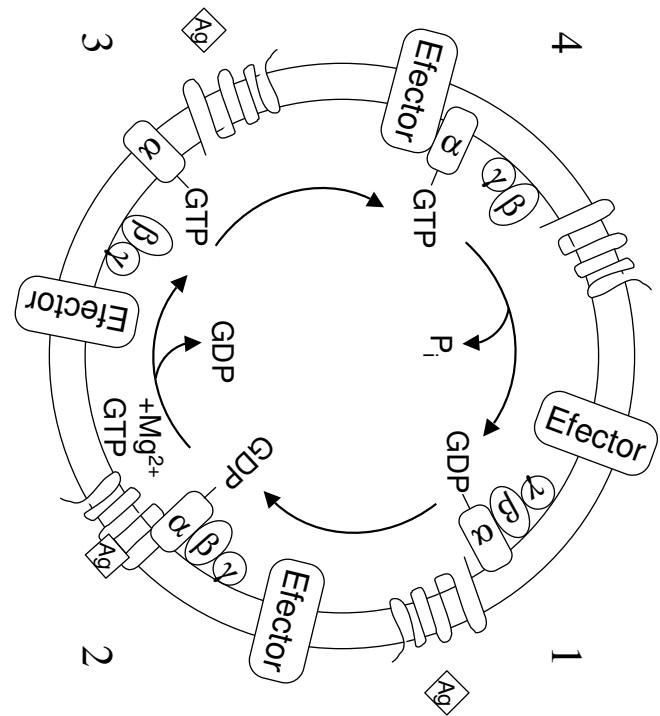
proteína G

Liang, Y., Fotiadis, D., Filipk, S., Saperstein, D. A., Palczewski, K., and Engel, A. (2003) Organization of the G protein-coupled receptors rhodopsin and opsin in native membranes, *J Biol Chem* 278, 21655–21662.

Monómero de arrestina

Sítios de fosforilación

Fundamental Neuroscience 1999 by M.J. Zigmond, F.E. Bloom, S.C. Landis, J.L. Roberts & L.R. Squire. Academic Press, San Diego CA, USA. ISBN: 0-12-780870-1



Esquema explicativo de la transducción de señales mediada por las proteínas G: 1) La ocupación de un receptor 7TM por un agonista (Ag) conduce a la formación de un complejo ternario con la proteína G ($\alpha\beta\gamma$) en cuya subunidad α está unida una molécula de GDP; 2) el intercambio de GDP por GTP en presencia de iones magnesio conduce a la activación de la proteína G, a su separación del receptor, y a la disociación de α :GTP de $\beta\gamma$; 3) el agonista también se disocia del receptor en su forma de baja afinidad; y 4) α :GTP y $\beta\gamma$ activan a sus respectivos sistemas efectores (aquí representado sólo para la primera, que puede ser por ejemplo la adeniliciclasa). La actividad GTPasa intrínseca de la subunidad α hidroliza el GTP para dar GDP y fosfato inorgánico, tras lo cual se vuelve a formar la proteína G heterotrimérica.

Ejemplos de sistemas de segundo mensajero

Sistema del AMP cíclico como segundo mensajero

La enzima ADENILATO CICLASA (adeniliciclasa) convierte ATP en AMPc cuando se activa por una proteína G del tipo G_s . Esta enzima está inhibida por las proteínas G de la clase G_i .

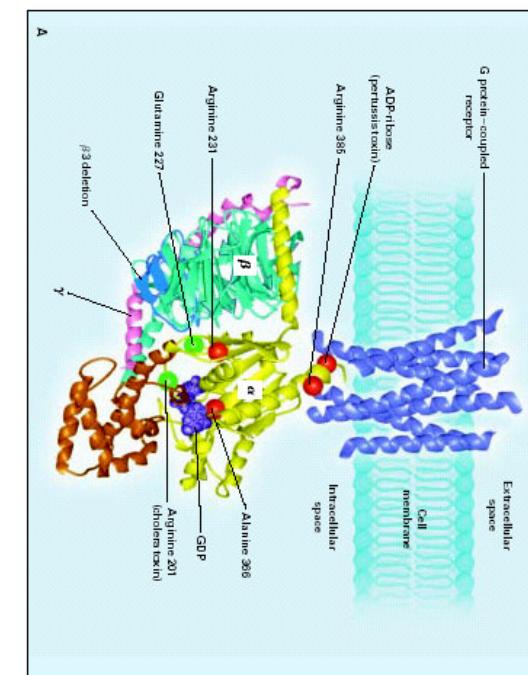
Ejemplos: adrenoceptor β \uparrow cAMP
adrenoceptor α_2 \downarrow cAMP

Sistema del fosfatidilinositol como segundo mensajero

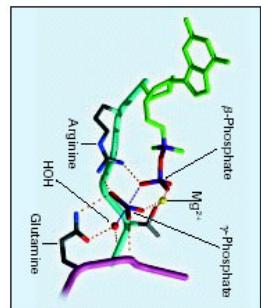
La enzima FOSFOLIPASA C hidroliza el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP_2) para dar dos segundos mensajeros – el diacilglicerol (DAG) y el inositol trifosfato (IP_3). DAG estimula a la enzima proteína kinasa C mientras que el IP_3 promueve la liberación de Ca^{2+} a partir de depósitos de almacenamiento internos. La fosfolipasa C se activa por una proteína G del tipo G_q .

Ejemplos:

muscarínico M_3 \uparrow IP_3 y DAG
adrenoceptor α_1 \uparrow IP_3 y DAG



Clases de proteínas G definidas por su subunidad α



Hidrólisis del GTP

Clase	Subtipos	P.M. (kDa)
α_s	4	45
α_i	3	40
α_q	5	40
α_o	2	39

Clase Función Toxina

α_s	Activación adenililciclasa: \uparrow cAMP	CTX (<i>Vibrio cholerae</i>)
α_i	Inhibición adenililciclasa: \downarrow cAMP	PTX (<i>Bordetella pertussis</i>)
α_q	Activación fosfolípasa C: \uparrow IP ₃ y DAG	
α_o	Activ. canales K ⁺ / Inactiv. canales de Ca ²⁺	PTX (<i>Bordetella pertussis</i>)

<http://tinygrap.uit.no/GRAP/>



G-protein Coupled Receptors, Family A



GRAP Mutant Database

Go to: [Homepage](#), [Search Form](#), [Full Alignment](#), [View Parts of Alignment](#).

Mutation search specification

Single point Multiple points

Adenosine	<input type="checkbox"/>
Biogenic amine	<input type="checkbox"/>
Adrenergic	<input type="checkbox"/>
Dopaminergic	<input type="checkbox"/>
Histaminergic	<input type="checkbox"/>
Muscarinic	<input type="checkbox"/>
Serotonergic(5-HT)	<input type="checkbox"/>
Eicosanoid	<input type="checkbox"/>
Prostaglandin	<input type="checkbox"/>
Group	<input type="checkbox"/>
Species:	<input type="checkbox"/> Any <input type="button" value="..."/>
Domain:	<input type="checkbox"/> All Domains <input type="checkbox"/> OR <input type="checkbox"/>
Mutation:	<input type="checkbox"/> Any <input type="checkbox"/> ==> <input type="checkbox"/> Any <input type="checkbox"/> OR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OR <input type="checkbox"/>

Registered effect on: Signal Transduction Agonist Binding Antagonist Binding

Output: Substitution Mutant Group Subgroup Subtype Species Domain Effect

ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES “PÉRDIDA DE FUNCIÓN” EN RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G (GPCR)

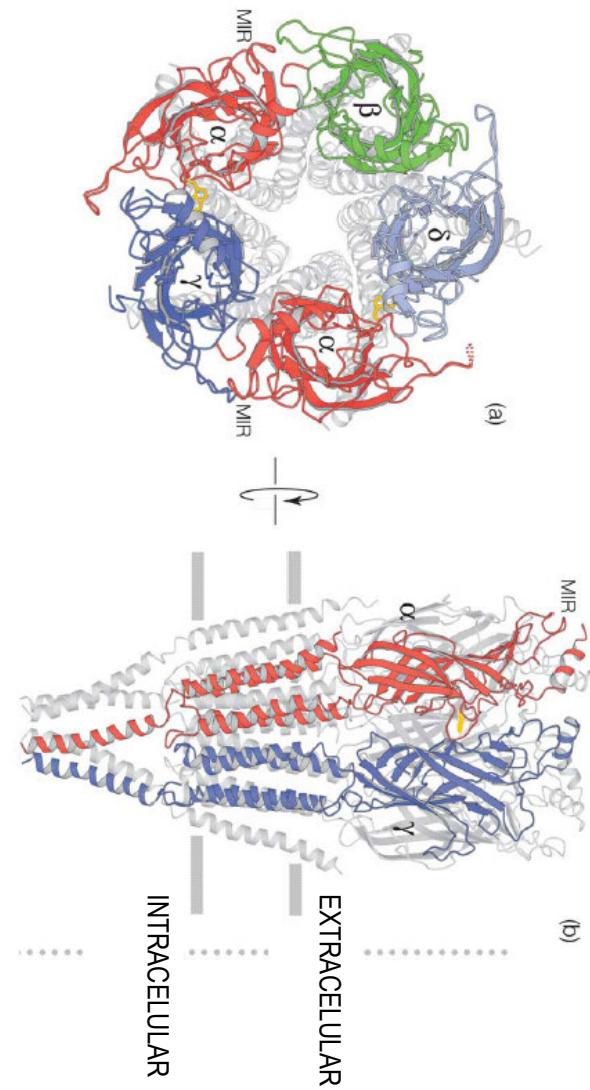
Receptor	Enfermedad	Tipo de herencia
Opsinas de los conos	Ceguera para los colores	Ligada a X; autosómica recesiva
Rodopsina	Retinitis pigmentosa	Autosómica dominante; recesiva
Vasopresina V2	Diabetes insípida nefrogénica	Ligada al cromosoma X
ACTH	Resistencia familiar a ACTH	Autosómica recesiva
LH	Pseudohermafroditismo en el varón	Autosómica recesiva
Sensor de calcio	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Autosómica dominante
Endotelina B	Enfermedad de Hirschsprung	Complejo
FSH	Trastorno ovárico hipergonadotrópico	Autosómica recesiva
TSH	Hipotiroidismo congénito	Autosómica recesiva
TRH	Hipotiroidismo central	Autosómica recesiva
GHRH	Deficiencia de hormona de crecimiento	Autosómica recesiva
GnRH	Hipogonadismo central	Autosómica recesiva
Melanocortina 4	Obesidad extrema	Codominante
PTH/PTHrP	Condrodisplasia de Blomstrand	Autosómica recesiva

Allen M. Spiegel and Lee S. Weinstein
Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors.
Annu. Rev. Med. 2004, 55:27–39

ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES “GANANCIA DE FUNCIÓN” EN RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G (GPCR)

Receptor	Enfermedad	Tipo de herencia
Rodopsina	Ceguera nocturna para los colores	Autosómica dominante
LH	Pubertad precoz familiar	Autosómica dominante
LH	Tumores esporádicos de cél. Leydig	Somática
TSH	Hipertiroidismo familiar no-autoinmune	Autosómica dominante
TSH	Adenomas tiroideos hiperfuncionantes esporádicos	Somática
Sensor de calcio	Hipocalcemia familiar	Autosómica dominante
PTH/PTHrP	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	Autosómica dominante

Allen M. Spiegel and Lee S. Weinstein
Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors.
Annu. Rev. Med. 2004, 55:27–39



Refined Structure of the Nicotinic Acetylcholine Receptor at 4 Å Resolution
Nigel Unwin

JMB

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE @ DIRECT®

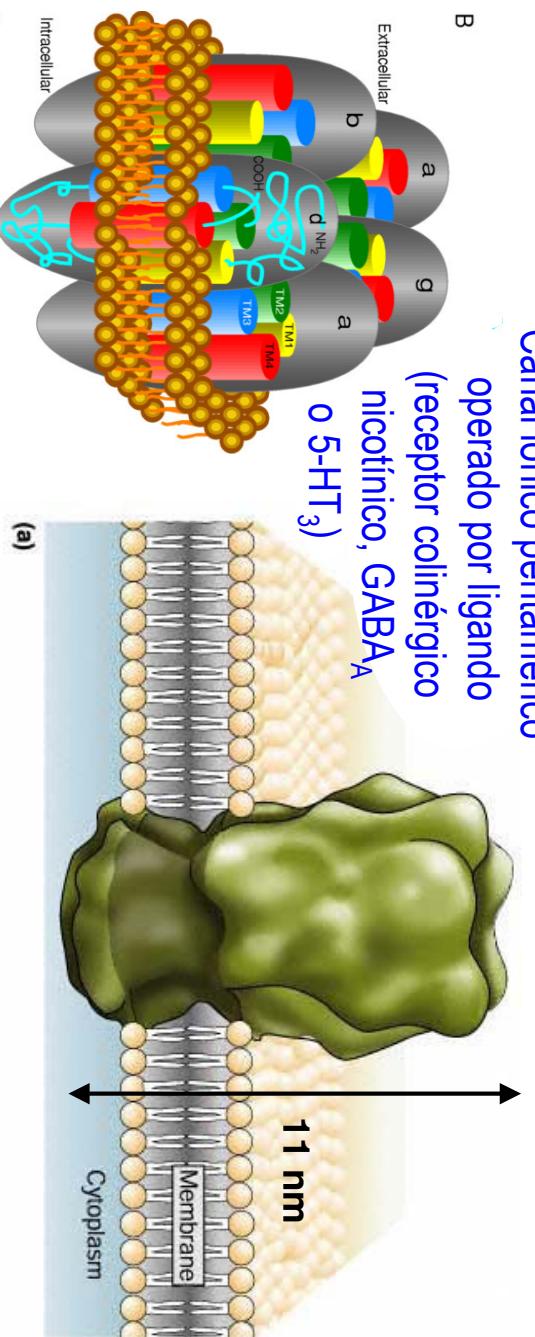
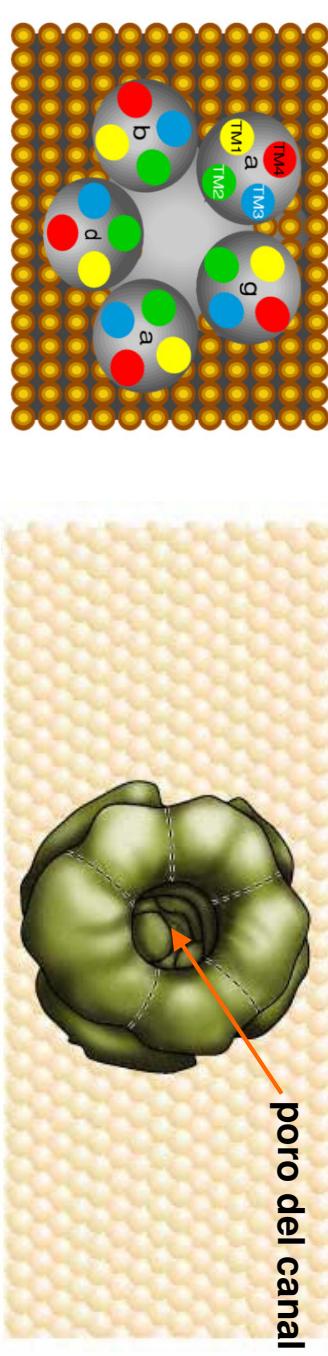
doi:10.1016/j.jmb.2004.12.031

J. Mol. Biol. (2005) 346: 967–989

RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA



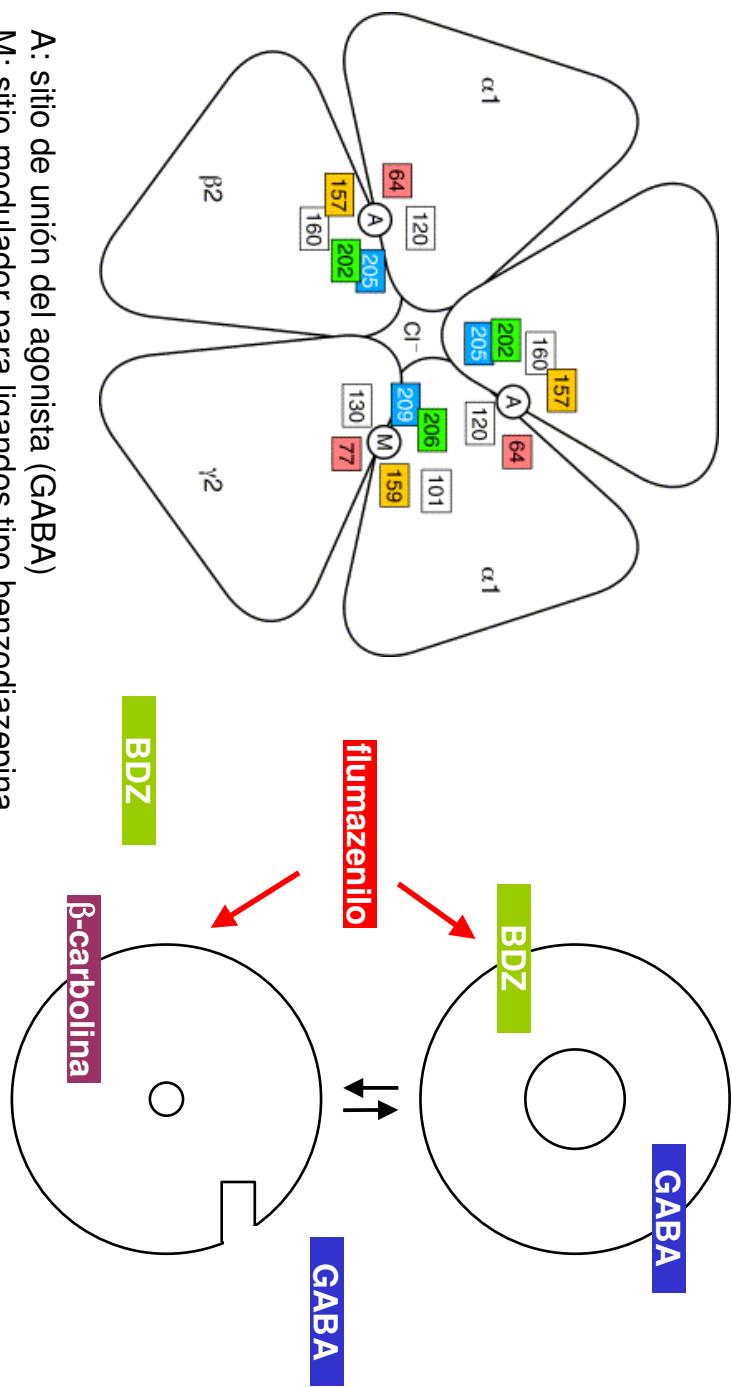
Neuroscience – Exploring the Brain 2nd Edition 2001 by M.F. Bear, B.W. Connors & M.A. Paradiso.
Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore MD, USA. ISBN: 0683-30596-4



Diagramas de cinta del receptor completo, visto desde (a) la hendidura sináptica y (b) paralelo al plano de la membrana.

Modelo hipotético del receptor de GABA tipo A

Proteína soluble de *Lymnaea stagnalis* que une acetilcolina (AChBP)

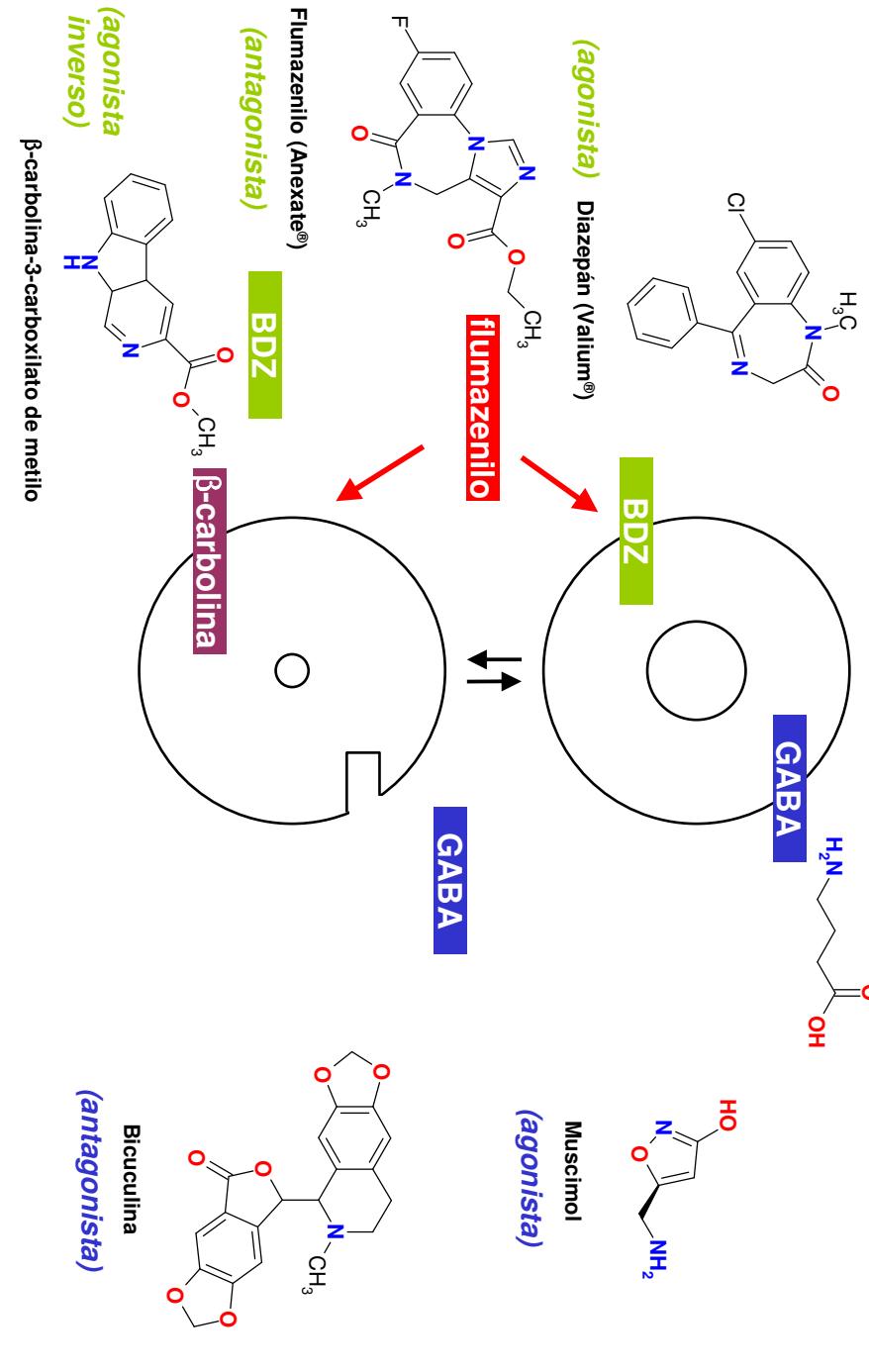


A: sitio de unión del agonista (GABA)
M: sitio modulador para ligandos tipo benzodiazepina

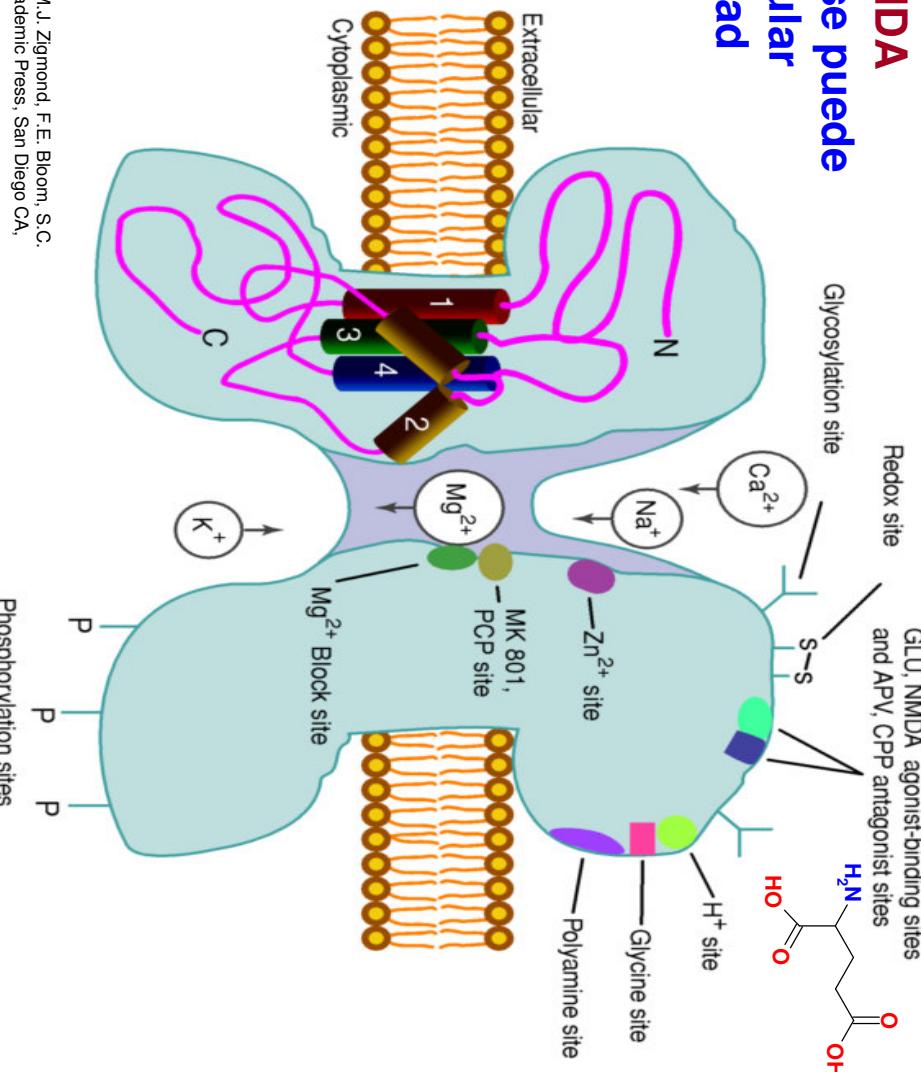
M: sitio modulador para ligandos tipo benzodiazepina

El canal funciona como un transductor de señales, convirtiendo el mensaje químico (neurotransmisor) en señales eléctricas.

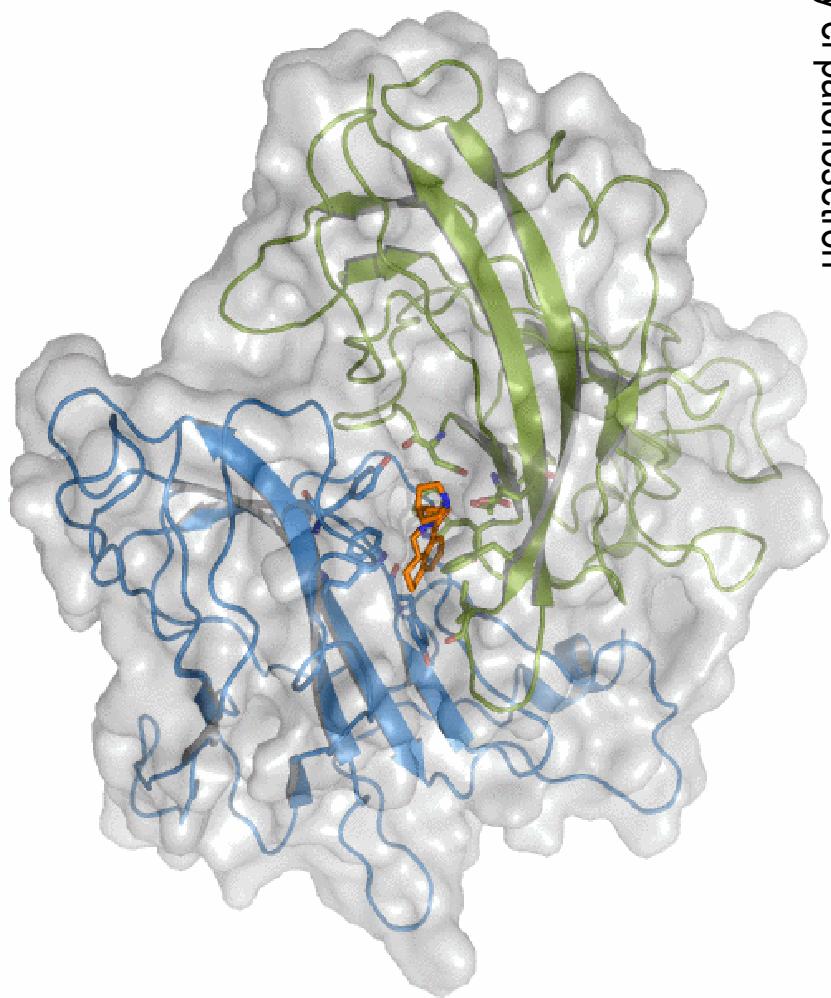
Modulación de la respuesta del receptor de GABA_A



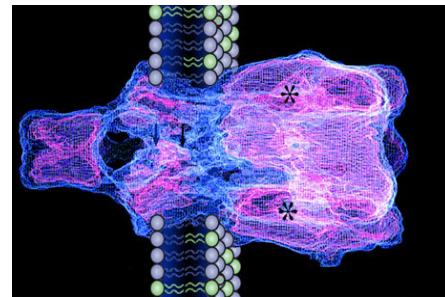
El receptor NMDA de glutamato se puede bloquear/modular por una variedad de agentes



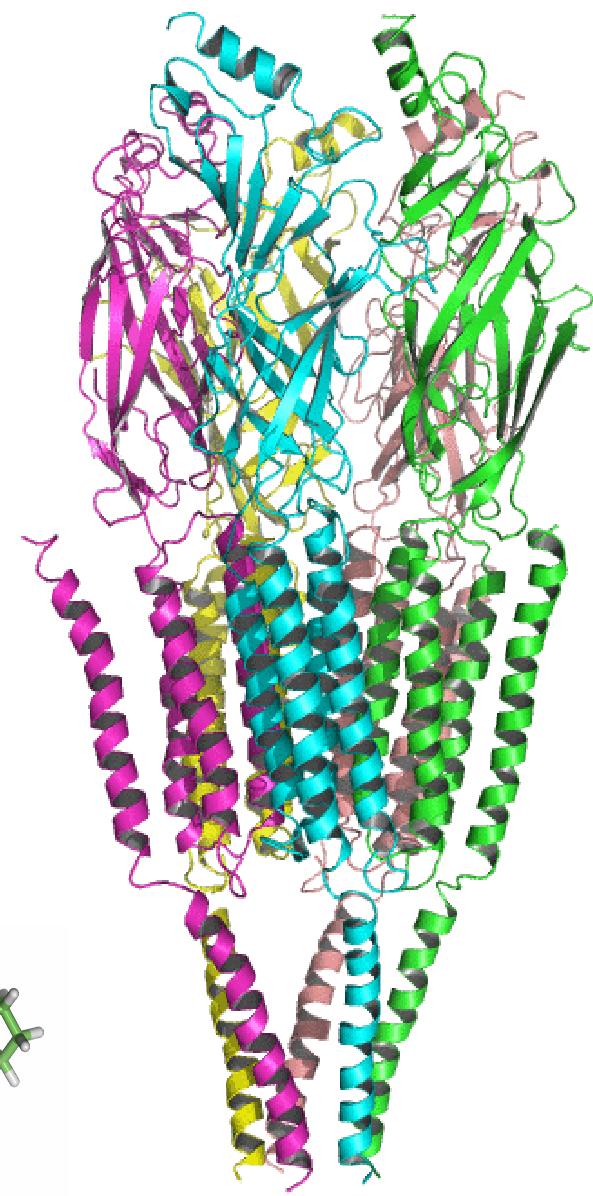
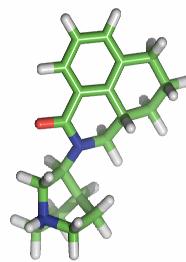
Modelo tridimensional del receptor 5-HT₃ de serotonina



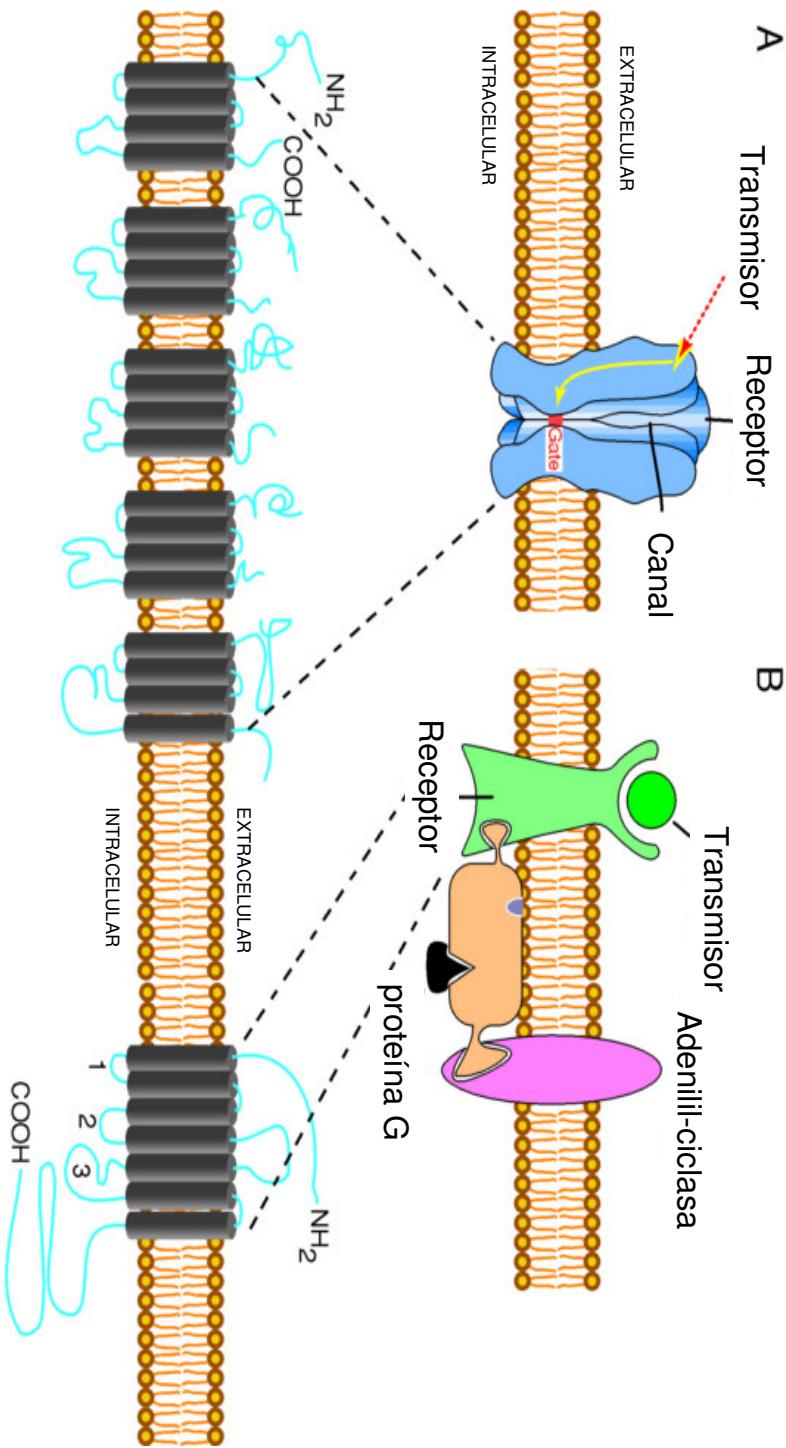
Complejo entre dos subunidades (A y B) del receptor 5-HT₃
y el palonosetron



Palonosetron



COMPARACIÓN ENTRE CANALES OPERADOS POR LIGANDO (A) Y RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G (B)

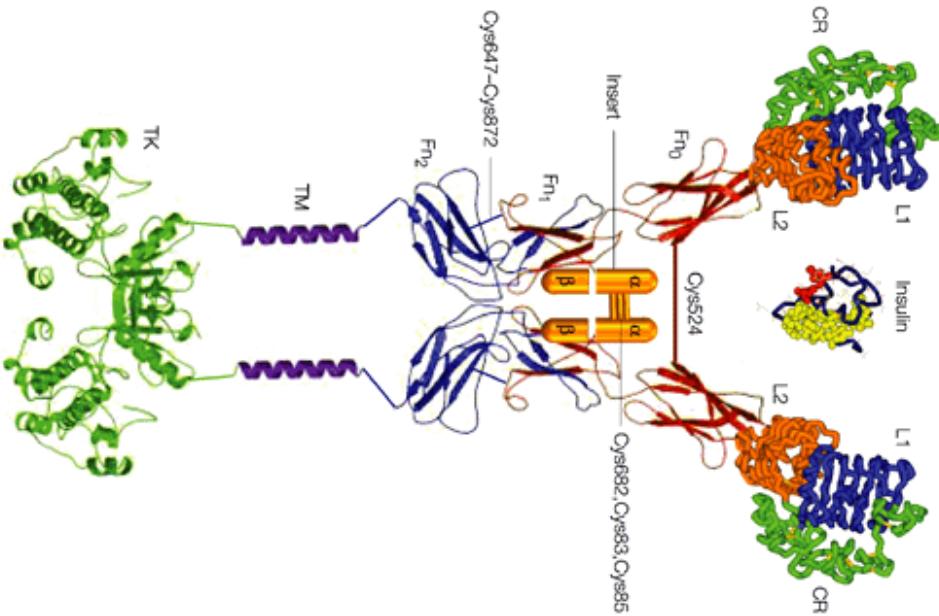
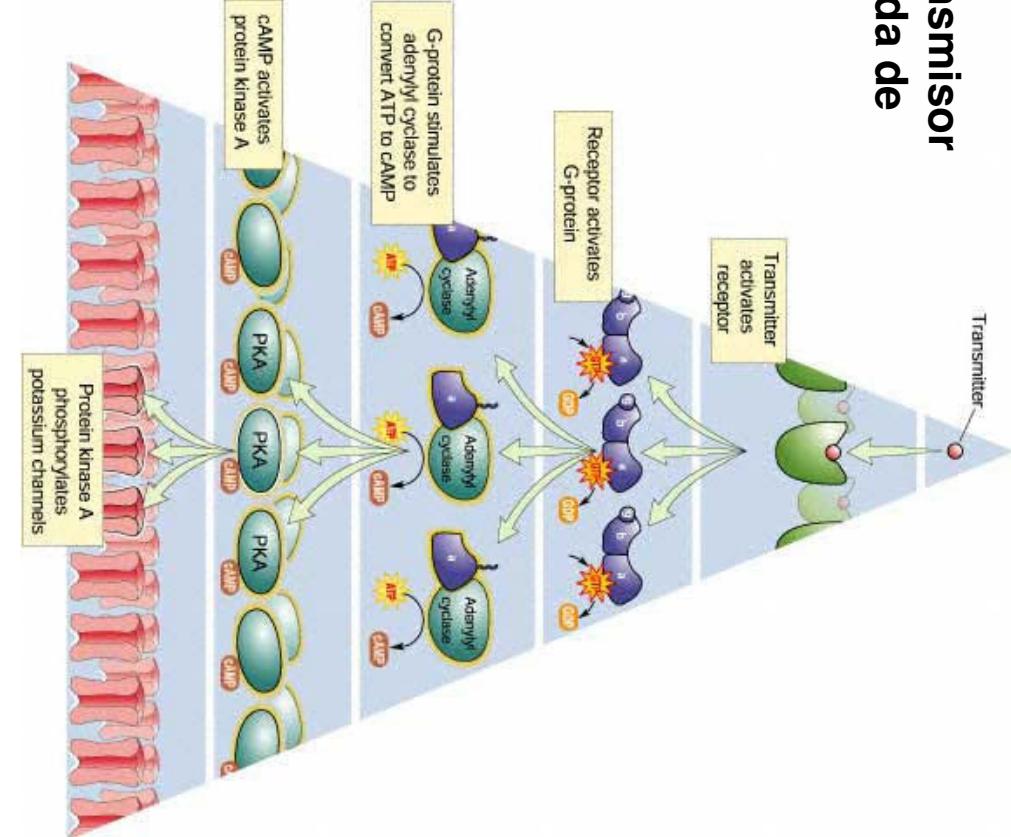


Elementos de los sistemas de neurotransmisión susceptibles de manipulación farmacológica

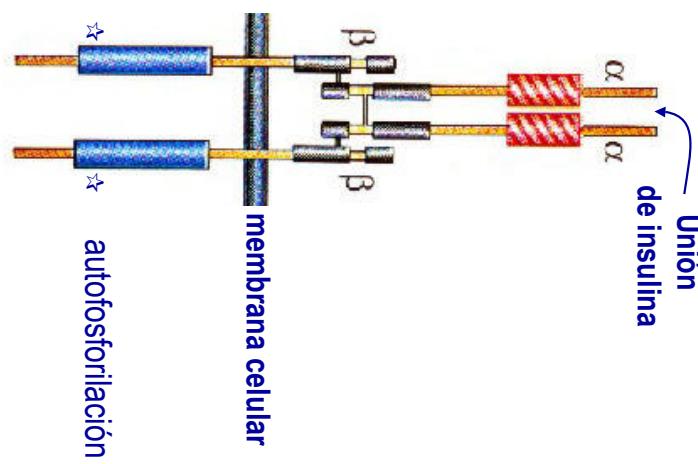
- ✓ Enzimas sintetizadoras de neurotransmisor
- ✓ Transportadores de las vesículas sinápticas
- ✓ Transportadores de recaptación
- ✓ Enzimas degradativas de neurotransmisores
- ✓ Canales iónicos operados por voltaje
- ✓ Receptores acoplados a proteínas G
 - ✓ Proteínas G
 - ✓ Canales iónicos operados por proteínas G
 - ✓ Cascadas de segundos mensajeros

La acción de un neurotransmisor se amplifica en la cascada de señalización

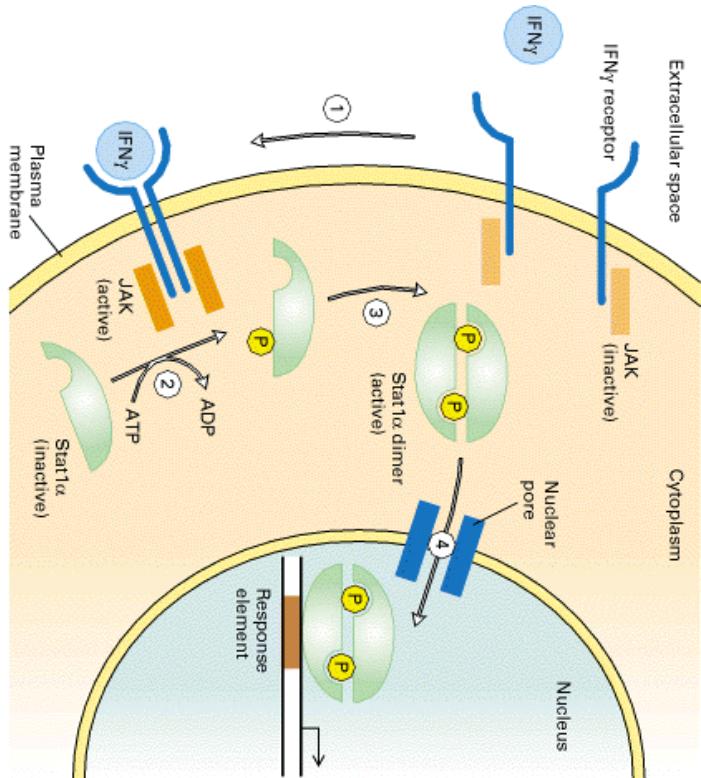
*Neuroscience – Exploring the Brain 2nd Edition 2001
by M.F. Bear, B.W. Connors & M.A. Paradiso.
Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD, USA. ISBN: 0683-3059*



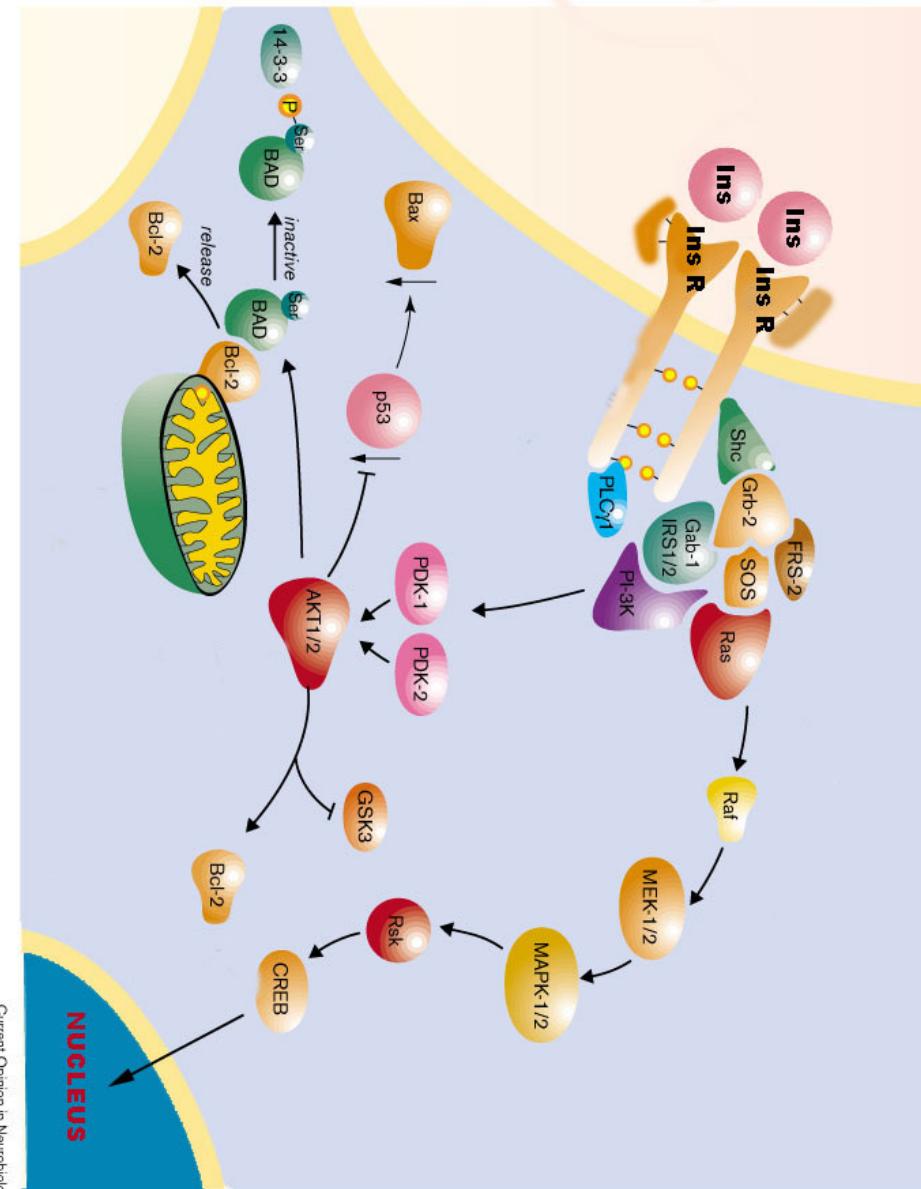
ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE INSULINA



Modelo de activación génica mediada por IFN γ a través de la fosforilación y dimerización de Stat1 α



JAK quinasa se activa cuando el receptor de IFN γ dimeriza al unir IFN γ . La JAK quinasa activada fosforila un residuo específico de tirosina en los monómeros inactivos de Stat1 α en el citoplasma. La Stat1 α fosforilada dimeriza, y el dímero fosforilado se transloca entonces al núcleo donde se une a los elementos de respuesta correspondientes, promoviendo la transcripción de genes regulados por IFN γ [véase K. Shuai et al., *Science* 1992, 258, 1808].

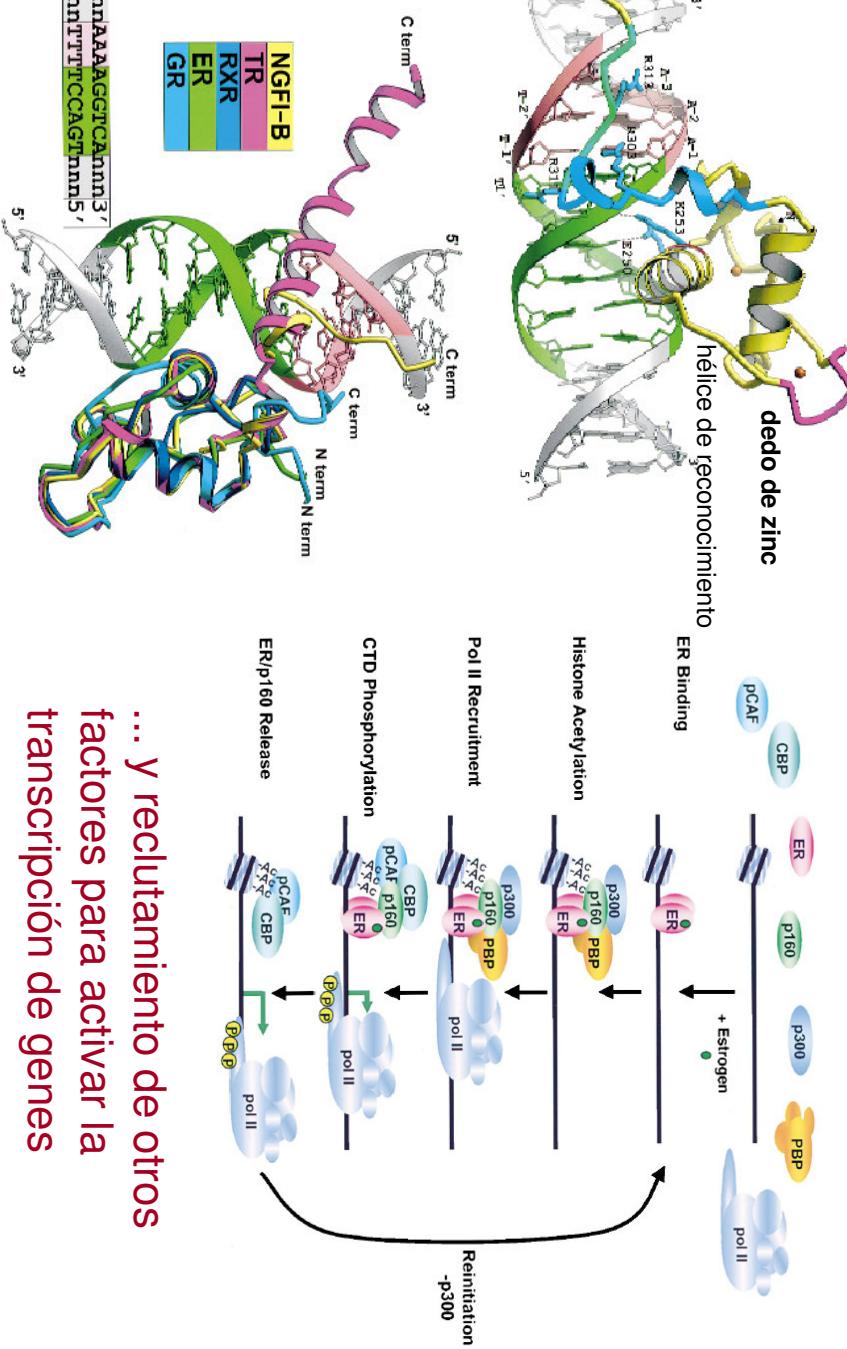


Current Opinion in Neurobiology

MECANISMO DE ACCIÓN DE HORMONAS ESTEROIDEAS, TIROIDEAS, VITAMINA D Y ACTIVADORES DE LA PROLIFERACIÓN DE PEROXISOMAS

Unión al ADN activada por ligando

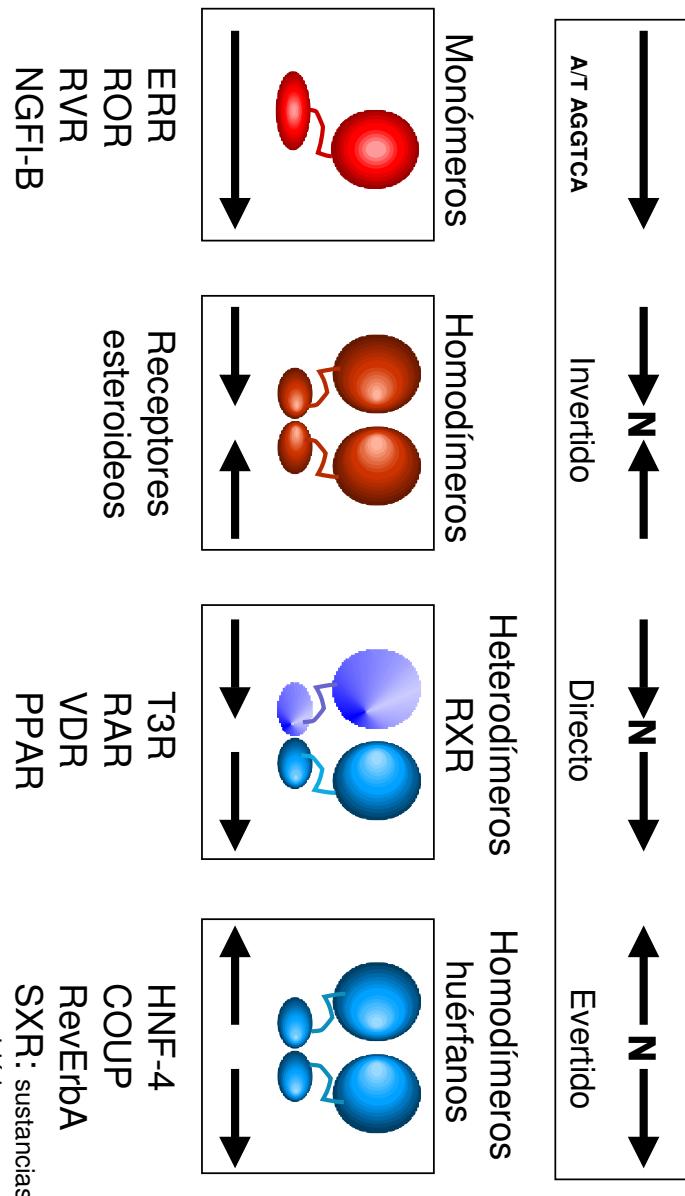
a



... y reclutamiento de otros factores para activar la transcripción de genes



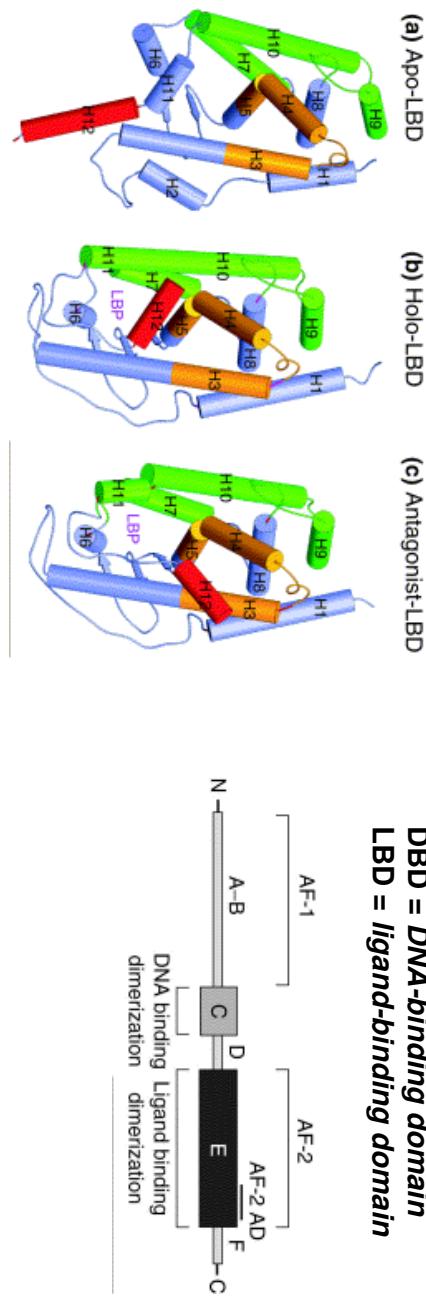
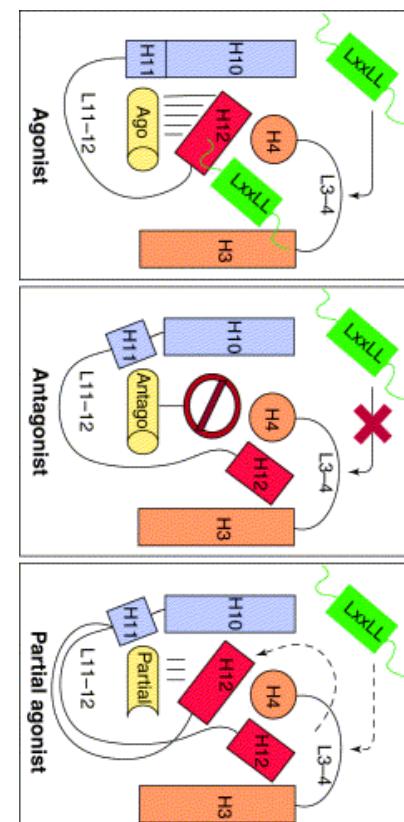
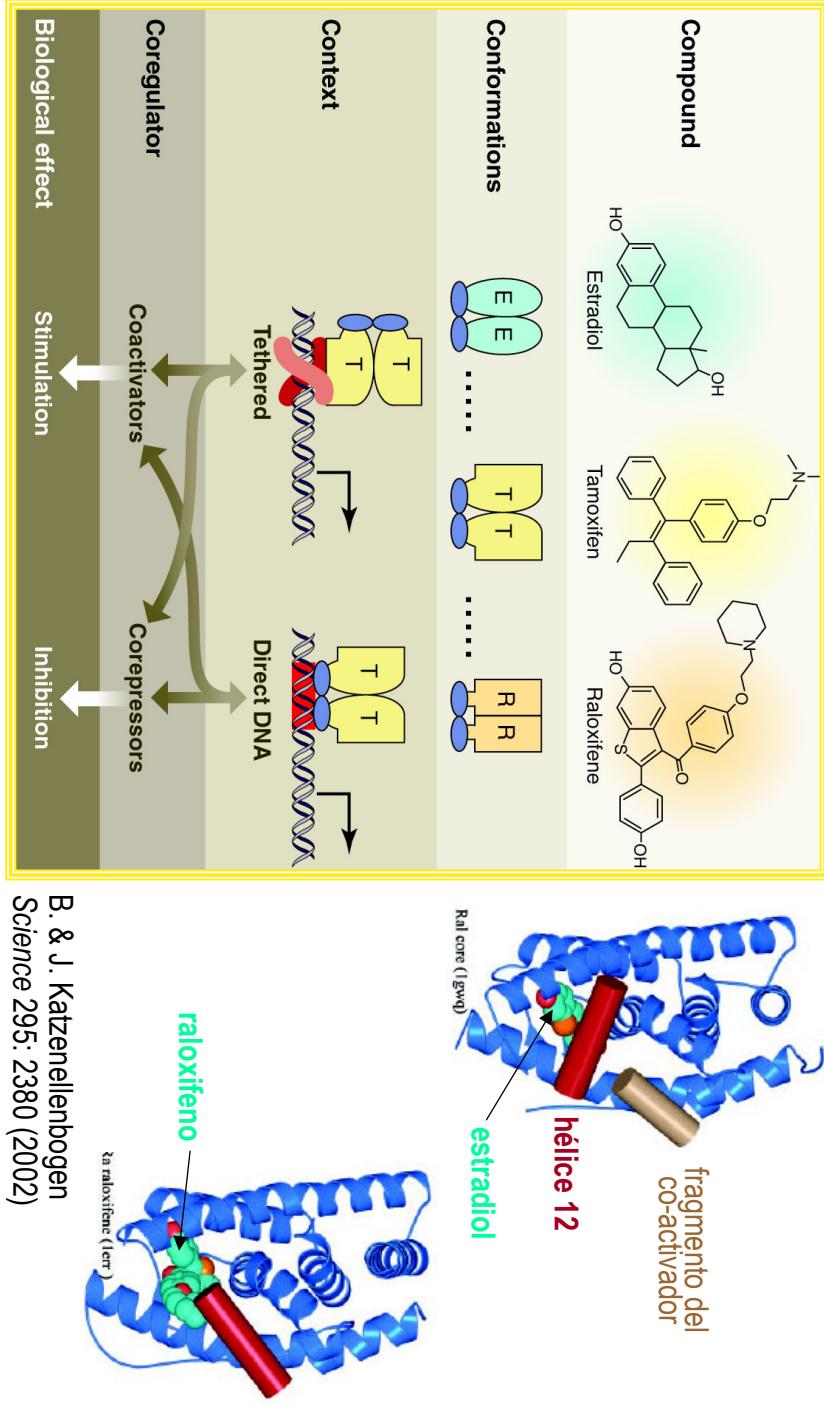
Unión al ADN y especificidad de genes de los receptores nucleares



EJEMPLOS DE ELEMENTOS DE RESPUESTA A HORMONAS

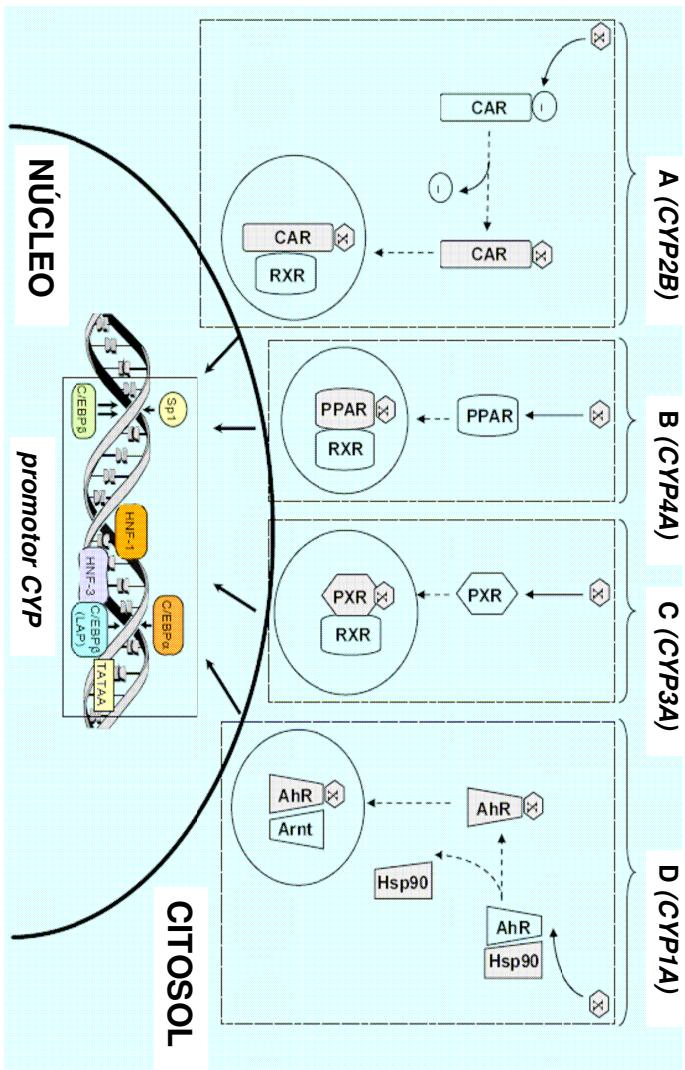
RECEPTOR (HRE)	SECUENCIA CONSENSO
Glucocorticoide Mineralcorticoide	GTTACA AAC TGTTC <u>T</u> GGTACA NNN TGTTCT
Andrógeno Progesterona	TGCACA GCG AGTTCT TGTACA GGA TGTTC <u>T</u>
Estrógeno	GGTCA GCG TGACC TGTCA CTA TGTCC
Retinoides X / PPAR (proliferación peroxisomas)	GGTCA CTA AGGTCA AGGTCA C AGGTCA
Vitamina D	GGGTGA ACG GGGGCA AGGTCA
Hormonas tiroideas	AGGTCA CAGG AGGACA AGGTCA
Acido retinoico	GGTTCA CCGAA AGTTCA AGGTCA

Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos



Receptores Activados por “Proliferadores de Peroxisomas”: dianas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades metabólicas

Inducción enzimática: la administración repetida del fármaco (X) conduce a un aumento de la expresión de ciertas enzimas implicados en su biotransformación.





Nuclear Receptor Mutation Database
Release 1.5 (February 2005)

CmEi

Make a query

Source	Species	Receptor	Region
All	Bos taurus (Bovine)	All	The whole core
GR page	Brachydanio rerio (Zebrafish) (Zebra danio)	Androgen	Not in core
Literature	Caenorhabditis elegans	Androgen (AR)	Helix 1
NucleicAARDB	Choristoneura fumiferana (Spruce budworm)	Constitutive Androstane alpha (CAR1)	Helix 3
OIMM	Drosophila melanogaster (Fruit fly)	DAX	Loop 3-4
PNR Page	Gallus gallus (Chicken)	ER alpha	Helix 4
SwissProt	Homo sapiens (Human)	ER beta	Helix 5
VDR Page	Mus musculus (Mouse)	ERR alpha	Beta strand 1
	Mus spretus (Western wild mouse)	ERR beta	Beta strand 2
		ERR gamma	

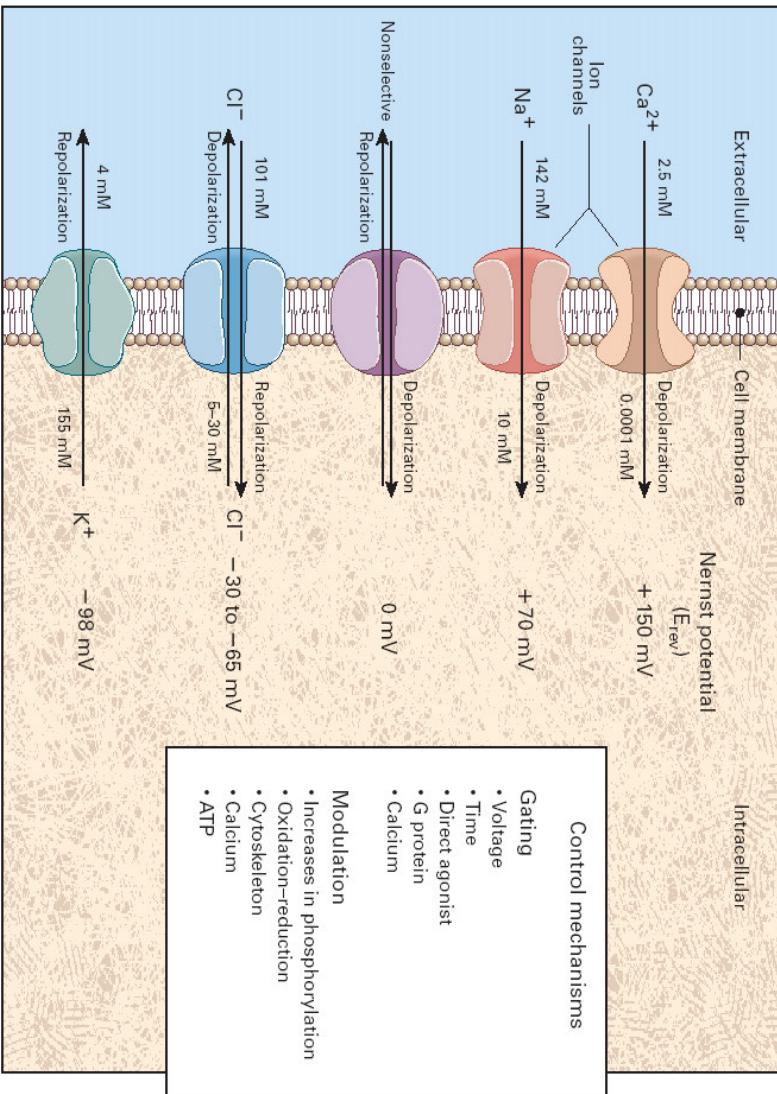
From To at Position

Don't search by position
 Search by alignment numbering
 Search by SwissProt numbering

Combine keywords with OR AND

Display in output: Point mutations Deletions Insertions Polymutations (eg EML -> KHV)

5 tipos de canales iónicos determinan el potencial transmembrana de una célula



CANALES IÓNICOS Y EJEMPLOS DE FÁRMACOS QUE LOS AFECTAN

Canales de calcio (operados por voltaje)

Antianginosos (amlodipina, diltiazem, felopidina, nifedipina, verapamilo)

Antihipertensivos (amlodipina, diltiazem, felopidina, isradipina, nifedipina, verapamilo)

Antiarrítmicos clase IV (diltiazem, verapamilo)

Canales de sodio (operados por voltaje)

Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenoitoína, valproato)

Antiarrítmicos clase I

IA (disopropiamida, procainamida, quinidina)

IB (lidocaína, mexiletina, feniitoína, tocaina)

IC (encaínida, flecainida, propafenona)

Diuréticos

(amilorida)

Anestésicos locales (bupivacaína, cocaína, lidocaína, mepivacaína, tetracaína)

Canales de potasio (operados por voltaje)

Anticonvulsivantes orales (clonazepam, gliburida, tolazamida)

Ansiolíticos e hipnóticos (diazepam, minoxidilo)

Antiarrítmicos clase III

(amiodarona, clofilium, dofetilida, N-acetilprocainamida, sotalol)

Fármacos que abren canales de potasio (adenosina, aprikalim, levocromakalim, nicorandilo, pinacidilo)

Canales de cloruro (operados por ligando: GABA)

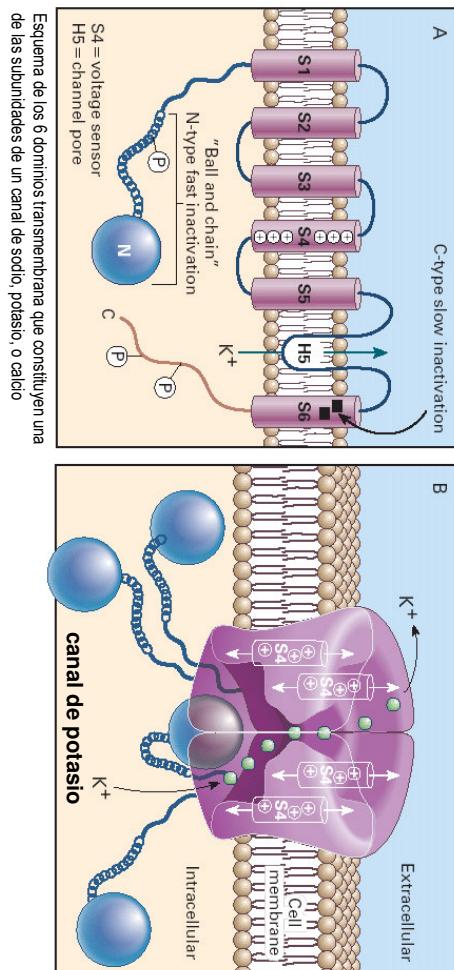
Anticonvulsivantes (clonazepam, fenobarbital)

Ansiolíticos e hipnóticos (diazepam, lorazepam)

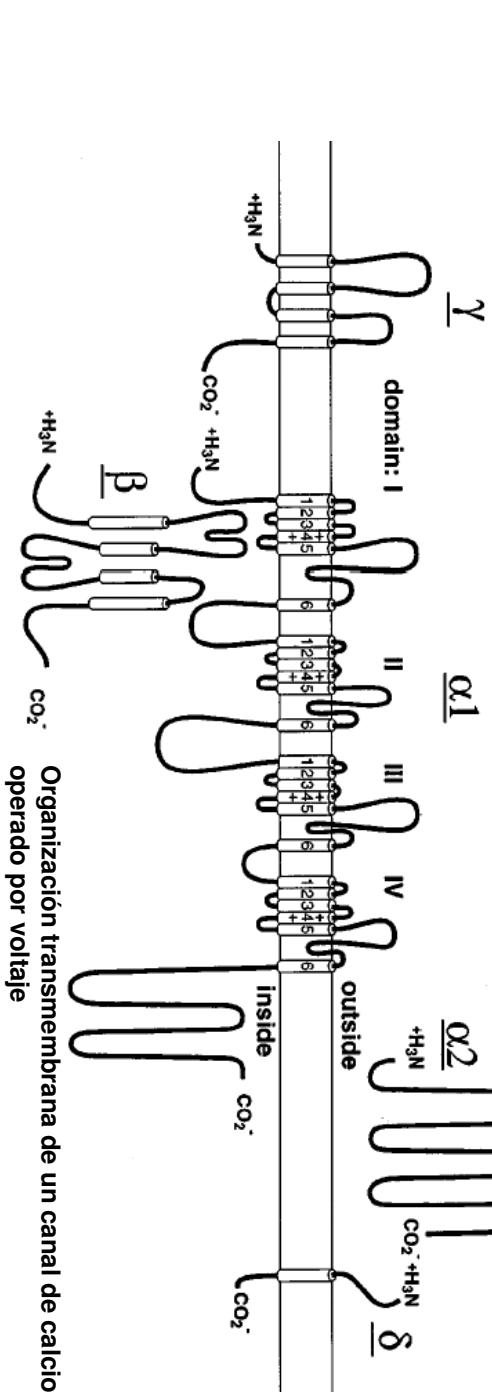
Miorrelajantes de acción central

(diazepam, tetrazepam)

(Tomado de *New England Journal of Medicine* 336, 1575, 1997, y modificado por FGB).

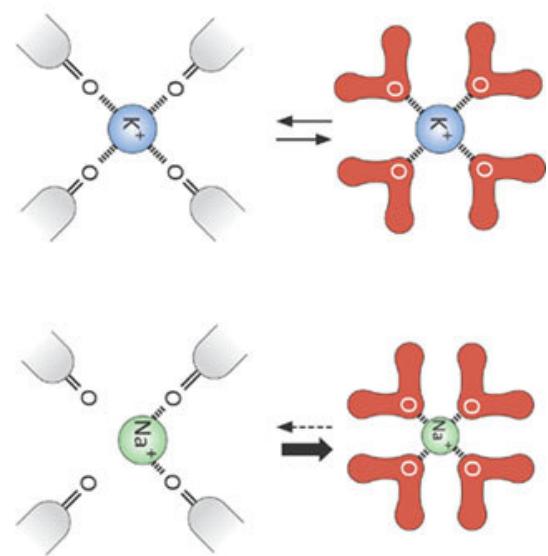
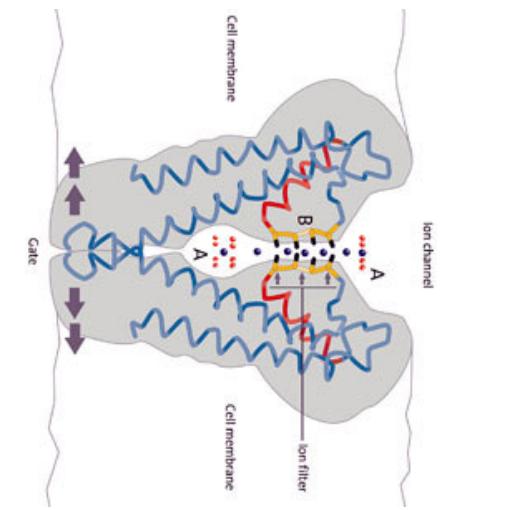


Esquema de los 6 dominios transmembrana que constituyen una de las subunidades de un canal de sodio, potasio, o calcio



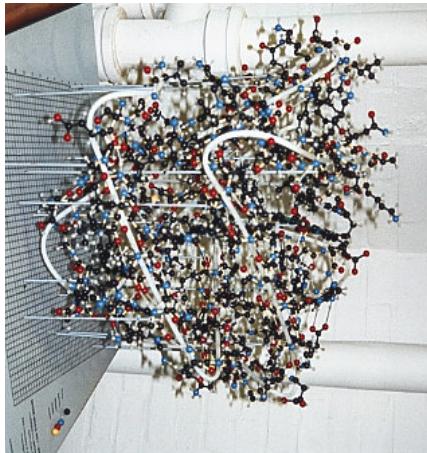
El primer canal iónico
cartografiado átomo a átomo
Roderick MacKinnon (1998)

Premio Nobel de Química (2003)

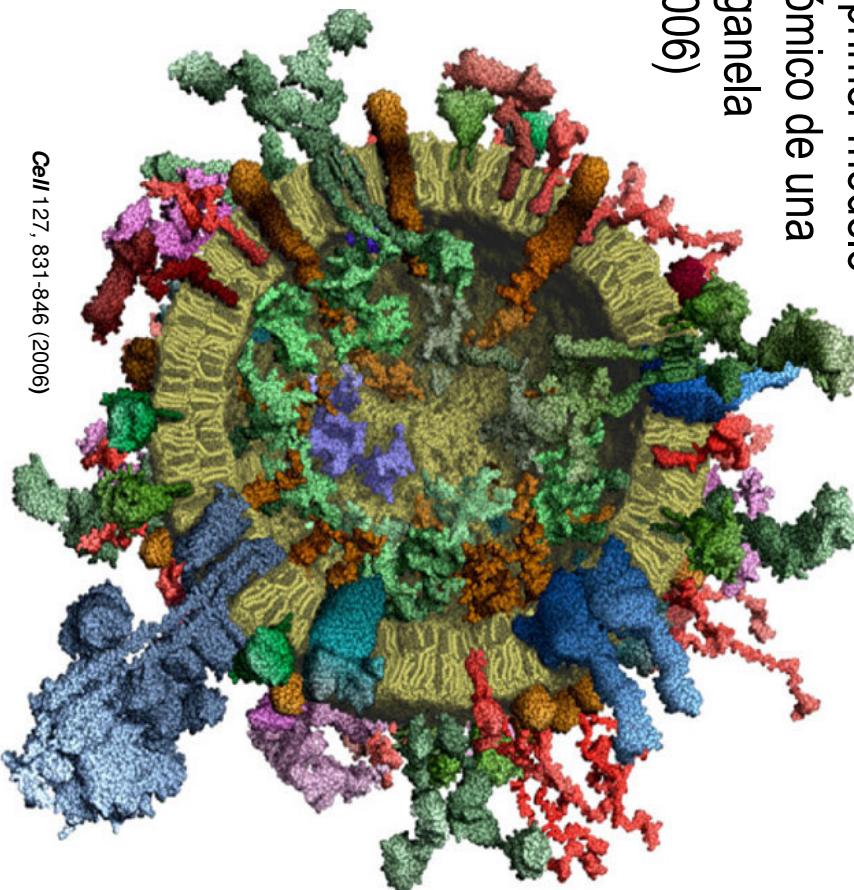


El primer modelo
atómico de una
macromolécula
biológica (1960)

El primer modelo
atómico de una
organela
(2006)



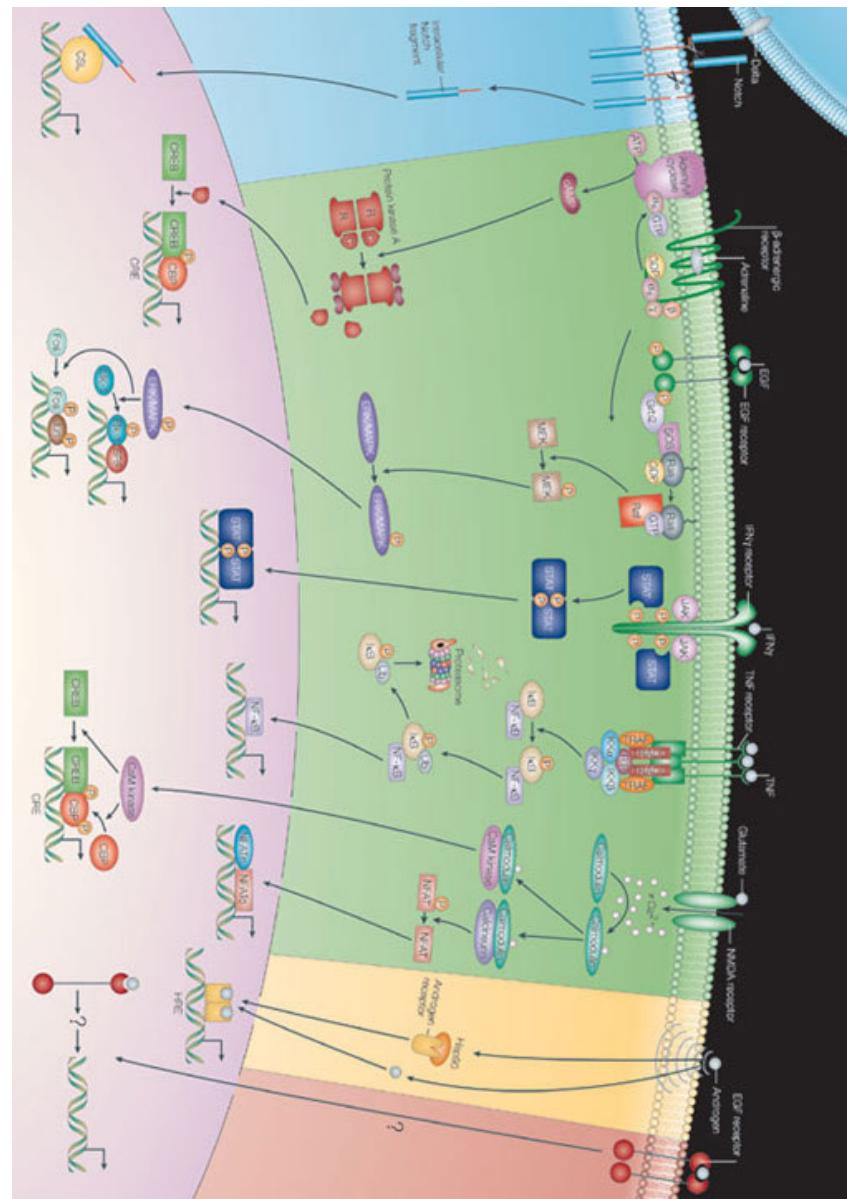
Nature 185:422-27 (1960)



Cell 127, 831-846 (2006)

ANATOMICALLY CORRECT - This picture of a synaptic vesicle is the first atomic-level description of any cellular organelle.

INTEGRACIÓN DE LAS RUTAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES



Tipos de conexión entre receptor y efector

(1) Canal iónico operado por ligando

Escala temporal: milisegundos

Efecto: canal

Acoplamiento: directo

Ejemplo: R-ACh nicotínico

(3) Receptor que se fosforila

Escala temporal: minutos

Efecto: enzima (tirosina quinasa)

Acoplamiento: directo o indirecto

Ejemplo: R de insulina

(2) Receptor acoplado a proteínas G

Escala temporal: segundos

Efecto: enzima/canal

Acoplamiento: proteína G

Ejemplos: R-ACh muscarínico, adrenoceptores

(4) Receptor Nuclear

Escala temporal: horas

Efecto: transcripción genes

Acoplamiento: a través del ADN

Ejemplos: Restrogénico, R de hormonas tiroideas

Fármacos más vendidos en el mundo

Producto	Compañía	Ventas 2003 millardos \$	% crecim. desde 2002
Lipitor / atorvastatina	Pfizer	10.3	14
Zocor / simvastatina	Merck	6.1	-4
Zyprexa / olanzapina	Eli Lilly	4.8	13
Norvas / amlodipino	Pfizer	4.5	7
Procrit / eritropoyetina	Johnson & Johnson	4.0	13
Ogastro / lansoprazol	Abbott	4.0	0
Nexium / esomeprazol	AstraZeneca	3.8	62
Plavix / clopidogrel	Bristol-Myers Squibb/ Sanofi-Synthélabo	3.7	40
Seretide / salmeterol + fluticasona	GlaxoSmithKline	3.7	40
Zoloft / sertralina	Pfizer	3.4	11

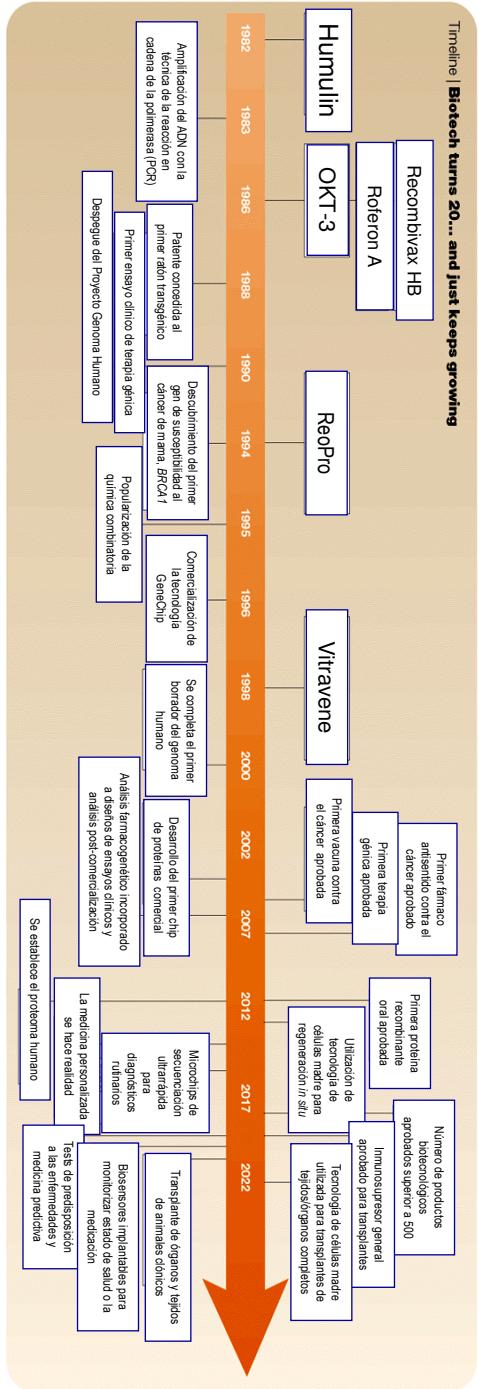
Ventas mundiales totales, 2003

48.3 14

Fuente: IMS Health
Modern Drug Discovery, Junio 2004

Desarrollo reciente y previsiones futuras de la Biotecnología

T. Nagle, C. Berg, R. Nasr & K. Pang
Nature Rev. Drug Discov. (2003) 2, 75-79



Humulin: primer producto terapéutico recombinante (insulina)

Recombivax HB: primera vacuna recombinante para uso humano

Roferon A: primera terapia recombinante contra el cáncer (interferón)

OKT-3: primer anticuerpo monoclonal murino para uso terapéutico

ReoPro: anticuerpo monoclonal químérico humano-murino (*Abciximab*)

Vitravene: primer agente terapéutico desarrollado con tecnología antisentido

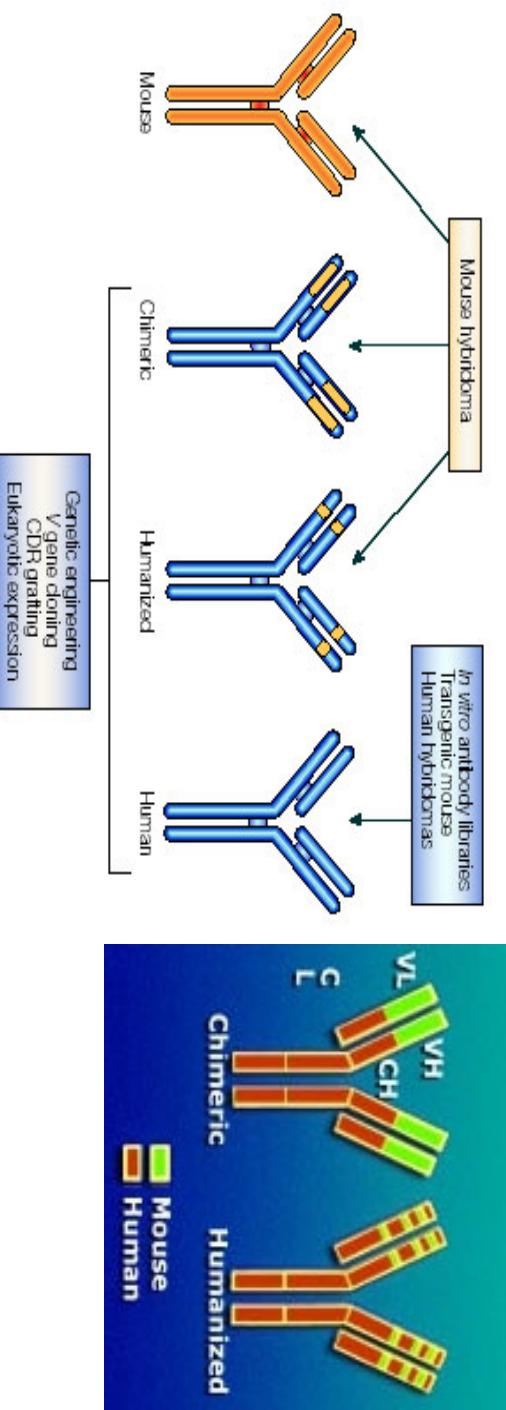
Productos biotecnológicos recombinantes

	Nombre genérico	Indicaciones terapéuticas
HORMONAS		
	Insulina humana (1982) y análogos	Diabetes insulino-dependiente
	Hormona del crecimiento humana (1985)	Deficiencias de crecimiento en niños; retraso de crecimiento en enfermedad renal crónica
	Hormona foliculo-estimulante, FSH (1996)	Anovulación y superovulación
	Glucagón (1998)	Hipoglucemia
	Tirotropina alta, TSH- α (1998)	Detección/tratamiento cáncer tiroides
FACTORES SANGUÍNEOS		
	Factor VIII coagulación (1992)	Hemofilia A
	Factor VIIa coagulación (1995)	Algunas formas de hemofilia
	Factor IX coagulación (1997)	Hemofilia B
	Moroctocog-alfa (1999)	Hemofilia A
	Activador plasminógeno tisular (tPA), Alteplasa (1987), Reteplasa (1996)	Trombolítico (infarto de miocardio)
	Hirudina (1997)	Prevención trombosis venosa; terapia anti-coagulante para trombocitopenia asociada a heparina
VACUNAS		
	Antígeno virus hepatitis B (1986)	Prevención hepatitis B
	Ospa de <i>Borreliá burgdorferi</i> (1998)	Vacuna enfermedad de Lyme
FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS		
	Nombre genérico	Indicaciones terapéuticas
INTERFERONES E INTERLEUCINAS		
	Interferón α 2a (1986)	Leucemia de células pilosas; sarcoma de Kaposi
	Interferón α 2b (1986)	Leucemia de células pilosas; verrugas genitales; hepatitis B y C; varios cánceres
	Interferón γ 1b (1990)	Enfermedad granulomatosa crónica
	Interferón β 1b (1995)	Esclerosis múltiple
	Interferón β 1a (1996)	Esclerosis múltiple
	Interferón α (1997)	Hepatitis C crónica
	Interleucina 2 (1992)	Carcinomas de células renales
	Interleucina 11 (1997)	Prevención trombocitopenia inducida por quimioterapia
OTROS		
	Dornasa alfa, DNase (1986)	Fibrosis quística.
	β -glucocerebrosidasa (1994)	Tratamiento enfermedad de Gaucher
	Macrófagos, filigrastim, GM-CSF (1991)	Neutropenia inducida por quimioterapia anticancertera
	Factor crecimiento derivado de plaquetas, PDGF (1997)	Ulceras neuropáticas diabéticas en extremidades inferiores
	TNF- α (1999)	Adyuvante en cirugía para extirpación tumores

Ac monoclonales de ratón o murinos: vida media corta; no provoca la respuesta de un Ac-humano; se producen anticuerpos anti-Ac-ratón

Ac quimérico: región Fc humana + región Fv ratón. Se producen anticuerpos anti-Ac-quimera

Ac humanizado: región hipervariable (CDRs) ratón + Fv y Fc humanos.



Anticuerpos monoclonales recombinantes (murinos, quiméricos y humanizados)

Año	Nombre genérico	Indicaciones terapéuticas	Diana
1986	Muromomab CD3 (m)	Reversión rechazo agudo trasplante de riñón	Antígeno superficie CD3 linfocitos T
1994	Abciximab (q)	Prevención de coágulos sanguíneos	Receptor GP _{IIb/IIIa} plaquetas
1997	Rituximab (q)	Linfoma no-Hodgkin	Antígeno superficie CD20 linfocitos B
1997	Daclizumab (h)	Prevención rechazo agudo trasplante de riñón	Cadena α receptor IL-2
1998	Basiliximab (q)	Profilaxis rechazo agudo órganos en transplante renal alogénico	CD25
1998	Infliximab (q)	Tratamiento enfermedad de Crohn	Factor de necrosis tumoral alfa, TNFα
1999	Palivizumab (h)	Profilaxis enfermedades tracto respiratorio producidas por VRS en niños	Epítopo superficie virus respiratorio sincitial
1998	Trastuzumab (h)	Tratamiento cáncer mama metastásico (si tumor sobreexpresa HER2)	Receptor factor de crecimiento epidémico humano tipo 2 (HER2)
2003	Omalizumab (h)	Asma persistente de moderado a severo	Immunoglobulina IgE
2003	Bevacizumab (h)	Cáncer colorectal metastásico	Factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF)
2004	Efalizumab (h)	Psoriasis en placas	subunidad α (CD11a) del antígeno asociado a función leucocitaria 1 (LFA1)
	Ibritumomab tiuxetan (m)	Linfomas no-Hodgkin	anti-CD20 + ⁹⁰ Ytrium
	Gemtuzumab ozogamicin (h)	Leucemia mielogénica aguda	anti-CD33 + caliqueamicina