

# Farmacología y Farmacoterapia I

## Grado en Farmacia - UAH

### Tema 4 (curso 2021-2022)

Mecanismos generales de la acción farmacológica.

Introducción a la Farmacología Molecular.

Prof. Federico Gago Badenas  
Universidad de Alcalá  
(federico.gago@uah.es)



## ¿Cómo modifican los fármacos las funciones biológicas?

- ❑ Mecanismos inespecíficos, consecuencia de las propiedades físico-químicas del **fármaco** o la **sustancia medicinal**, por ejemplo:
  - acción osmótica: **lactulosa** como laxante, **manitol** como diurético, etc.
  - acción lubricante: **glicerina** y **parafina** como laxantes.
  - acción oxidante: **peróxido de hidrógeno** y **permanganato potásico**, como antisépticos o desinfectantes.
  - acción astringente por precipitación de proteínas: **taninos** utilizados como antihemorroidales o antidiarreicos.
  - quelación de metales: **penicilamina**, **desferrioxamina**, etc.
  - adsorbentes: **caolín**, **carbón activo** (=“carbón activado”), etc.
  - tensoactivos: **dimeticona** como antiflatulento.
  - neutralizantes de la acidez gástrica: **bicarbonato sódico**, **carbonato cálcico**, **carbonato magnésico**, **hidróxido de aluminio**, **almagato**, etc.
  - resinas de intercambio iónico: **colestiramina** y **colestipol**, para secuestrar ácidos biliares en el intestino y bajar el colesterol en sangre.
- ❑ Mecanismos específicos: interacción con macromoléculas diana.

# Mecanismos de Acción de los Fármacos (1/4)

## 1. Inhibición enzimática:

- Inhibidores reversibles no-covalentes: competitivos, acompetitivos y no competitivos
    - Captopril**: enzima convertidora de angiotensina (ECA)
    - Estatinas**: hidroximetilglutaril-coenzimaA (HMG-CoA) reductasa
    - Sildenafil**: fosfodiesterasa 5 (PDE5)
  - Inhibidores análogos del estado de transición (e.g. citidina desaminasa)  
Inhibidores bi-producto  
HOOC-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>Phe)COOH, **enalaprilato**
  - Inhibidores reversibles covalentes (e.g. serina-proteasas, fosfatasa)  
-CHO + HO-Ser → -CH(OH)-O-Ser
  - Inhibidores irreversibles covalentes
    - AAS (Aspirina®)** + HO-Ser (COX) → CH<sub>3</sub>CO-O-Ser (COX) + ácido salicílico
    - Penicilinas** (acilación de transpeptidasa bacteriana)
    - Finasterida** (unión al NADP<sup>+</sup> en la esteroide-5 $\alpha$ -reductasa)
- Inhibidores "suicidas": sustratos modificados sobre los que la enzima comienza la reacción pero que dan lugar a intermedios reactivos que provocan su inactivación. Ejemplos: **5-FU** (timidilato sintetasa), **eflornitina** (ornitina descarboxilasa), **vigabatrina** (GABA transaminasa)...
- Inhibidores que no se unen al bolsillo de unión del sustrato, e.g. **hirudina**<sup>56-65</sup>

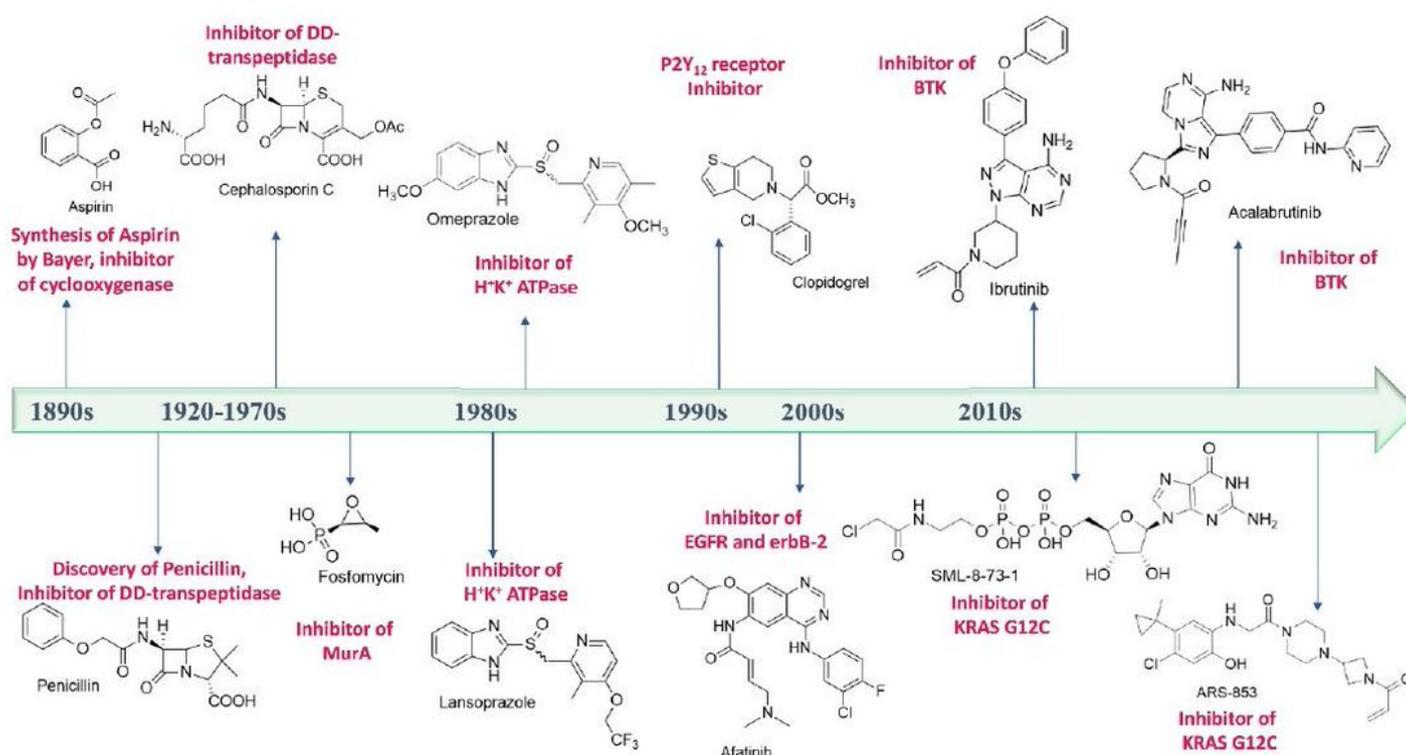
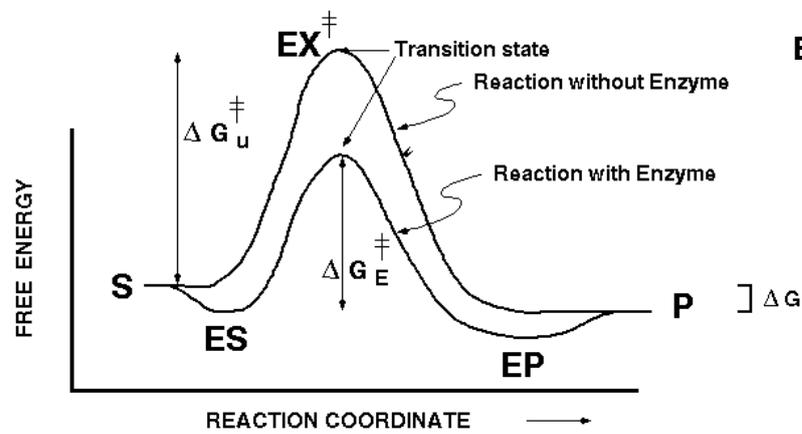
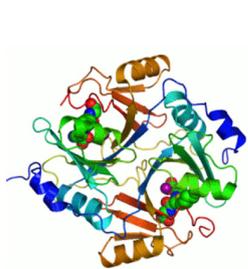
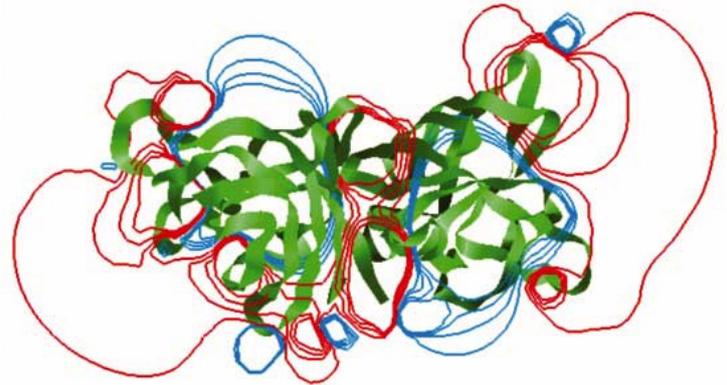


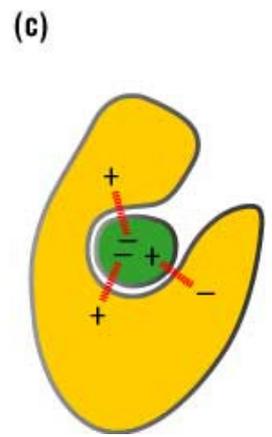
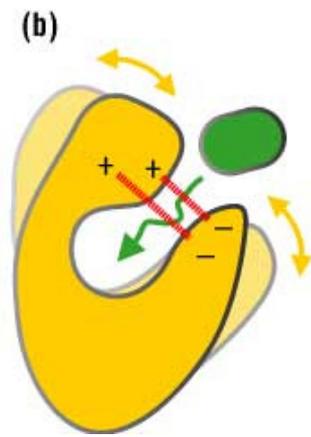
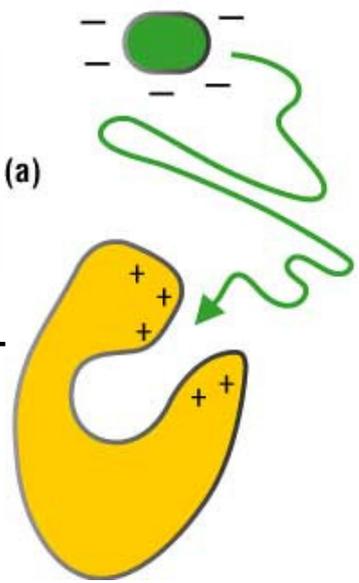
Figure 2. A brief timeline of covalent drug discovery. Structures of covalent inhibitors are provided along with the enzymes/proteins they inhibit.



**ESTABILIZACIÓN DEL ESTADO DE TRANSICIÓN ENTRE SUSTRATOS Y PRODUCTOS, CON DISMINUCIÓN DE LA ENERGÍA LIBRE DE ACTIVACIÓN**

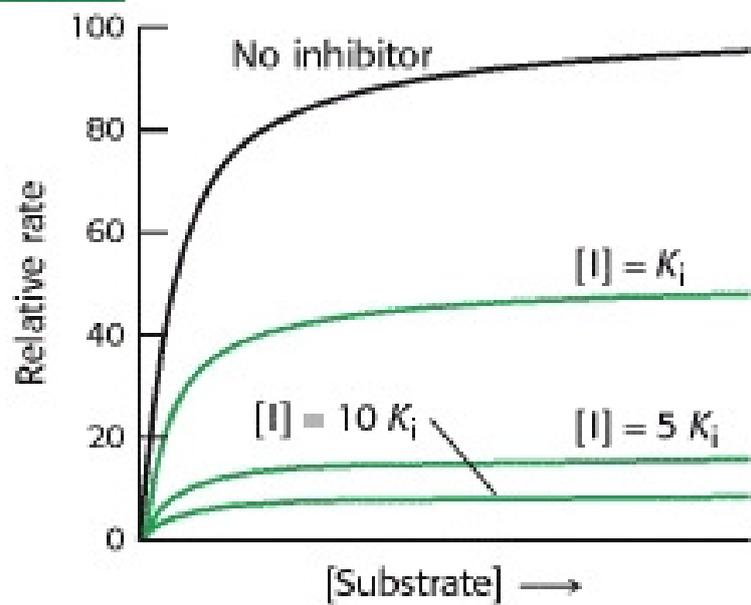
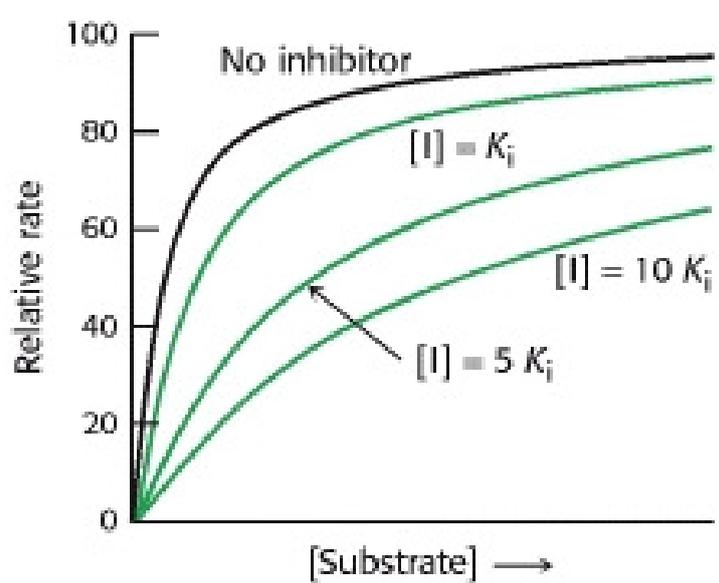
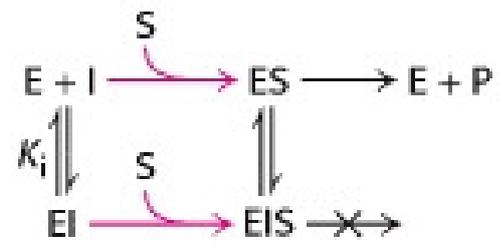
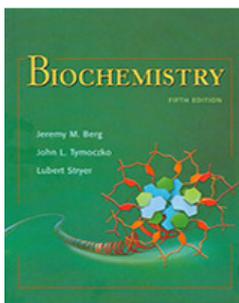
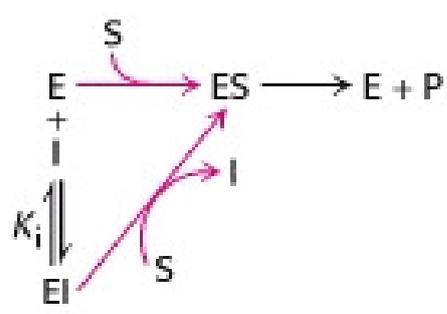


**ENTORNO PRE-ORGANIZADO DEL SITIO ACTIVO DE LA ENZIMA**

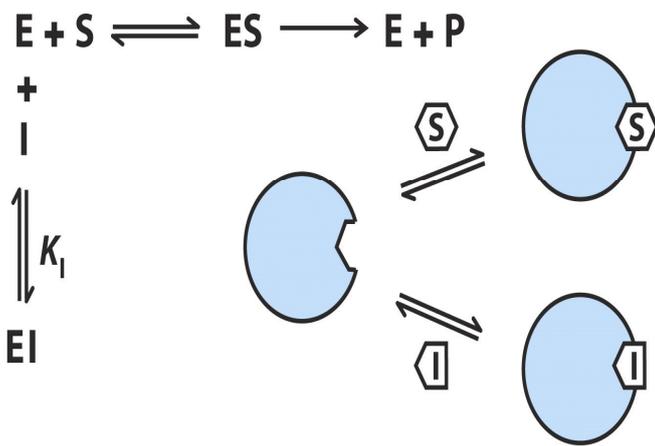


**Cinética de un inhibidor competitivo**

**Cinética de un inhibidor no-competitivo**



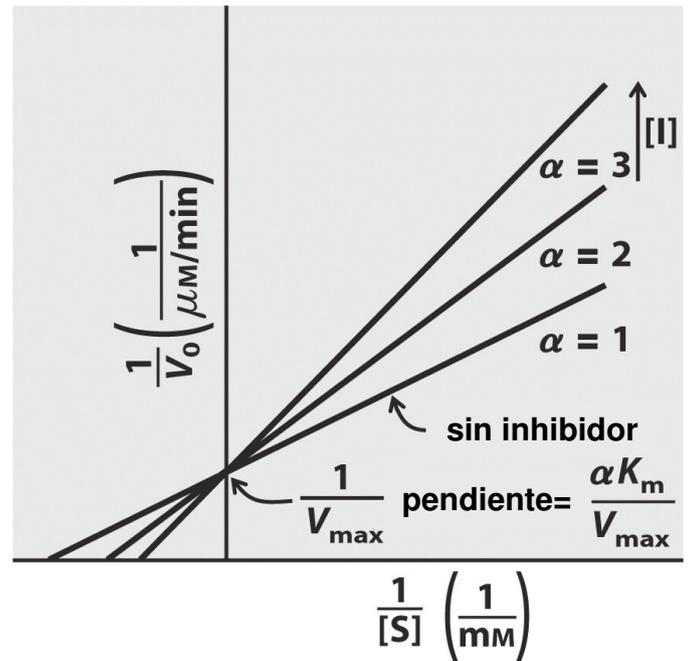
## (a) Inhibición competitiva



El inhibidor (I) se une al mismo sitio de la enzima (E) que el sustrato (S) pero se puede desplazar añadiendo más sustrato, de modo que:

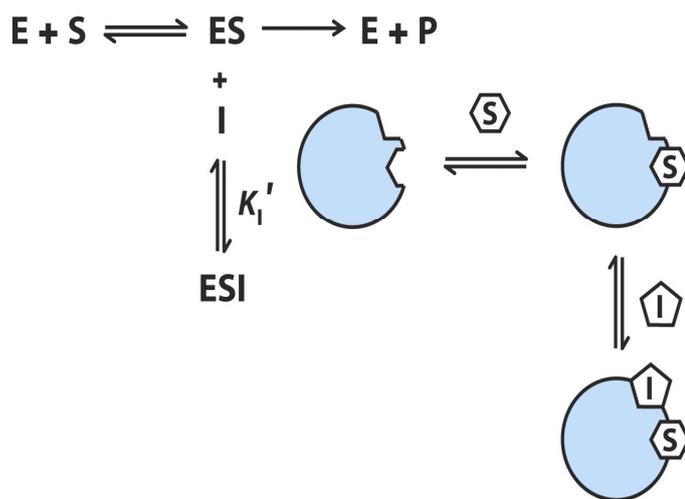
- no se afecta la  $V_{\max}$
- la  $K_m$  ( $\alpha K_m$ ) aparente aumentará con la concentración de inhibidor.

$$\frac{1}{V_0} = \left( \frac{\alpha K_m}{V_{\max}} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$



$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{\alpha K_m + [S]} \quad \alpha = 1 + [I]/K_i$$

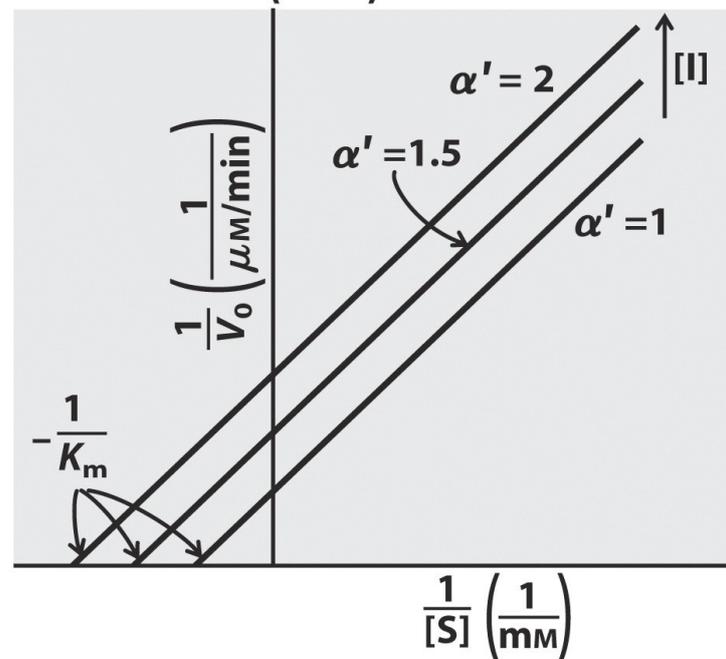
## (b) Inhibición acompetitiva



El inhibidor (I) se une sólo al complejo ES de modo que la inhibición no se puede superar al aumentar [S]. Como I impide que una fracción de ES participe en la reacción:

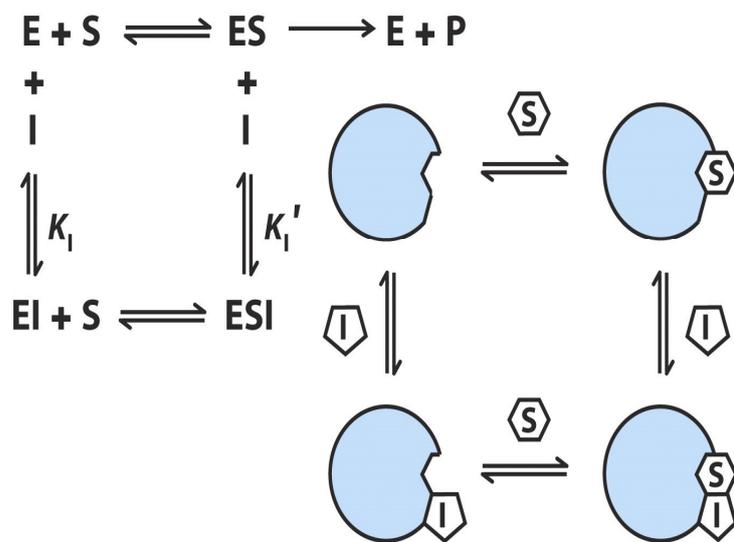
- disminuye la  $V_{\max}$
- decrece proporcionalmente la  $K_m$
- la  $K_i$  es fija

$$\frac{1}{V_0} = \left( \frac{K_m}{V_{\max}} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{\alpha'}{V_{\max}}$$

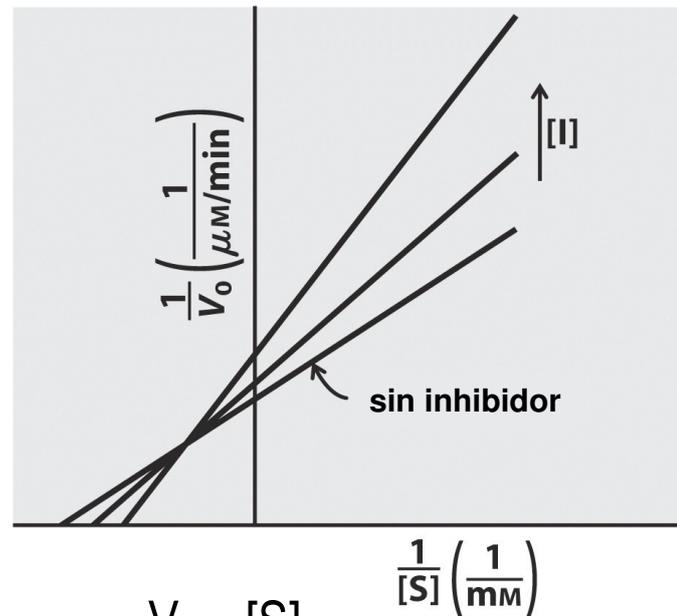


$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + \alpha' [S]} \quad \alpha' = 1 + [I]/K_i'$$

## (c) Inhibición mixta



$$\frac{1}{V_0} = \left( \frac{\alpha K_m}{V_{\max}} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{\alpha'}{V_{\max}}$$



$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{\alpha K_m + \alpha' [S]}$$

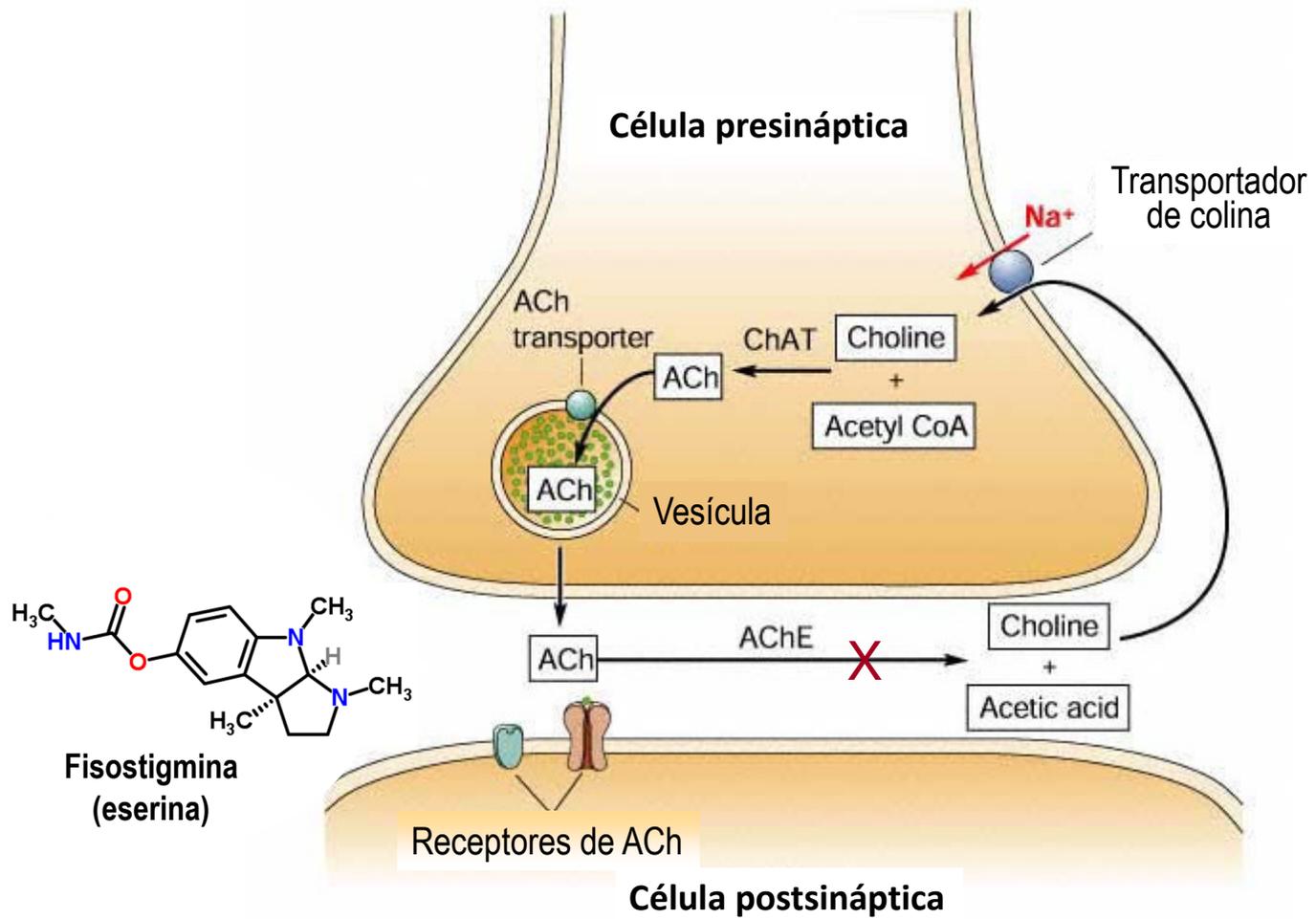
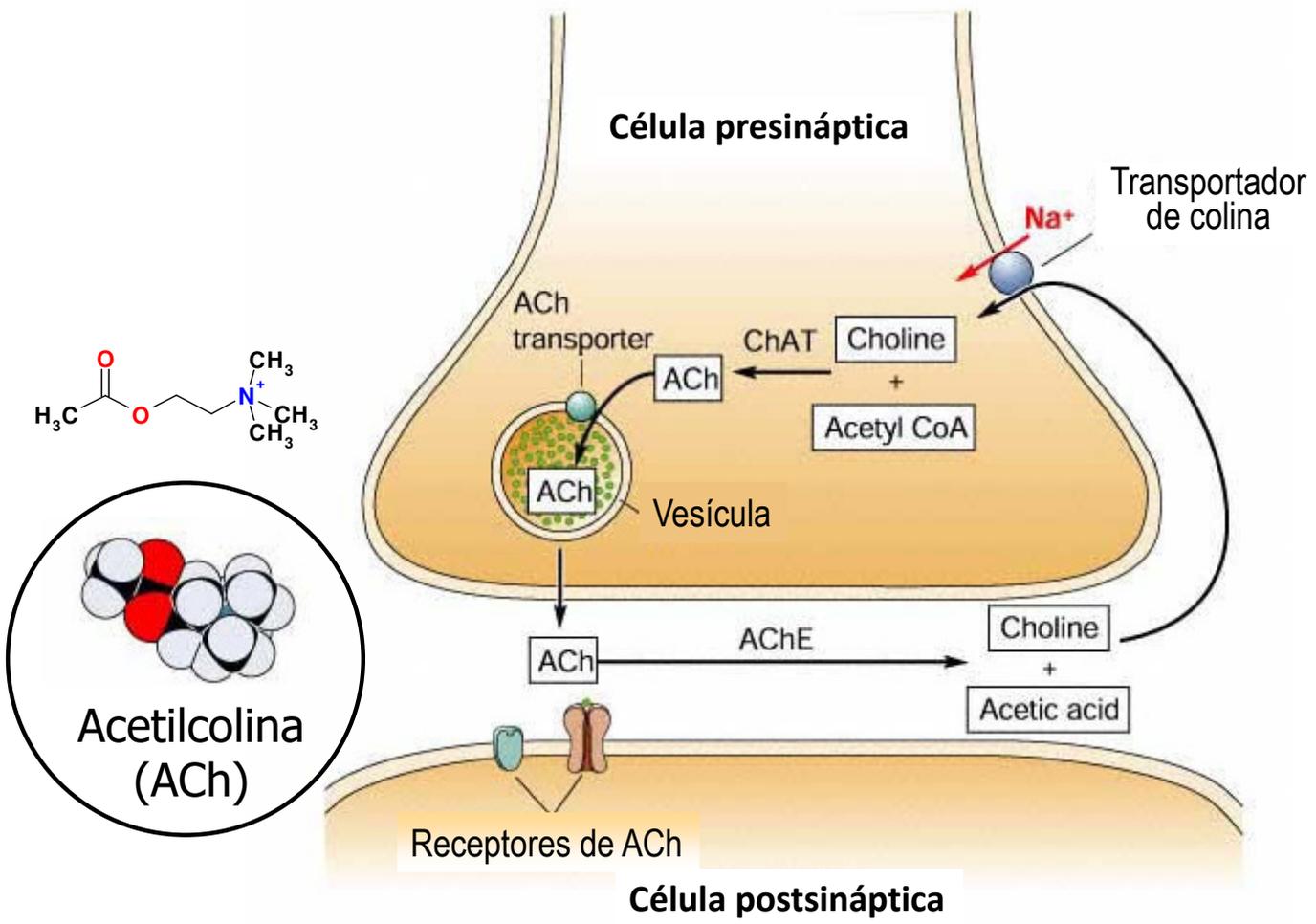
El inhibidor (I) se une a un sitio diferente al del sustrato, bloqueando bien a la enzima (E) o al complejo ES. La  $K_i$  es fija:

- se ven afectadas tanto la  $V_{\max}$  y la  $K_m$ , aunque no siempre

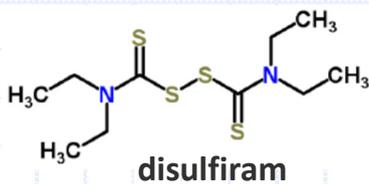
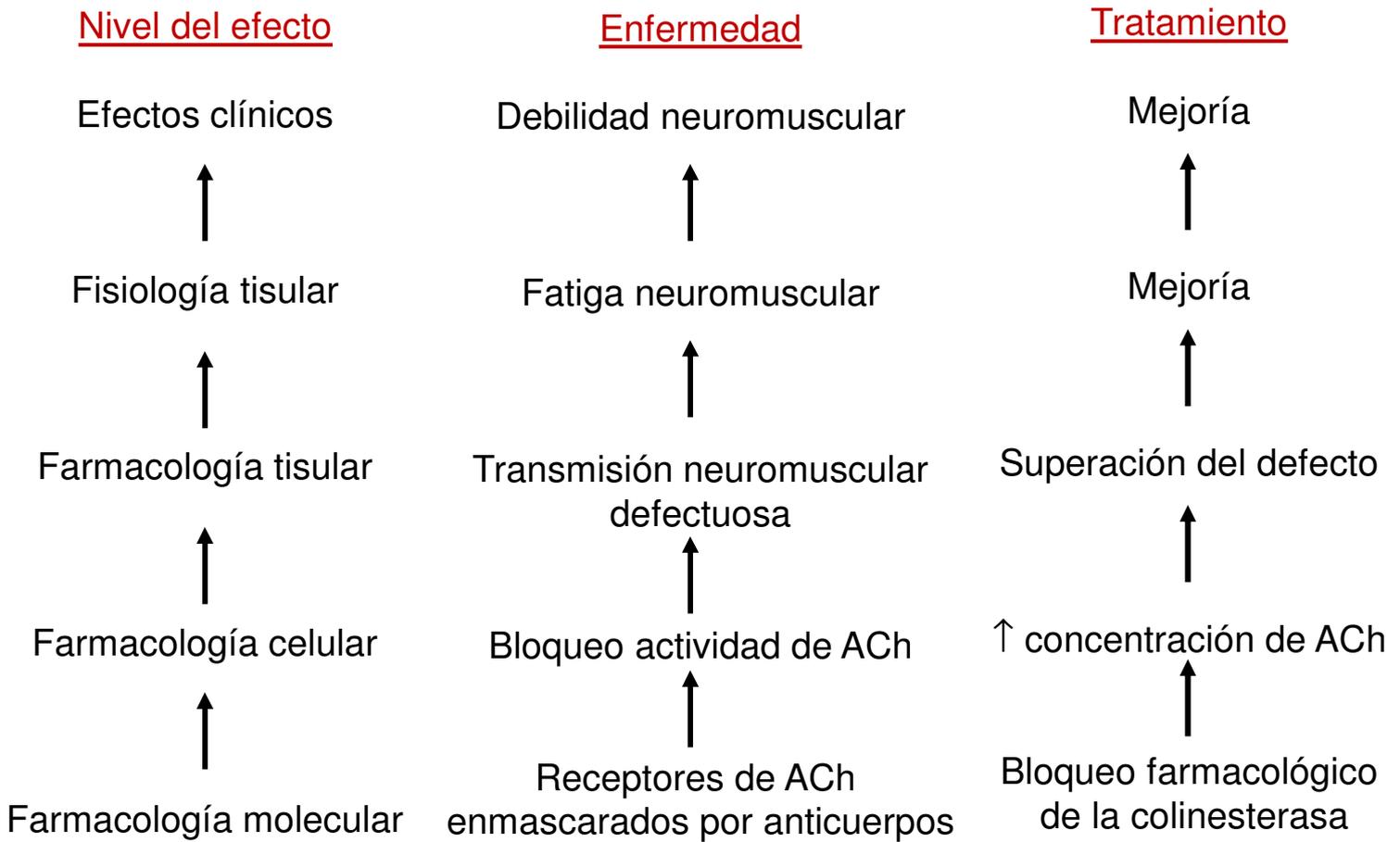
Si  $\alpha = \alpha'$ , la  $V_{\max}$  disminuye y la  $K_m$  no varía. I actúa como si eliminara de la reacción una cierta cantidad de E: **inhibición no competitiva**

## Ejemplos de enzimas que son inhibidas por fármacos comercializados

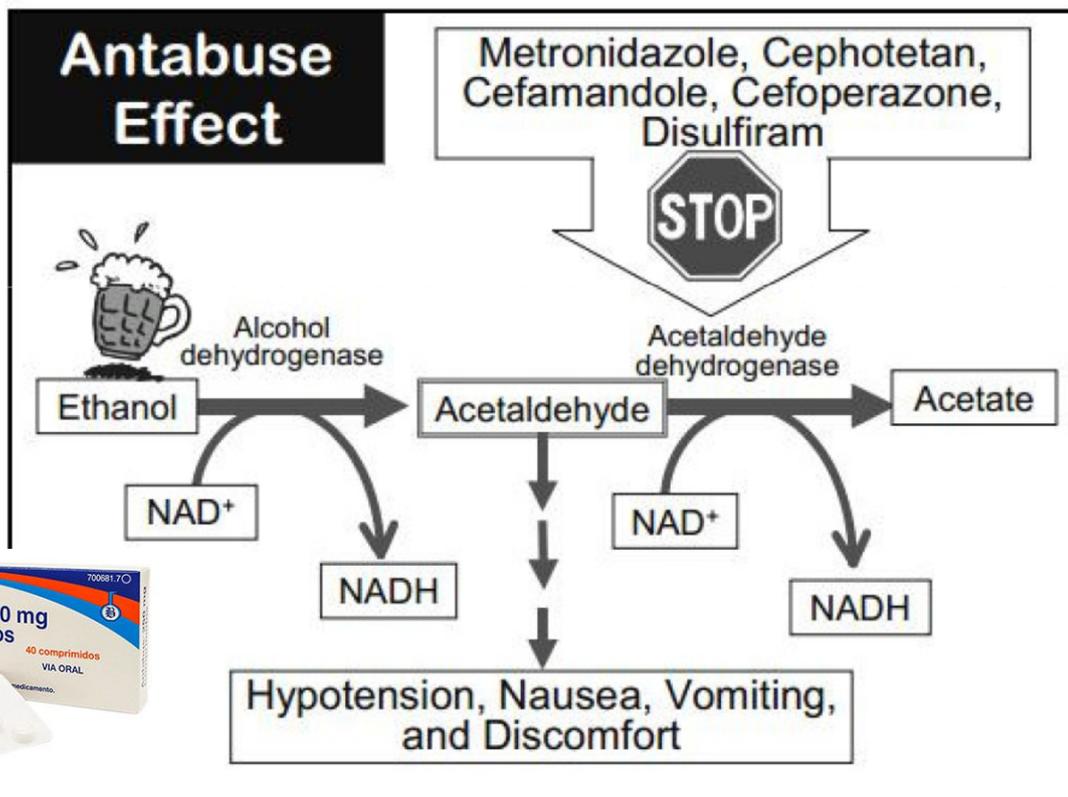
Enzima	Función	Indicaciones de los inhibidores
Acetilcolinesterasa	ACh → acetato + colina	miastenia grave
Aldehído deshidrogenasa	CH <sub>3</sub> CHO → CH <sub>3</sub> COOH	alcoholismo
Dihidrofolato reductasa (DHFR)	FH <sub>2</sub> → FH <sub>4</sub>	cáncer, infecciones
Ciclooxigenasa (COX)	síntesis de 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 → tiroglobulina	hipertiroidismo
Yodotironina-5' desyodinasa	T <sub>4</sub> → T <sub>3</sub>	hipertiroidismo
Anhidrasa carbónica	CO <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O → HCOOH	glaucoma, epilepsia
Vitamina K epóxido reductasa	activ. vitamina K 2,3-epóxido	coagulación de la sangre
<b>Enzima convertidora (ECA)</b>	sist. renina-angiotensina	hipertensión
Renina	sist. renina-angiotensina	hipertensión
<b>HMG-CoA-reductasa</b>	biosíntesis colesterol	hipercolesterolemia
Xantino oxidasa	biosíntesis ácido úrico	hiperuricemia
Aromatasa	síntesis de estradiol	cáncer de mama
<b>5α-testosterona reductasa</b>	testosterona → dihidrotest.	hiperplasia/cáncer próstata
<b>Fosfodiesterasa 5 (PDE5)</b>	hidrólisis AMPc y GMPc	disfunción eréctil
Factor Xa humano	cascada coagulación	trombosis, embolia pulmonar
Timidilato sintetasa (TS)	síntesis de ácidos nucleicos	cáncer, psoriasis
<b>Aspartil proteasa VIH</b>	procesado polipéptidos virales	SIDA
Transcriptasa VIH	ARN → ADN	SIDA

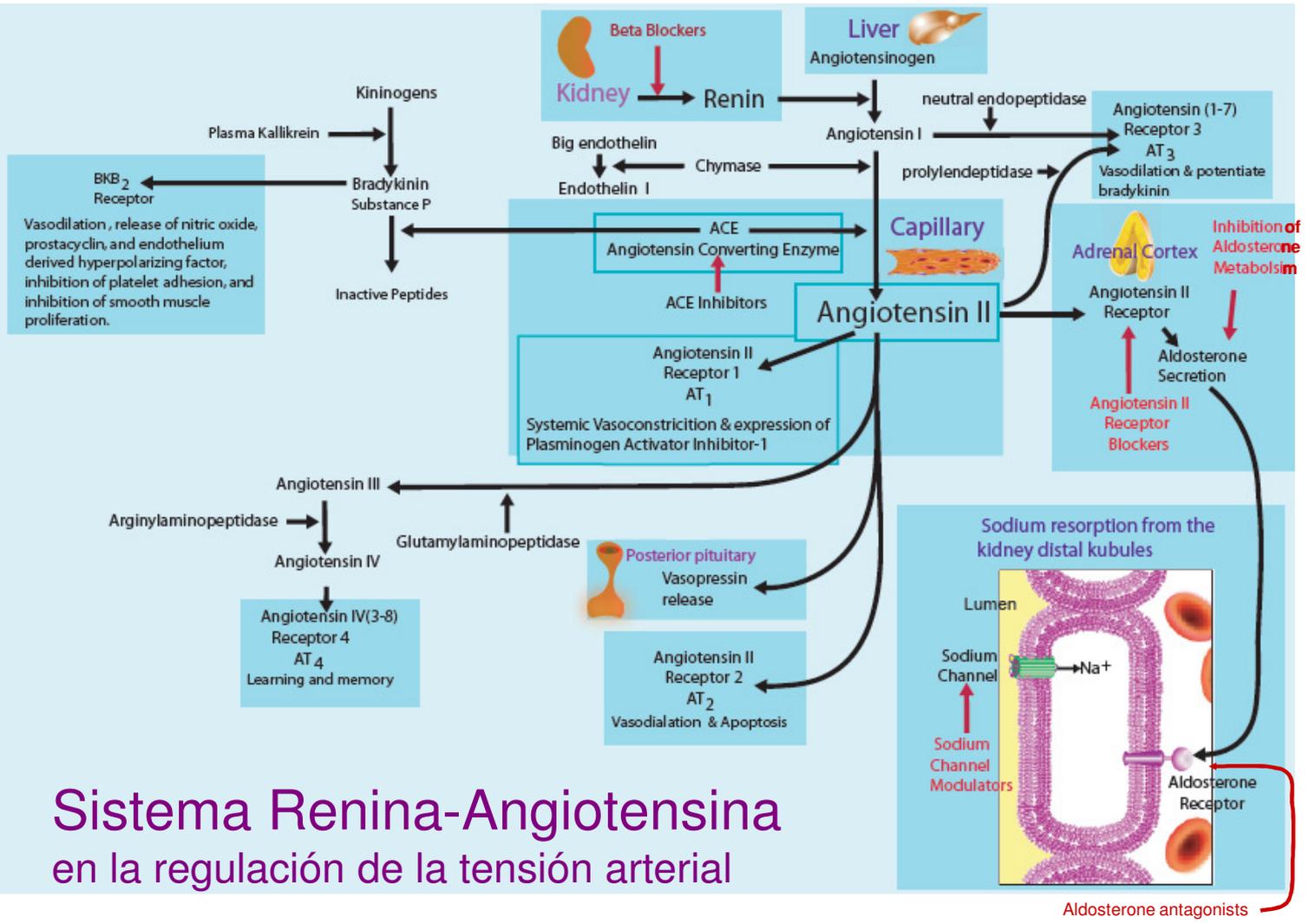


# MIASTENIA GRAVIS – enfermedad y tratamiento



## Antabuse Effect

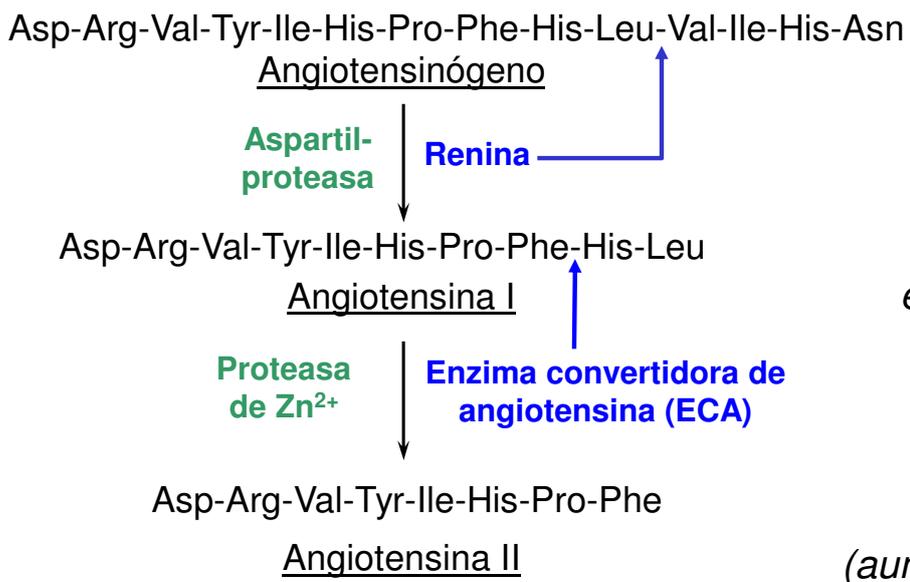




## Sistema Renina-Angiotensina en la regulación de la tensión arterial

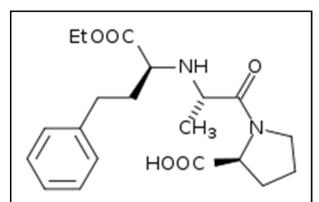
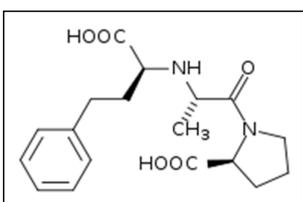
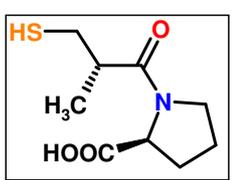
Aldosterone antagonists

## Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs)



*escasa actividad biológica*

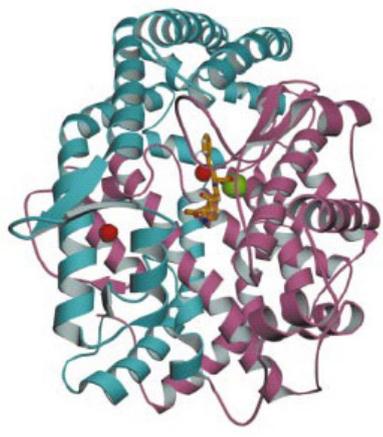
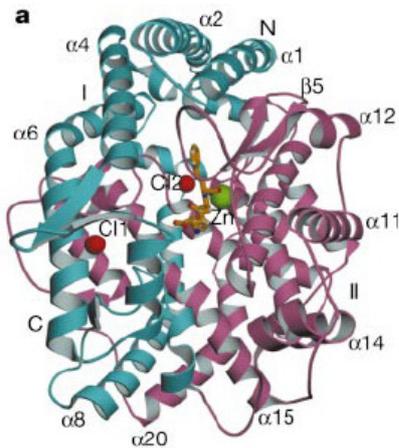
*potente vasoconstrictor (aumenta la presión sanguínea)*



Captopril (primer IECA)

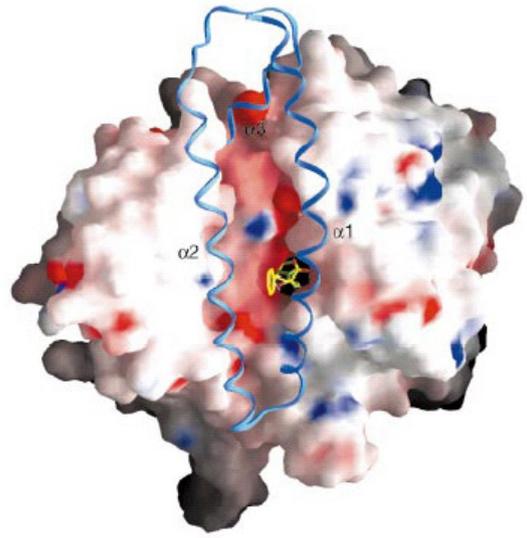
Enalaprilato (iny.)

Enalapril (p.o.)

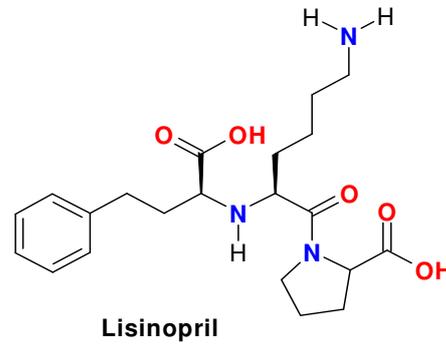


# Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme–lisinopril complex

Ramanathan Natesh<sup>+</sup>, Sylva L. U. Schwager<sup>†</sup>, Edward D. Sturrock<sup>†</sup> & K. Ravi Acharya<sup>+</sup>

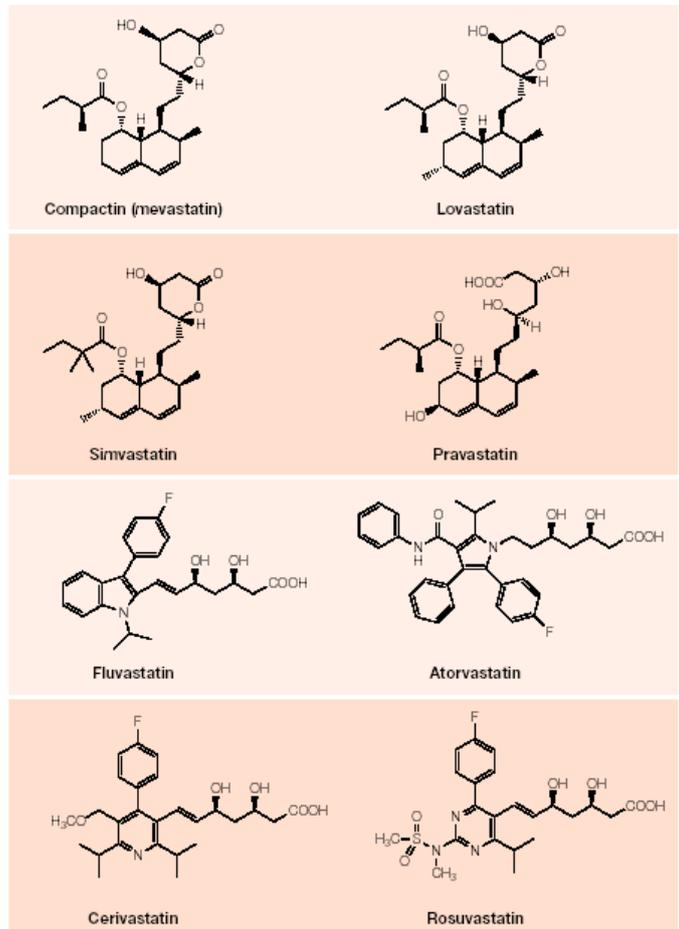
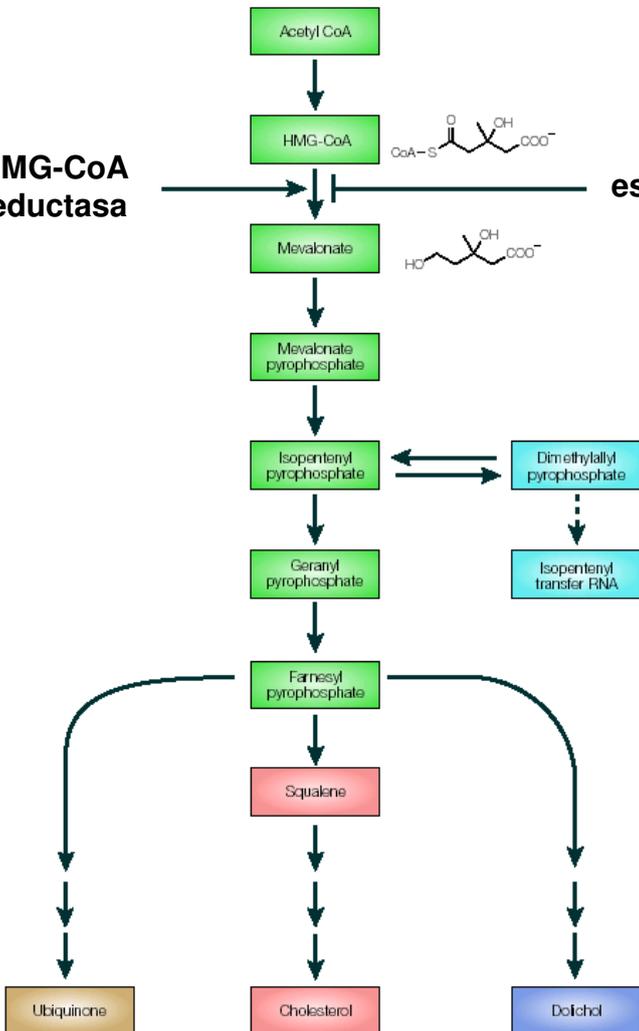


**Enzima convertidora de angiotensina (ECA) = peptidil dipeptidasa A, (EC 3.4.15.1): dipeptidil carboxipeptidasa de membrana tipo-I, esencial para la regulación de la presión arterial y homeostasis de electrolitos a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona.**

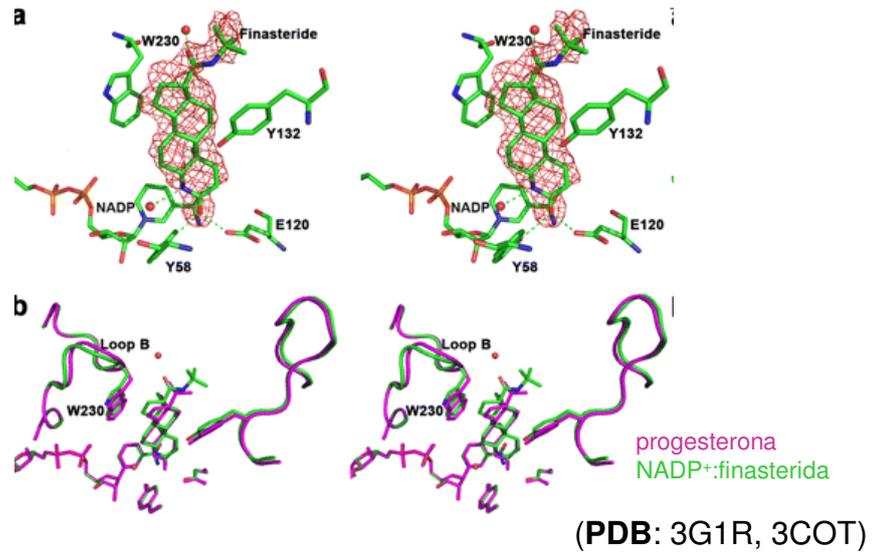
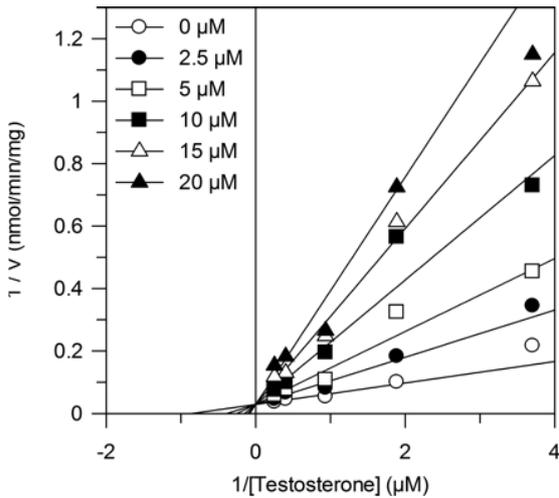
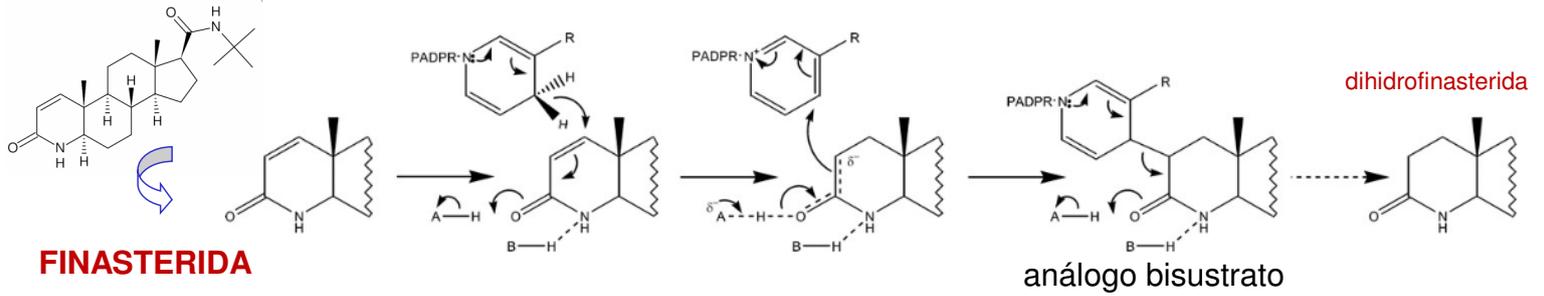


**HMG-CoA reductasa**

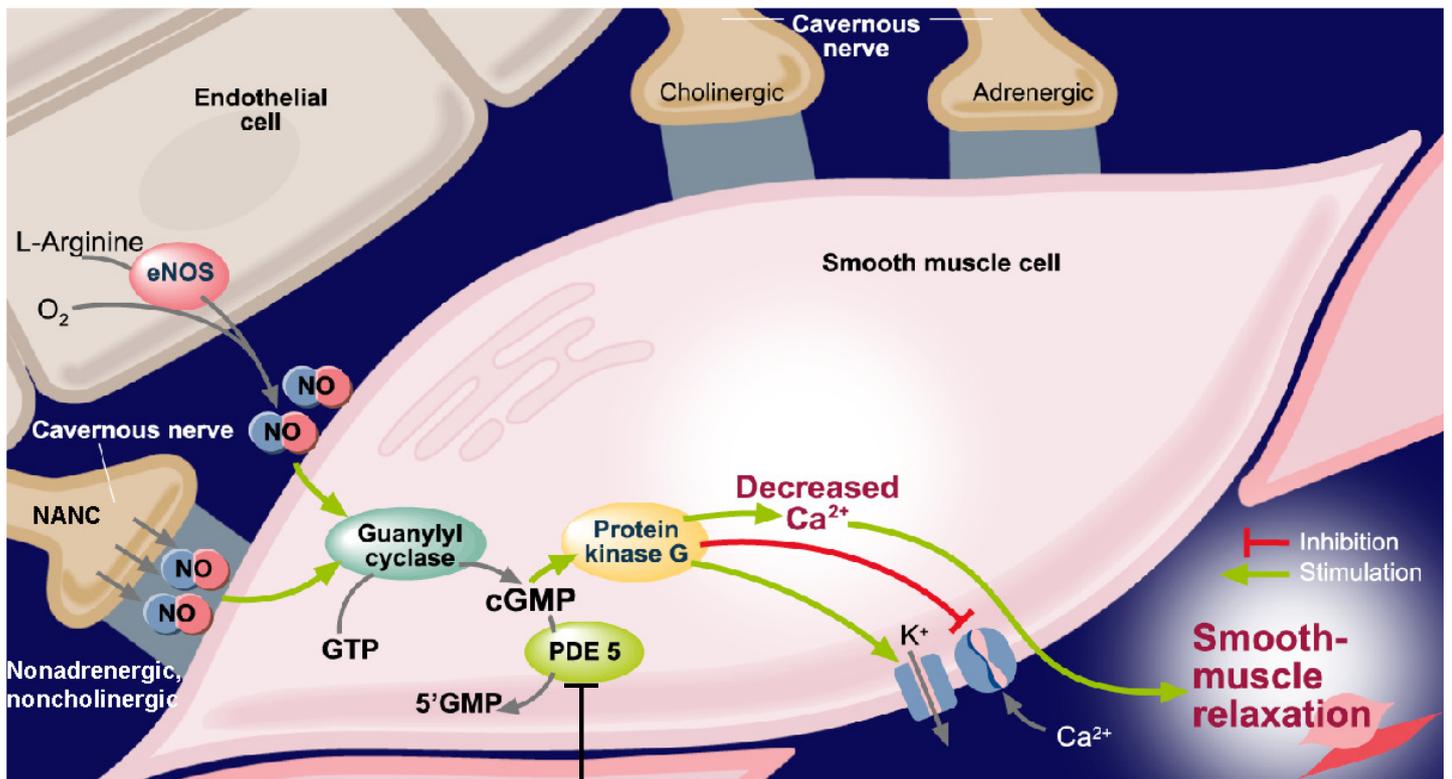
**estatinas**



# Inactivación “basada en mecanismo” de la 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 (AKR1D1) por finasterida



## Mecanismo de erección penil mediado por NO/GMPc:



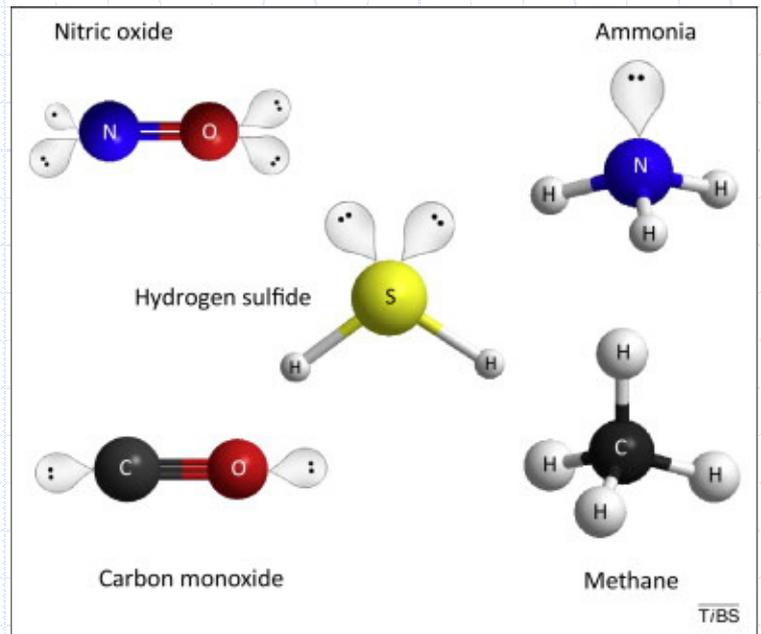
Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Avanafil

# Ejemplos de Gasotransmisores: Moléculas gaseosas de señalización generadas endógenamente.

El **óxido nítrico** (NO) fue el primer gasotransmisor identificado. Su producción en distintos tipos de células de mamífero está catalizada por varias isoformas de la NO sintasa, que utiliza L-arginina como sustrato.

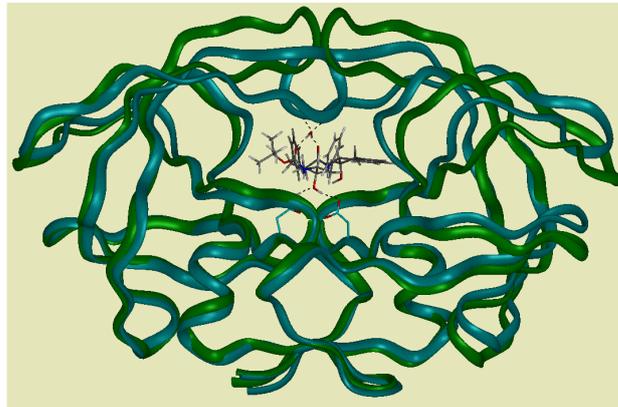
Este descubrimiento supuso una verdadera revolución ya que mostró que una molécula de gas puede actuar como transmisor de señales reguladoras de la función celular.

**NO** = factor relajante derivado del endotelio (EDRF).



*Trends in Biochemical Sciences*, 39(5):227 (2014)

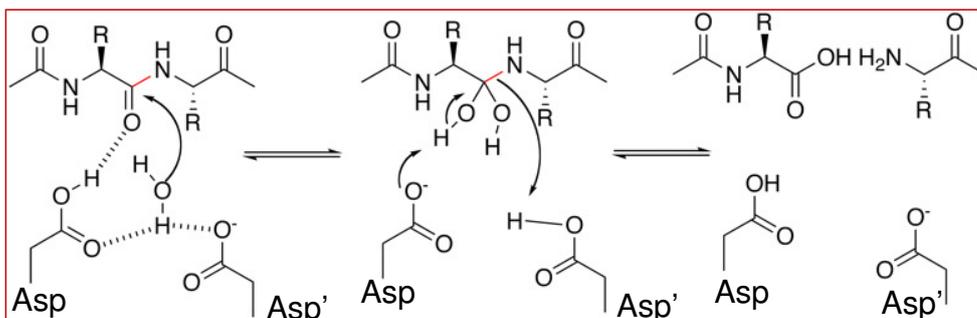
## ASPARTIL PROTEASA DEL VIRUS TIPO-1 DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA



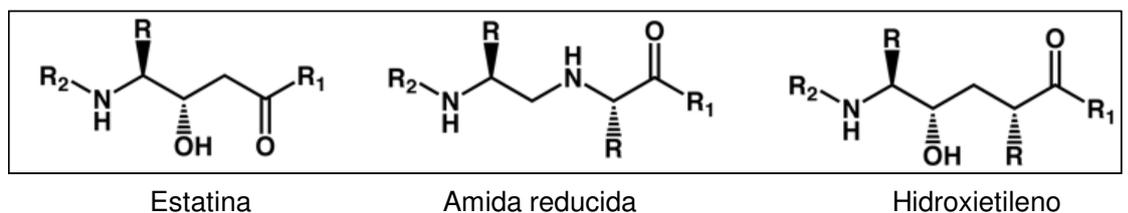
Conformación APO

Conformación unida a sustrato/inhibidor

REACCIÓN:



EJEMPLOS DE ANÁLOGOS DEL ESTADO DE TRANSICIÓN



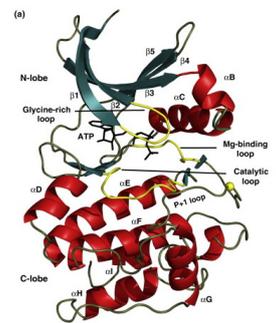
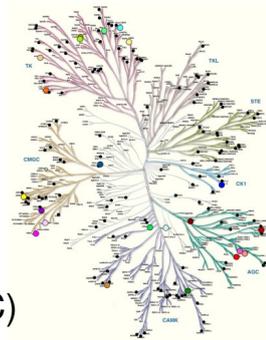
## Ejemplos de otras enzimas contempladas como posibles dianas farmacológicas

Enzima	Función	Patología	Estado de desarrollo
trombina	coagulación	infarto, trombosis	comercializados
MMP's	matriz celular	inflamación, cáncer	clínica - fase III
triptasa	fagocitosis	inflamación, asma	clínica - fase II
elastasa	degradación del tejido conectivo	enf. pulmonares, inflamación, ...	clínica - fase I
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
$\beta$ , $\alpha$ -secretasa	procesado $\beta$ -APP	enfermedad Alzheimer	preclínica
calpaínas	proteínas turnover, ...	infarto, Alzheimer	preclínica
caspasas	apoptosis	amplio espectro	preclínica

**Protein kinasas:** importantes transmisoras de señales en células eucarióticas.

El "kinoma" humano incluye 518 protein kinasas y la actividad de alguna de ellas está regulada defectuosamente en algunos tumores:

Ejemplo de fármaco: **Imatinib** → kinasa Bcr-Abl (LMC)



## Mecanismos de Acción de los Fármacos (2/4)

### 2. Activación o bloqueo de:

#### A) Receptores de neurotransmisores y hormonas

- Receptores de membrana para **neurotransmisores** y **neuropéptidos**:
  - receptores metabotrópicos, acoplados a proteínas G (*G-Protein Coupled Receptors* = **GPCR**), con 7 segmentos transmembrana (7TM): adrenalina, ACh, dopamina, opioides...
  - receptores ionotrópicos = canales iónicos operados por ligando: glutamato, glicina...
- Receptores de membrana para **hormonas peptídicas**: insulina, hormona del crecimiento...
- Receptores nucleares (para **hormonas esteroideas** y otros ligandos): estradiol, T<sub>4</sub>...

#### B) Transportadores (en contra de un gradiente de concentración)

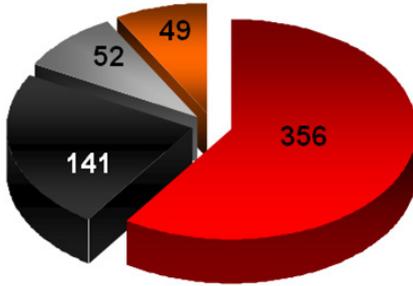
- ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-dependiente (glucósidos cardiotónicos; digitálicos), ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-dependiente (bomba de protones; omeprazol)...
- Co-transportadores (*Simportadores*): Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> (diuréticos), Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>...
- Transportadores de neurotransmisores: captación y recaptación (de membrana y vesiculares): bloqueados por cocaína, antidepresivos tricíclicos (imipramina), fluoxetina...

#### C) Canales iónicos operados por voltaje

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

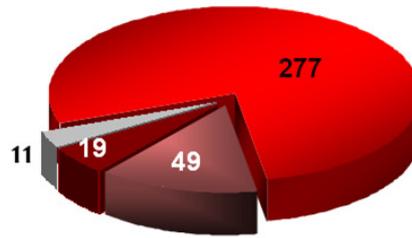
# Base de datos oficial del comité de nomenclatura de receptores y clasificación de fármacos de la IUPHAR

## Número de genes humanos



- GPCRs
- VGICs
- LGICs
- Receptores nucleares

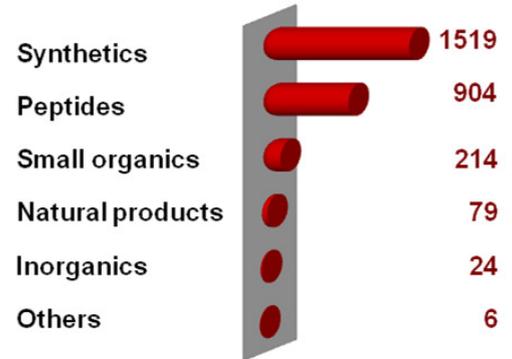
## Clases de GPCR



- Class A inc 93 orphans\*
- Class B inc 34 orphans\*
- Class C inc 7 orphans\*
- Frizzled

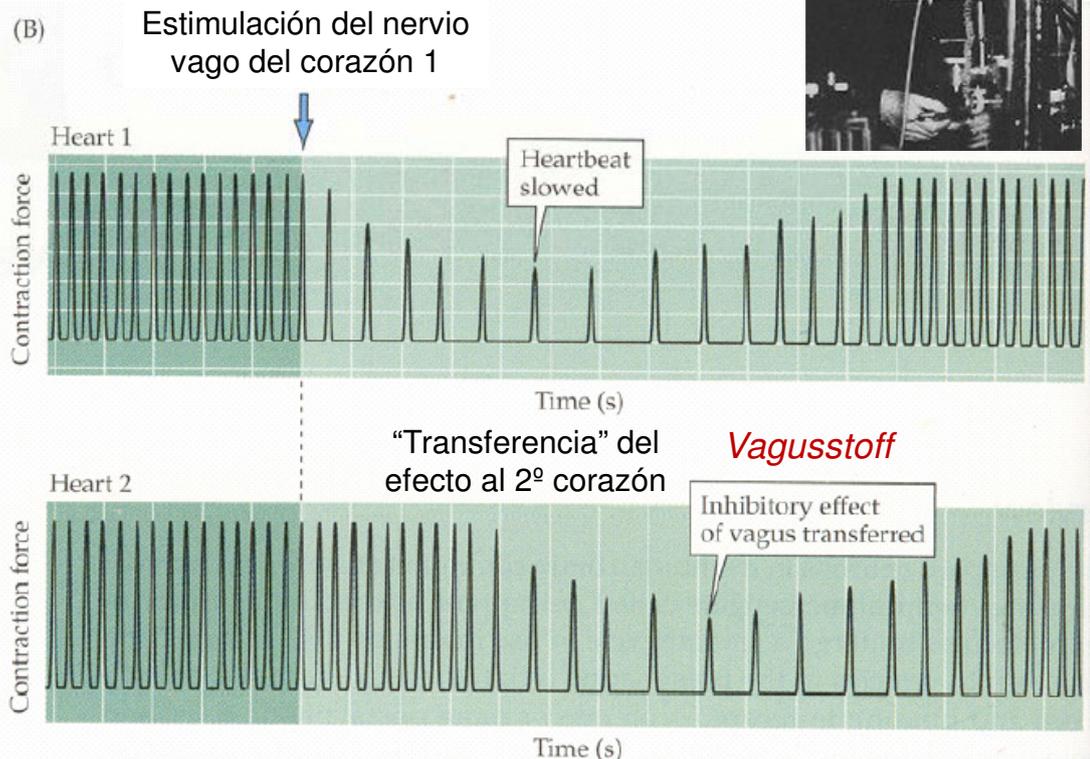
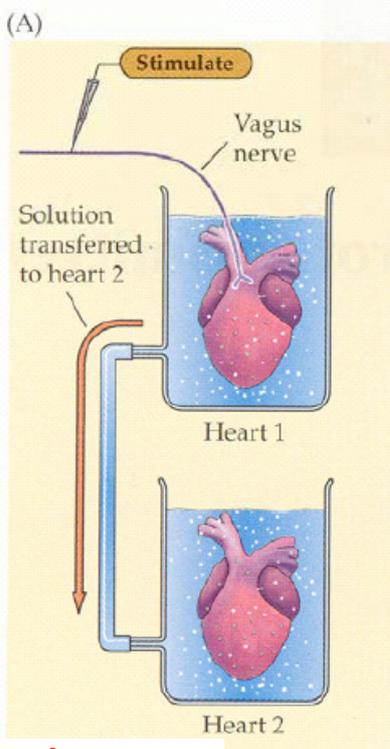
\* Los receptores huérfanos se definen como proteínas que guardan semejanza con receptores conocidos pero cuyos ligandos endógenos no se han identificado todavía de forma concluyente.

## Ligandos (fármacos)



<http://www.iuphar-db.org/index.jsp>

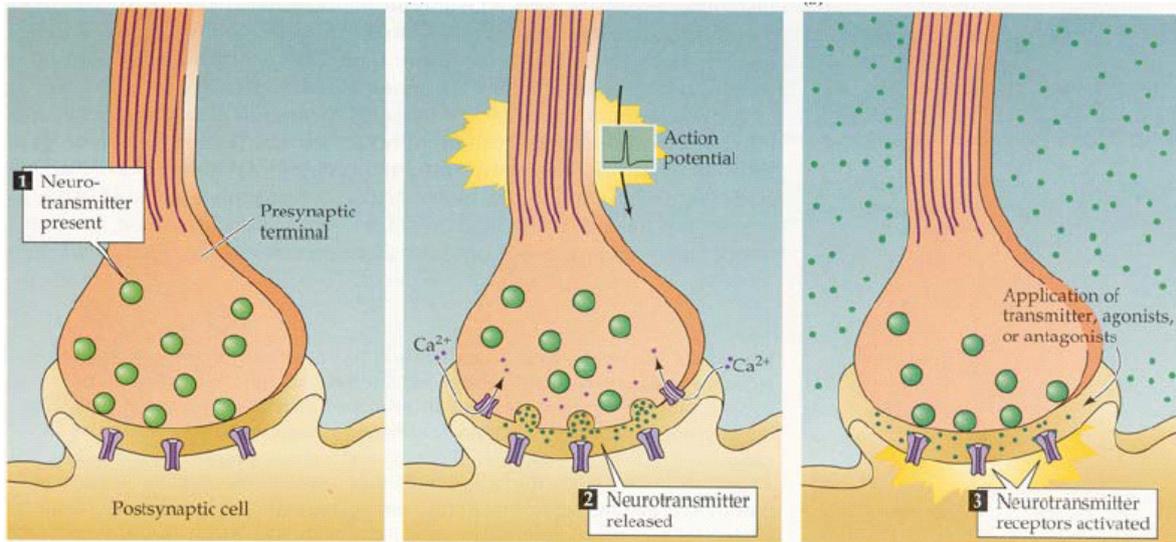
## Experimento de Otto Loewi que demuestra el Principio de la Transmisión Química



Registros poligráficos



# Crterios clasicos para considerar a una sustancia quimica como neurotransmisor



- 1) La sustancia debe estar presente en la neurona, específicamente en la terminal sináptica.
- 2) La célula nerviosa puede sintetizar o acumular la sustancia
- 3) La sustancia se libera de la terminal nerviosa cuando se activa de forma dependiente de  $Ca^{2+}$
- 4) La sustancia mimetiza la actividad funcional observada tras la estimulación de la neurona, de forma tanto cualitativa como cuantitativa.
- 5) Existe un mecanismo activo para finalizar la acción de la sustancia (por ej., degradación enzimática o recaptación).

Muchos fármacos **mimetizan** o **antagonizan** los efectos de la la sustancia neurotransmisora.

## PRINCIPALES RECEPTORES METABOTRÓPICOS (GPCR)

CLASE	Glutamato	GABA <sub>B</sub>	Dopamina	Adrenalina / Noradr.	Histamina	Serotonina	P2Y	Muscarínicos ACh	Opioides
SUBTIPO	<b>Clase I</b>	GABA <sub>B1</sub>	D <sub>1</sub>	$\alpha_{1A,1B,1D}$	H <sub>1</sub>	5-HT <sub>1A,1B,1D,1e,1F</sub>	P2Y <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	$\mu$
	mGlu <sub>1</sub>	GABA <sub>B2</sub>	D <sub>2</sub>	$\alpha_{2A,2B,2C}$	H <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A,2B,2C</sub>	P2Y <sub>2</sub>	M <sub>2</sub>	$\delta$
	mGlu <sub>5</sub>		D <sub>3</sub>	$\beta_1$	H <sub>3</sub>	5-HT <sub>4</sub>	P2Y <sub>4</sub>	M <sub>3</sub>	$\kappa$
	<b>Clase II</b>		D <sub>4</sub>	$\beta_2$		5-HT <sub>5a</sub>	P2Y <sub>6</sub>	M <sub>4</sub>	NOP
	mGlu <sub>2</sub>		D <sub>5</sub>	$\beta_3$		5-HT <sub>6</sub>	P2Y <sub>11</sub>	M <sub>5</sub>	
	mGlu <sub>3</sub>					5-HT <sub>7</sub>	P2Y <sub>12</sub>		
	<b>Clase III</b>						P2Y <sub>13</sub>		
	mGlu <sub>4</sub>						P2Y <sub>14</sub>		
	mGlu <sub>6</sub>								
	mGlu <sub>7</sub>								
	mGlu <sub>8</sub>								

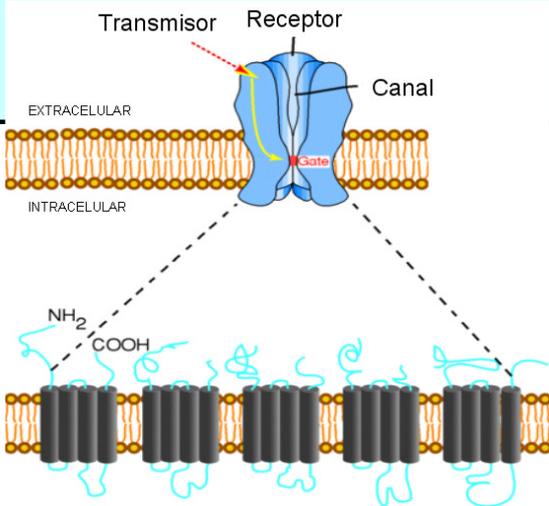
**Ligandos endógenos:**  
ATP, ADP, uridina trifosfato, uridina difosfato y UDP-glucosa

lista completa en:

<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/GPCRListForward>

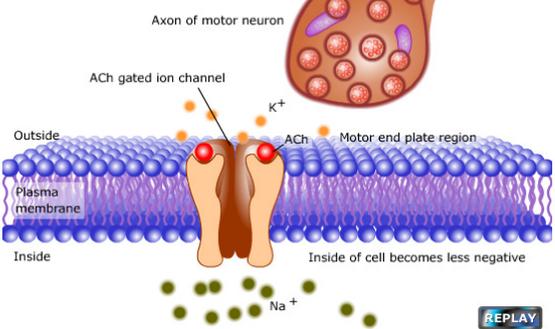
# PRINCIPALES RECEPTORES IONOTRÓPICOS (canales iónicos operados por ligando)

CLASE	AMPA	NMDA	Kainato	GABA <sub>A</sub>	Glicina	Nicotínico ACh	P2X (ATP)	Serotonina
SUBTIPO	Glu R1	NR1	Glu R5	$\alpha_{1-6}$	$\alpha_1$	$\alpha_{1-7, 9, 10}$	P <sub>2x1</sub>	5-HT <sub>3A, 3B</sub>
	Glu R2	NR2A	Glu R6	$\beta_{1-3}$	$\alpha_2$	$\beta_{1-4}$	P <sub>2x2</sub>	
	Glu R3	NR2B	Glu R7	$\gamma_{1-3}$	$\alpha_3$	$\gamma$	P <sub>2x3</sub>	
	Glu R4	NR2C	KA1	$\delta$	$\alpha_4$	$\delta$	P <sub>2x4</sub>	
		NR2D	KA2	$\epsilon$	$\beta$	$\epsilon$	P <sub>2x5</sub>	
				$\rho_{1-3}$			P <sub>2x6</sub>	
							P <sub>2x7</sub>	

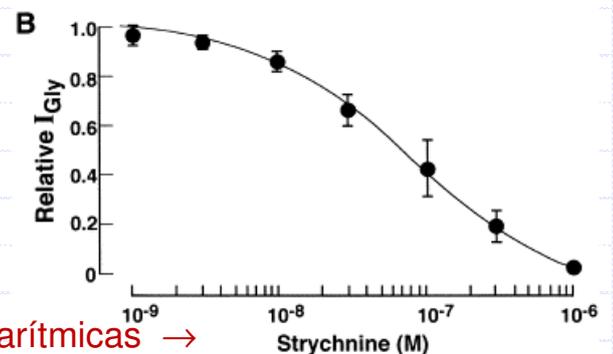
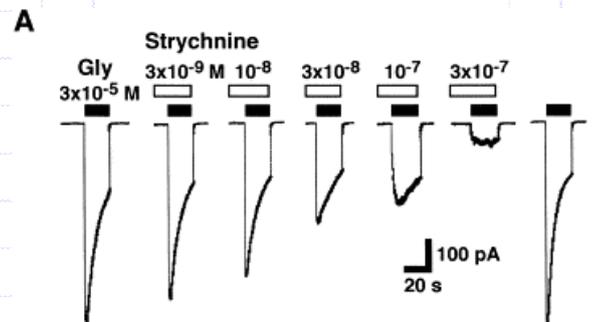
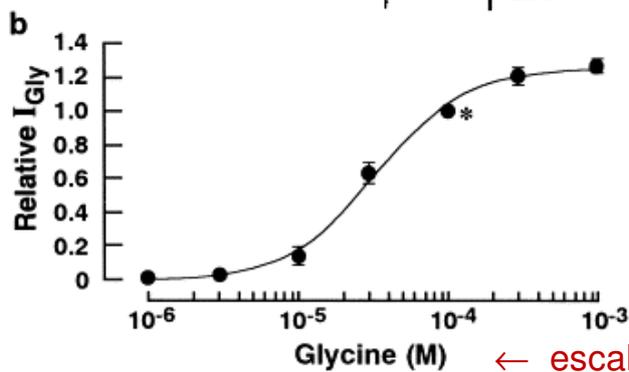
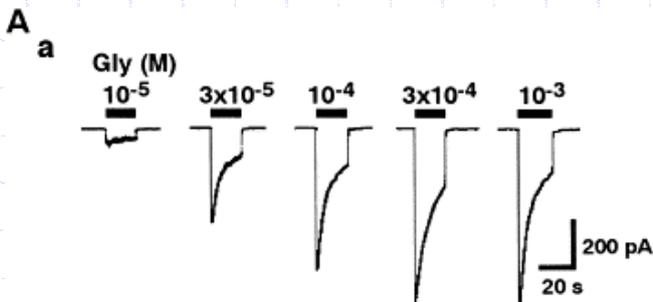
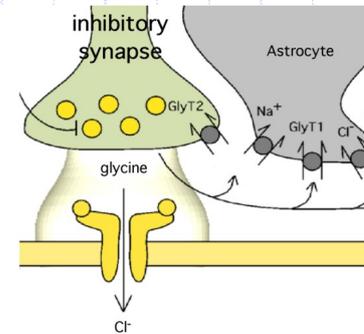


Direct neurotransmitter action

Main menu



## Receptor de Glicina: diana para la estricnina (en la médula espinal)

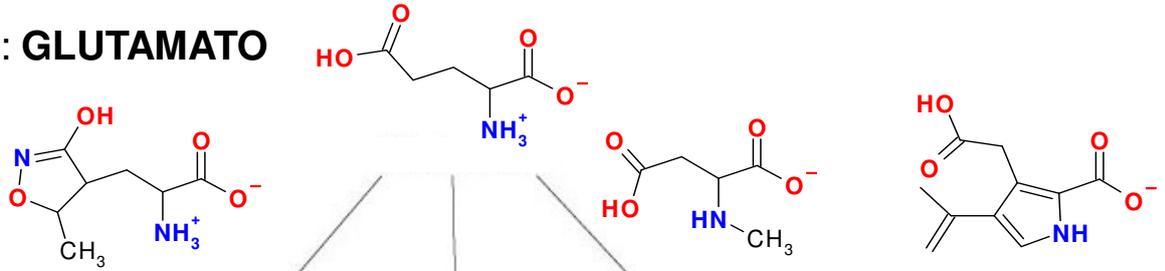


← escalas logarítmicas →

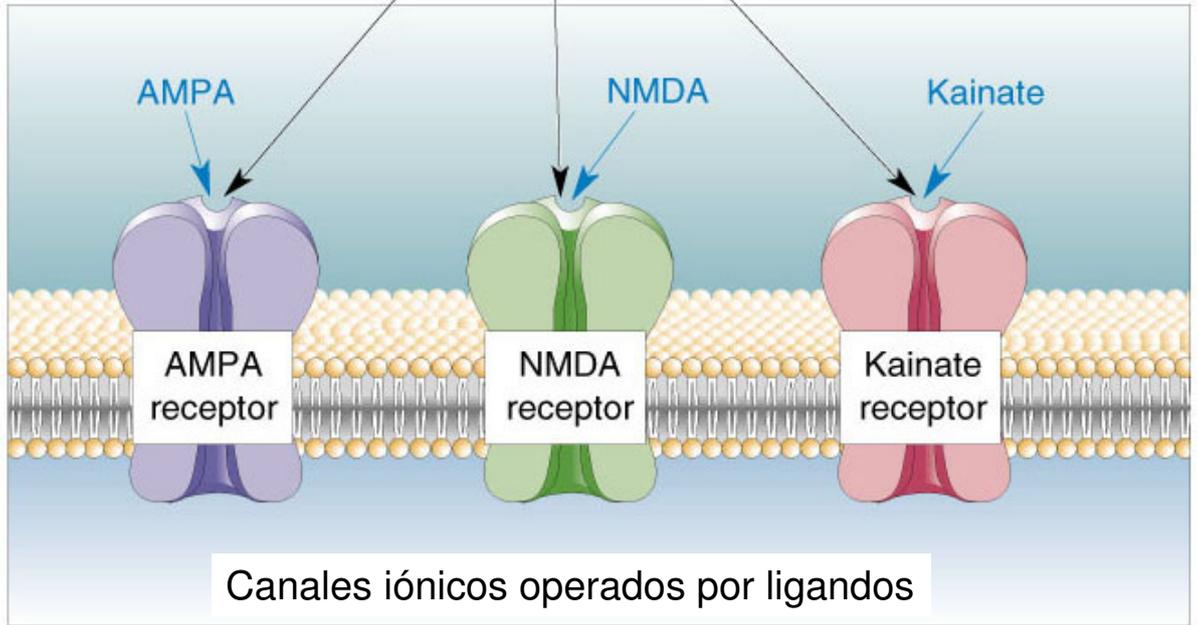
Neurofarmacología de la transmisión sináptica glutamatergica. Hay tres tipos principales de receptores IONOTROPICOS de glutamato, cada uno de los cuales une glutamato y cada uno de los cuales es activado selectivamente por un agonista diferente.

**Neurotransmisor: GLUTAMATO**

Agonistas selectivos:



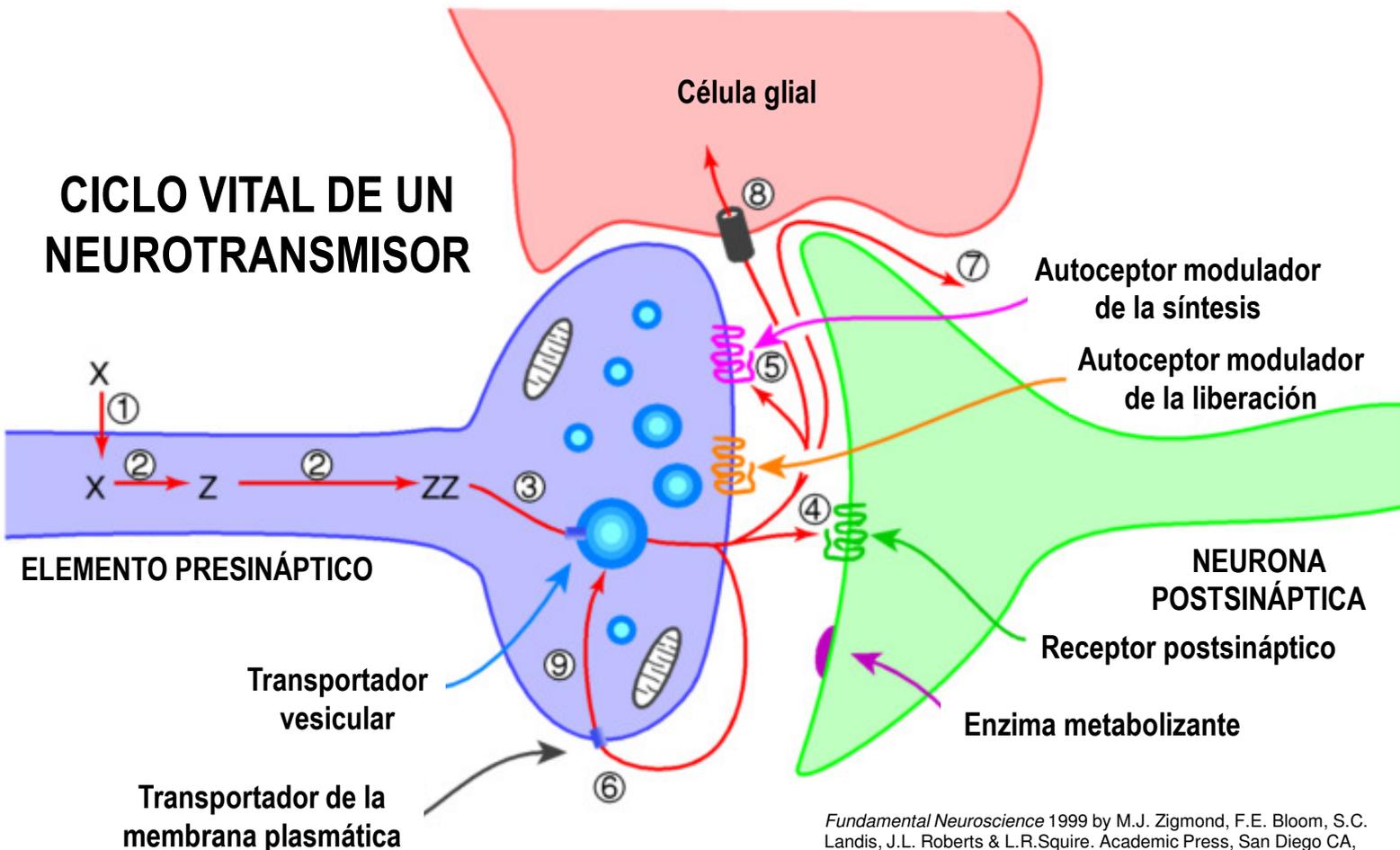
Receptores:



AMPA = ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico

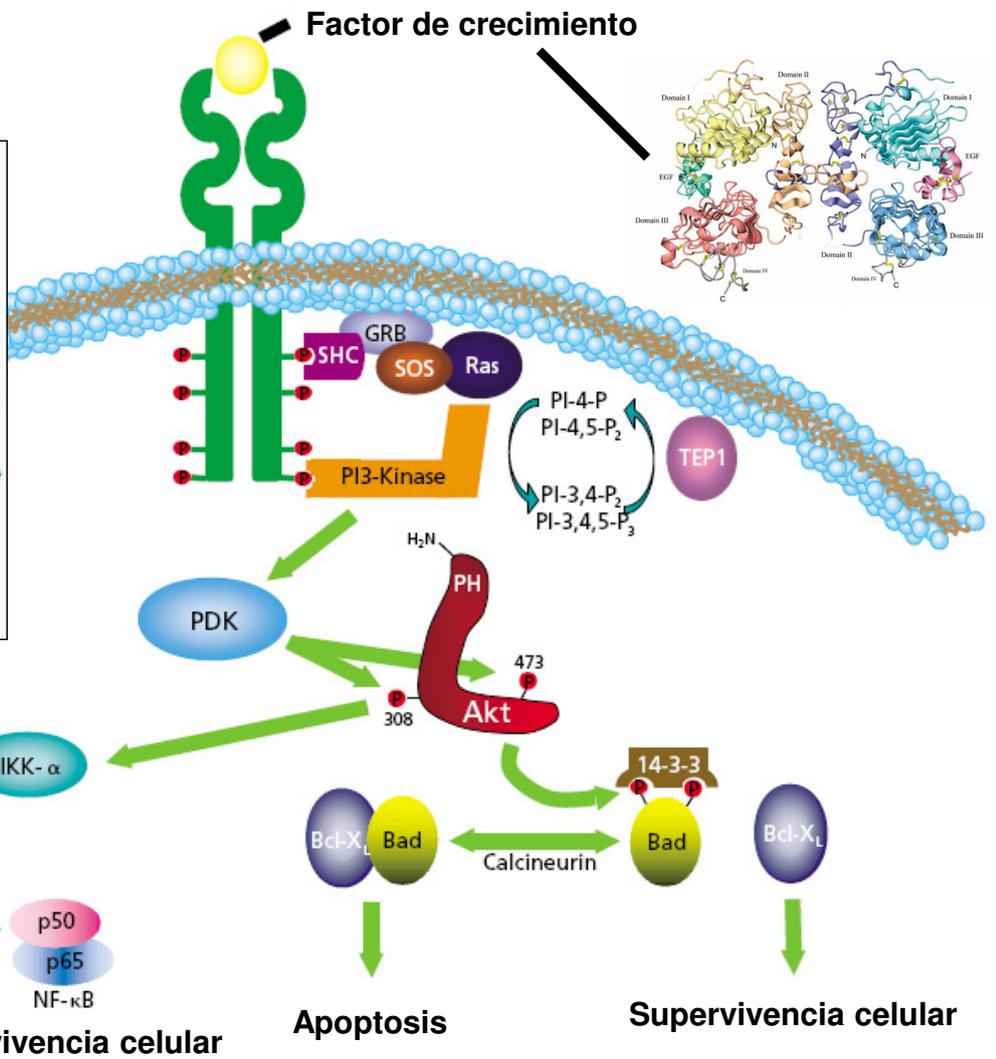
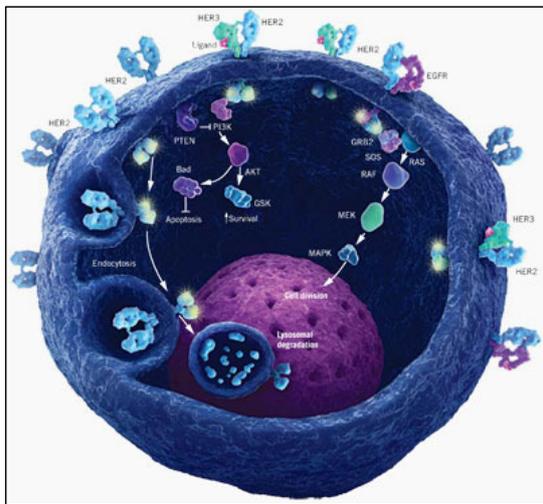
© 2001 Lippincott Williams & Wilkins

**CICLO VITAL DE UN NEUROTRANSMISOR**



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

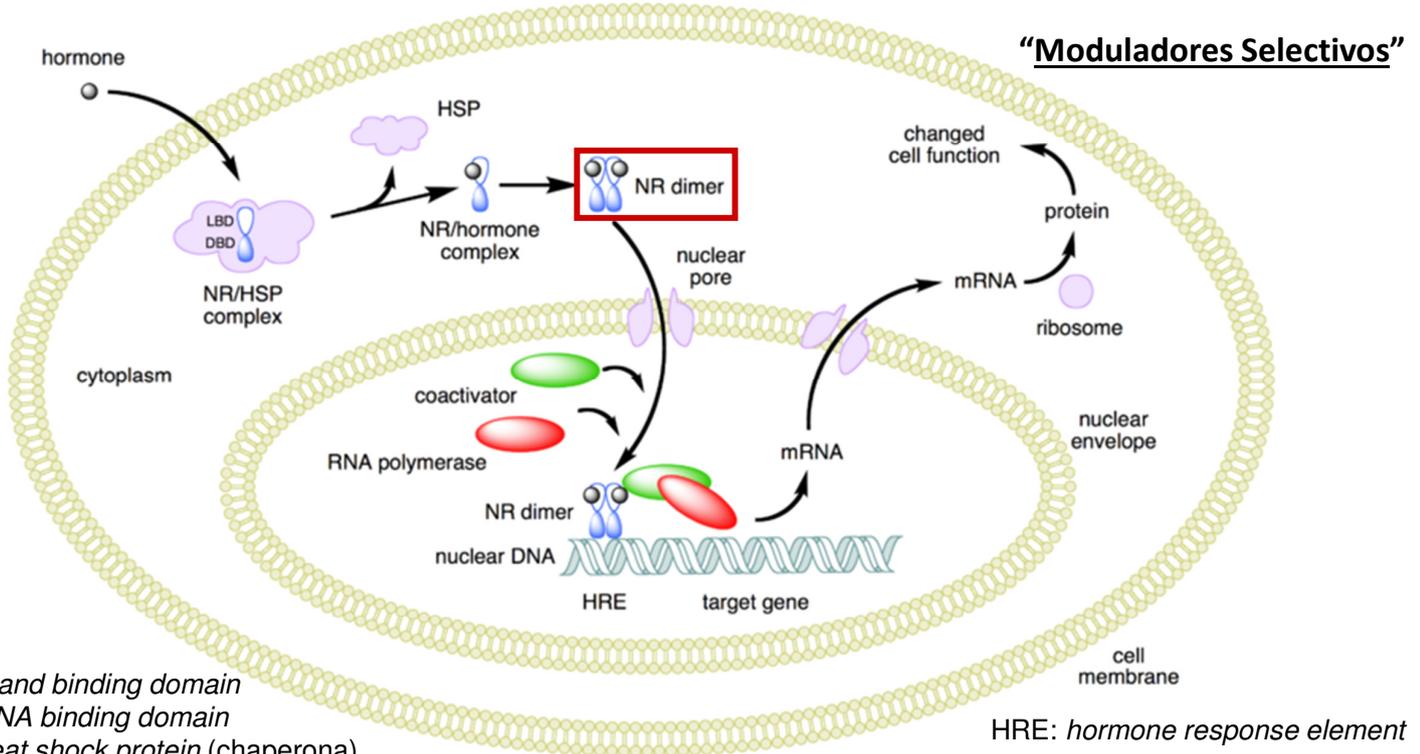




## SEÑALIZACIÓN POR RECEPTORES NUCLEARES

(factores de transcripción activados por ligando):

activación (agonistas) / bloqueo (antagonistas) de la expresión de genes



LBD: ligand binding domain  
DBD: DNA binding domain  
HSP: heat shock protein (chaperona)

HRE: hormone response element

**NuclearRDB:** <http://www.receptors.org/nucleardb/proteinfamily/>

**Nomenclatura:** <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/58/4/685.long>

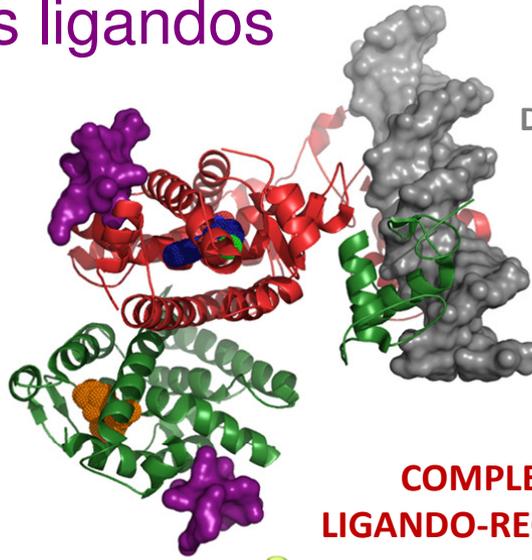
# Receptores nucleares para hormonas y otros ligandos

Papeles en:

- diferenciación celular
- desarrollo
- proliferación
- metabolismo

Asociados con patologías como:

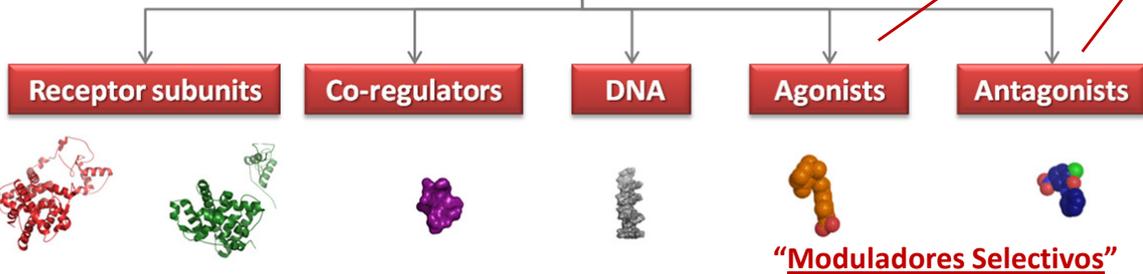
- cáncer
- enfermedades cardiovasculares
- inflamación
- anomalías reproductivas



Doble hélice de ADN

**COMPLEJO  
LIGANDO-RECEPTOR**

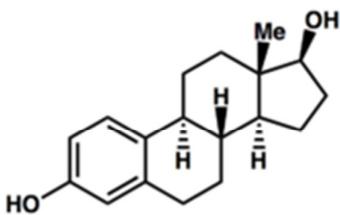
**Ligandos:** pequeñas moléculas con afinidad por el receptor



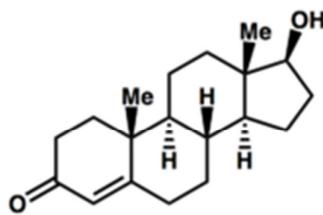
<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ReceptorFamiliesForward?type=NHR>

## Ejemplos de ligandos activadores de RECEPTORES NUCLEARES

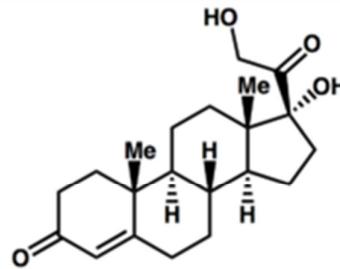
**esteroides**



**17-β-estradiol**  
Receptor Estrogénico\*  
(ER)

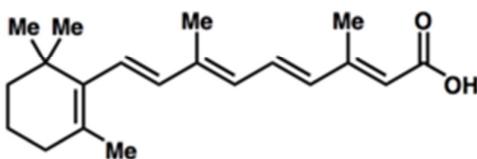


**Testosterona**  
Receptor Androgénico  
(AR)

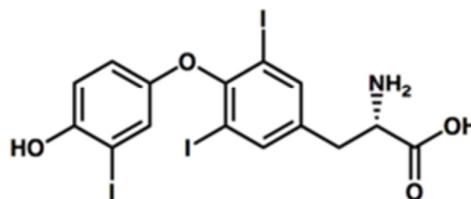


**Cortisol**  
Receptor Glucocorticoide  
(GR)

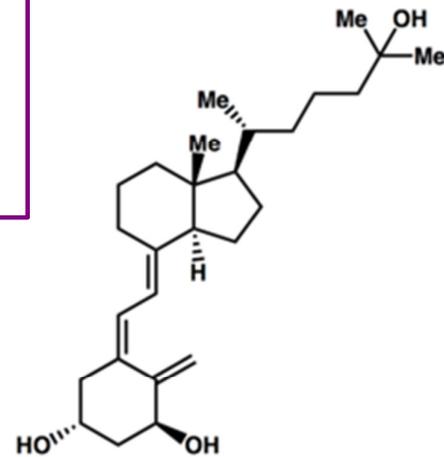
**no esteroides**



**Vitamina A**  
Receptor de Acido Retinoico  
(RAR)



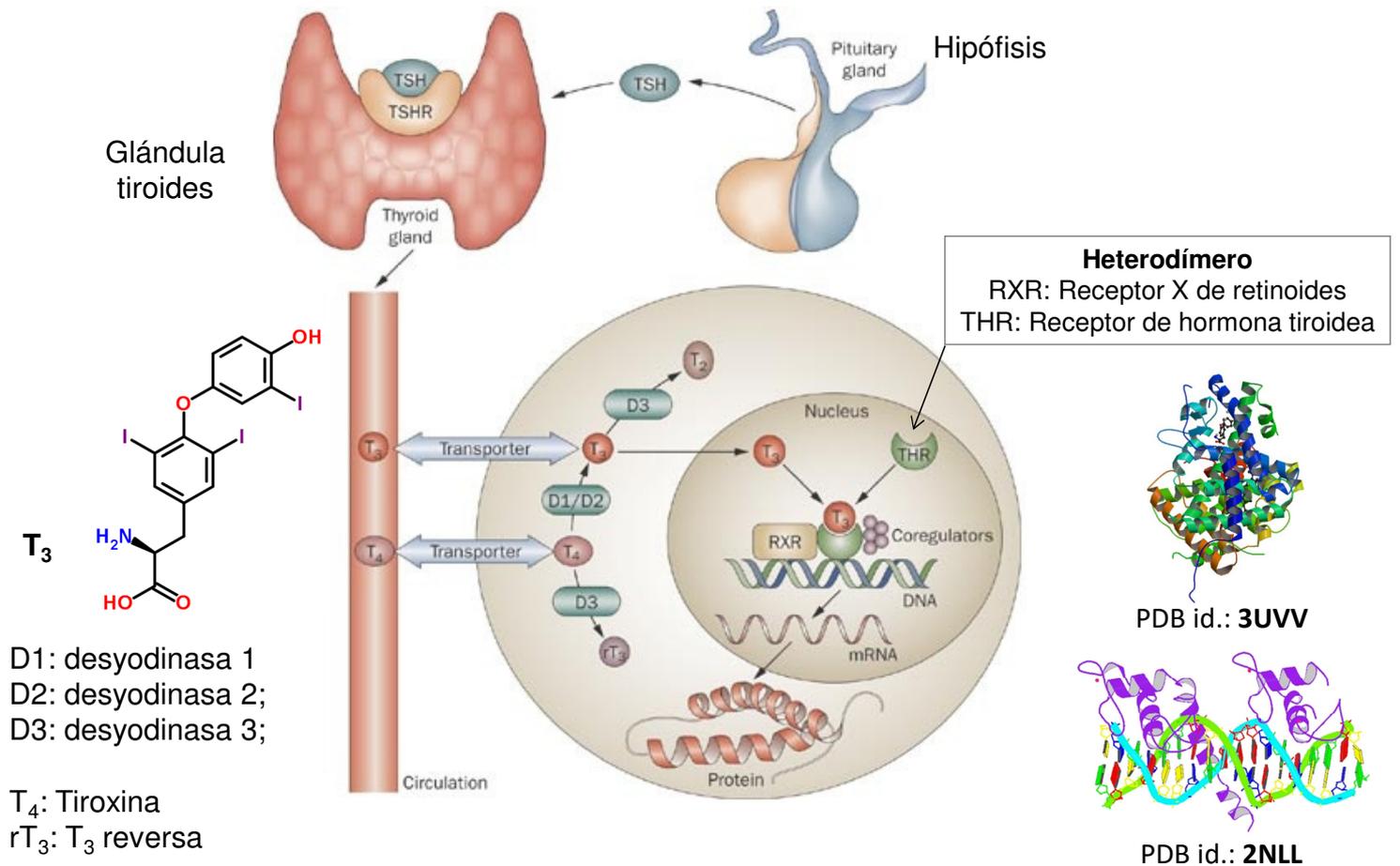
**Triyodotironina (T<sub>3</sub>)**  
Receptor de Hormona Tiroidea  
(TR)



**Calcitriol**  
Receptor de Vitamina D  
(VDR)

\* También se han descrito rutas de señalización fuera del núcleo (e.g. membrana celular)

# Regulación y mecanismo de acción de la triyodotironina (T<sub>3</sub>)



## Tipos de conexión entre receptor y efector

### (1) Canal iónico operado por ligando

Escala temporal: **milisegundos**

Efector: canal

Acoplamiento: directo

Ejemplo: R-ACh nicotínico

### (3) Receptor que se fosforila

Escala temporal: **minutos**

Efector: enzima (tiroxina kinasa)

Acoplamiento: directo o indirecto

Ejemplo: R de insulina

### (2) Receptor acoplado a proteínas G

Escala temporal: **segundos**

Efector: enzima/canal

Acoplamiento: proteína G

Ejemplos: R-ACh muscarínico, adrenoreceptores

### (4) Receptor Nuclear

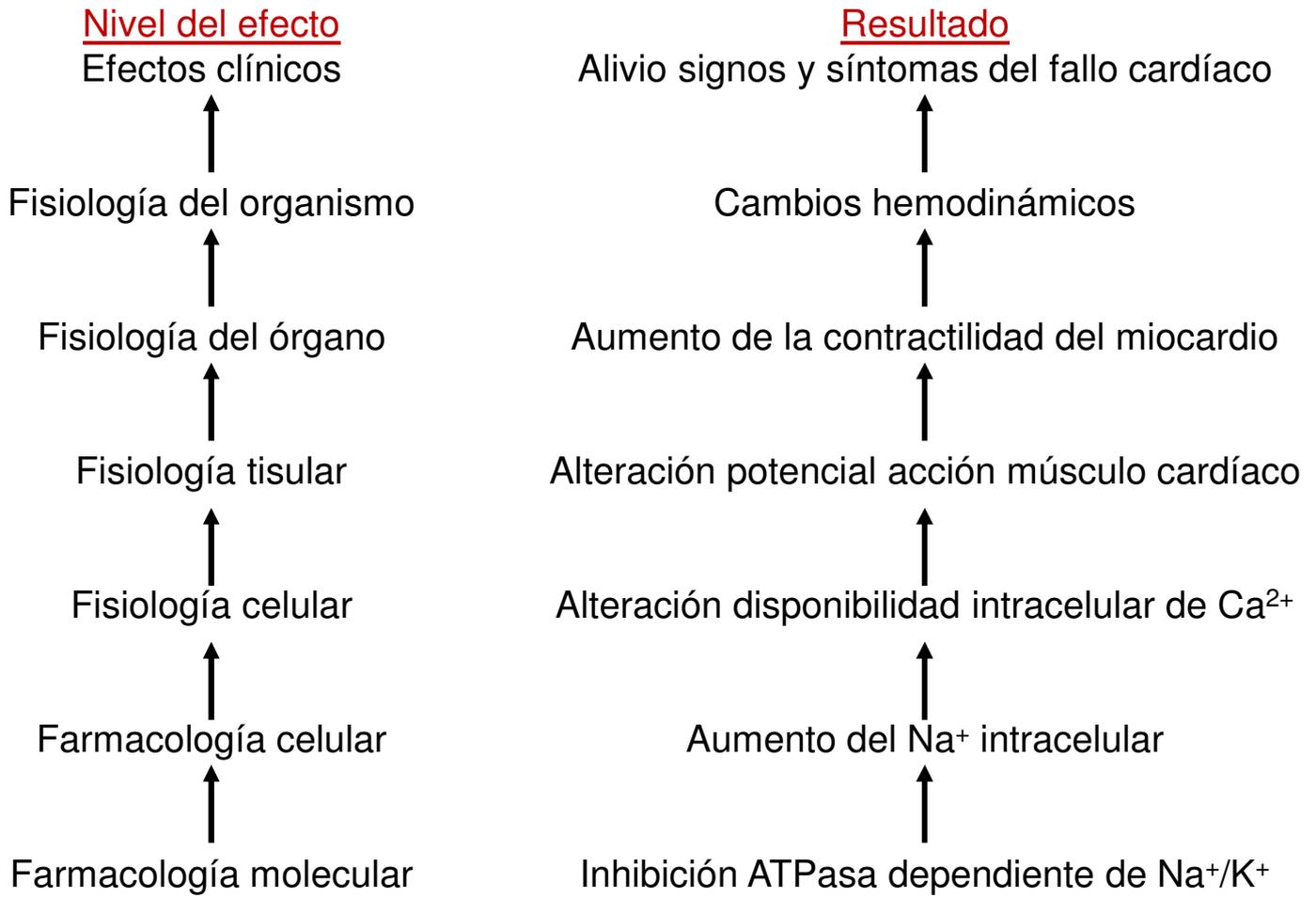
Escala temporal: **horas**

Efector: transcripción genes

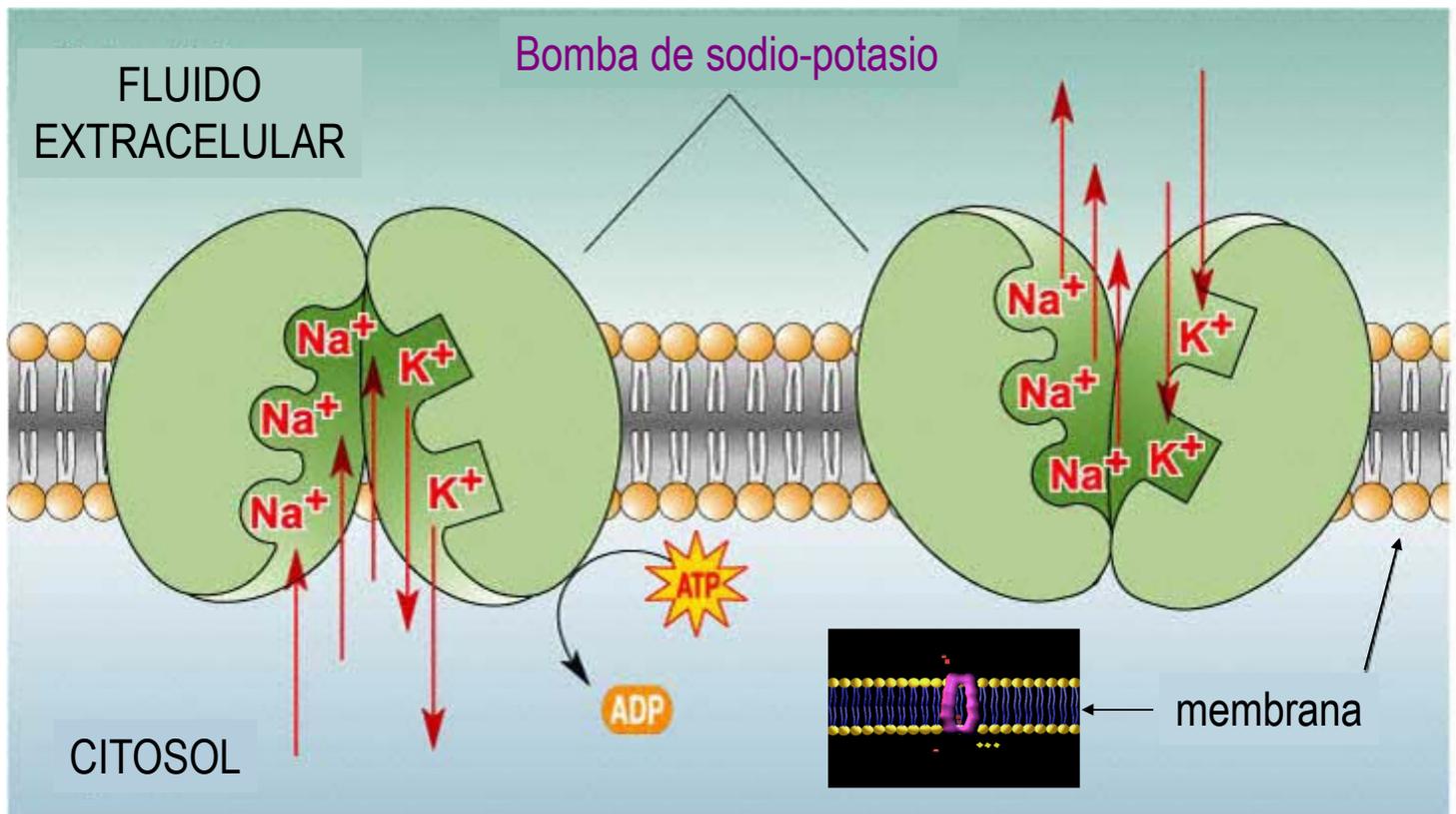
Acoplamiento: a través del ADN

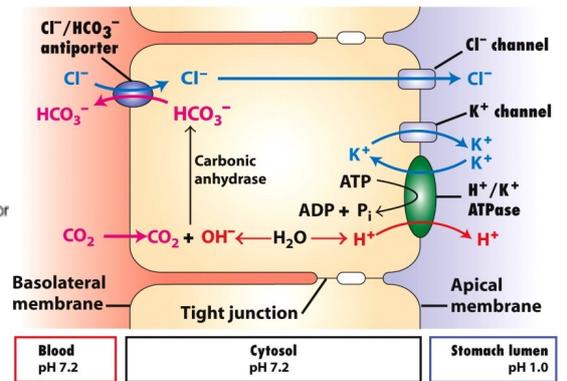
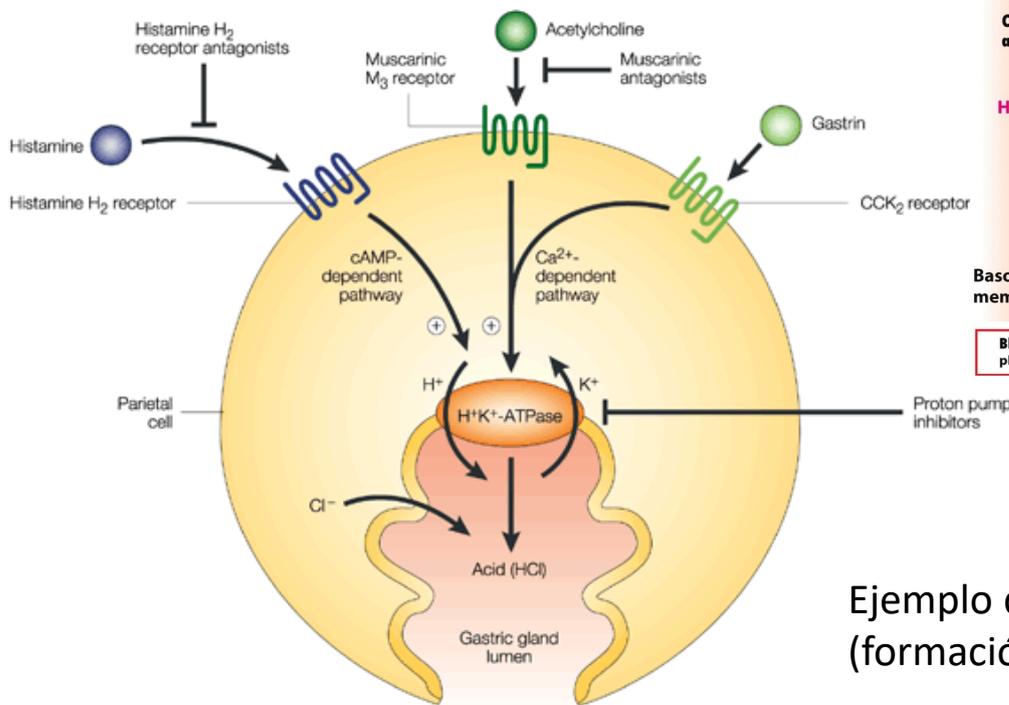
Ejemplos: R estrogénico, R de hormonas tiroideas

# JERARQUIZACIÓN DE LA TERAPIA DIGITÁLICA



## UN TRANSPORTADOR DE IONES COMO DIANA MOLECULAR DE LOS HETERÓSIDOS DIGITÁLICOS





## Bomba de protones (ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)

Ejemplo de inhibidor irreversible (formación de enlace disulfuro):

### Mecanismo de acción del OMEPRAZOL

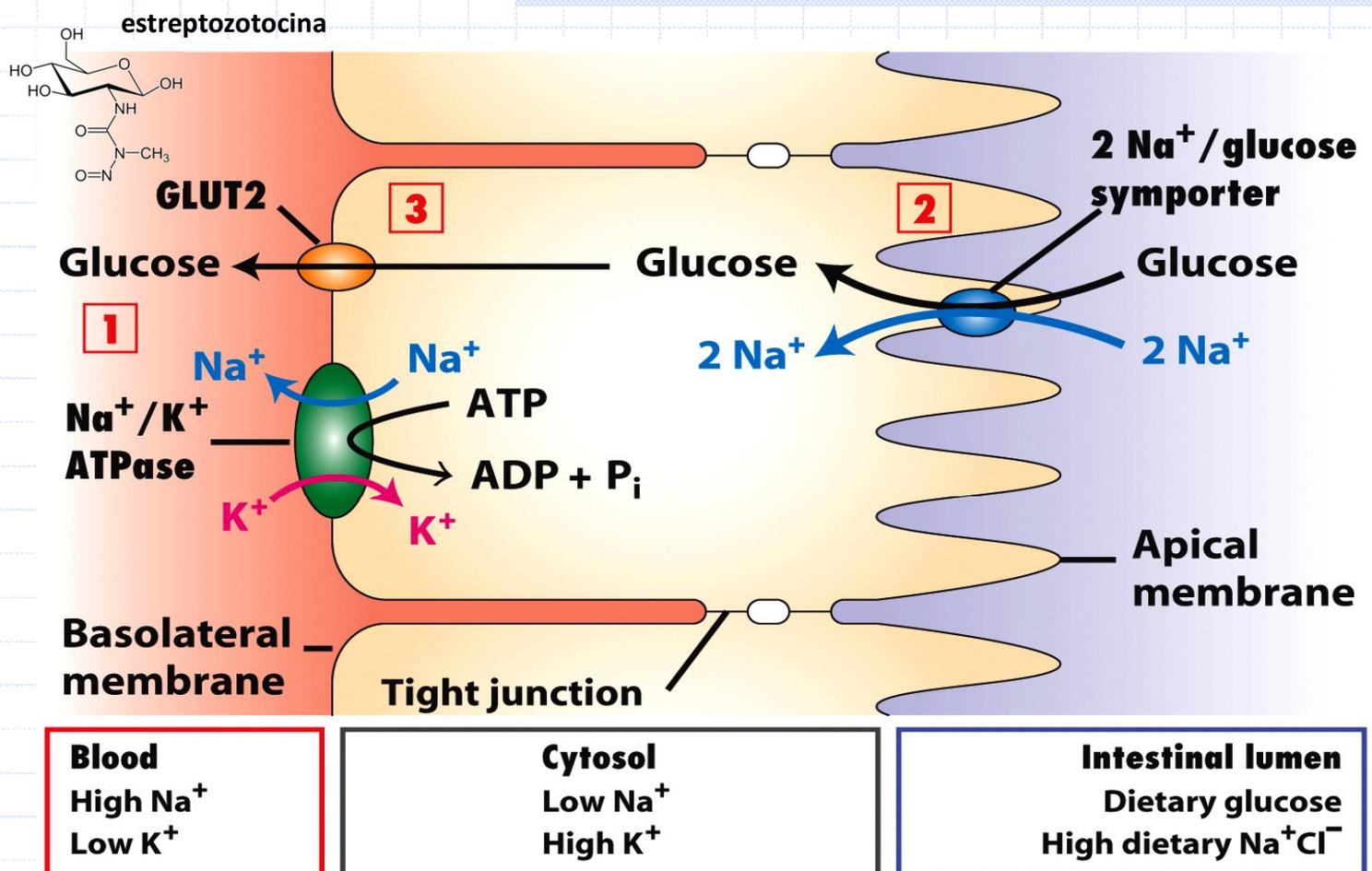
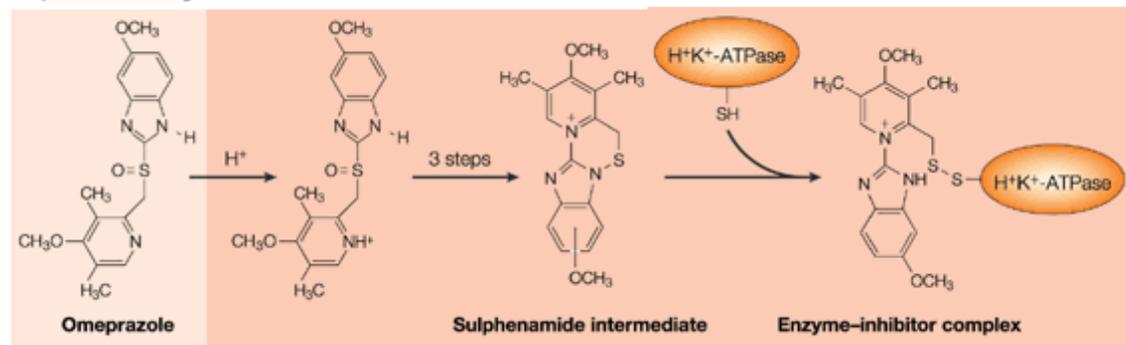
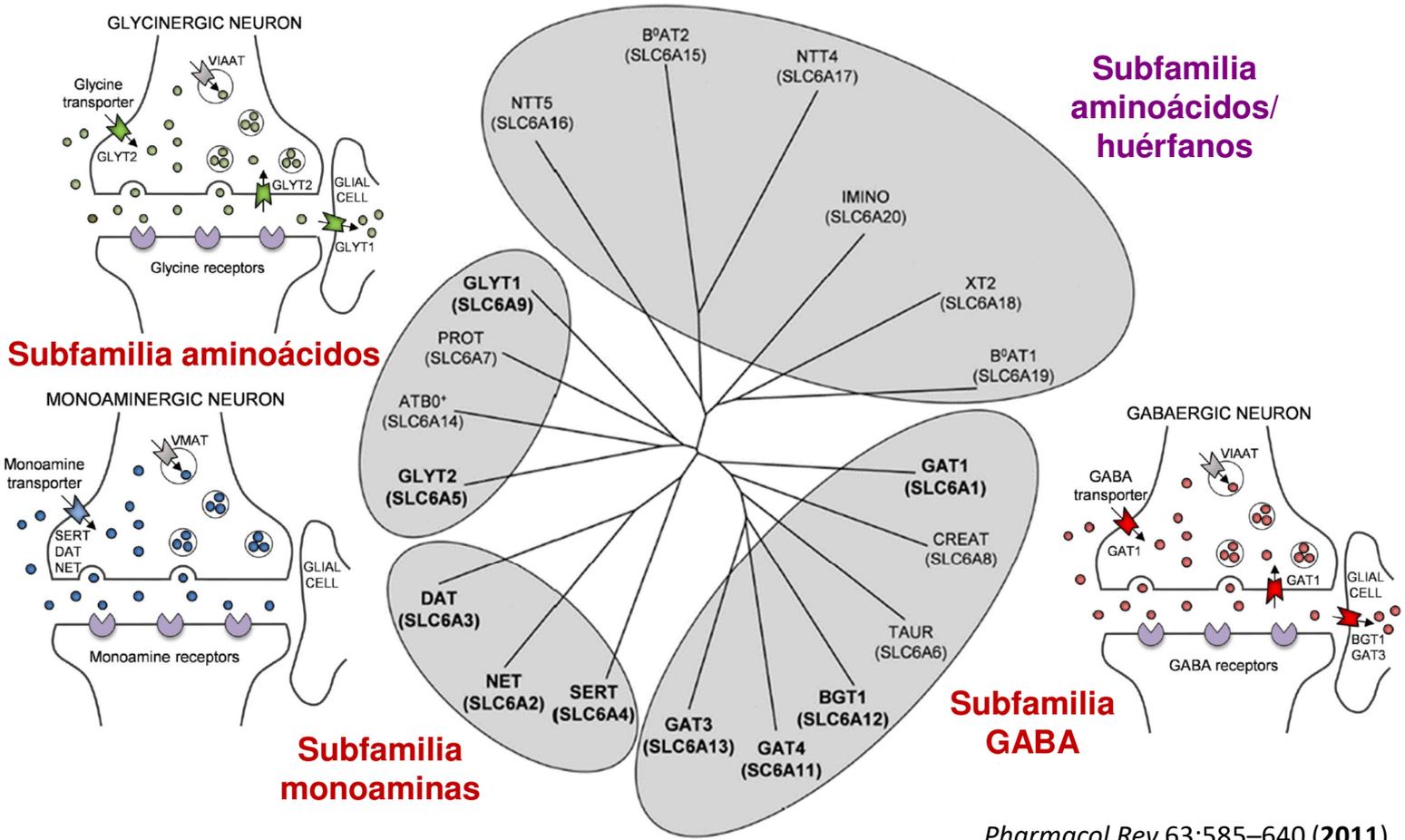
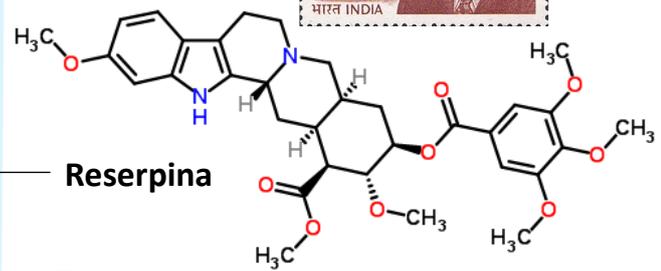
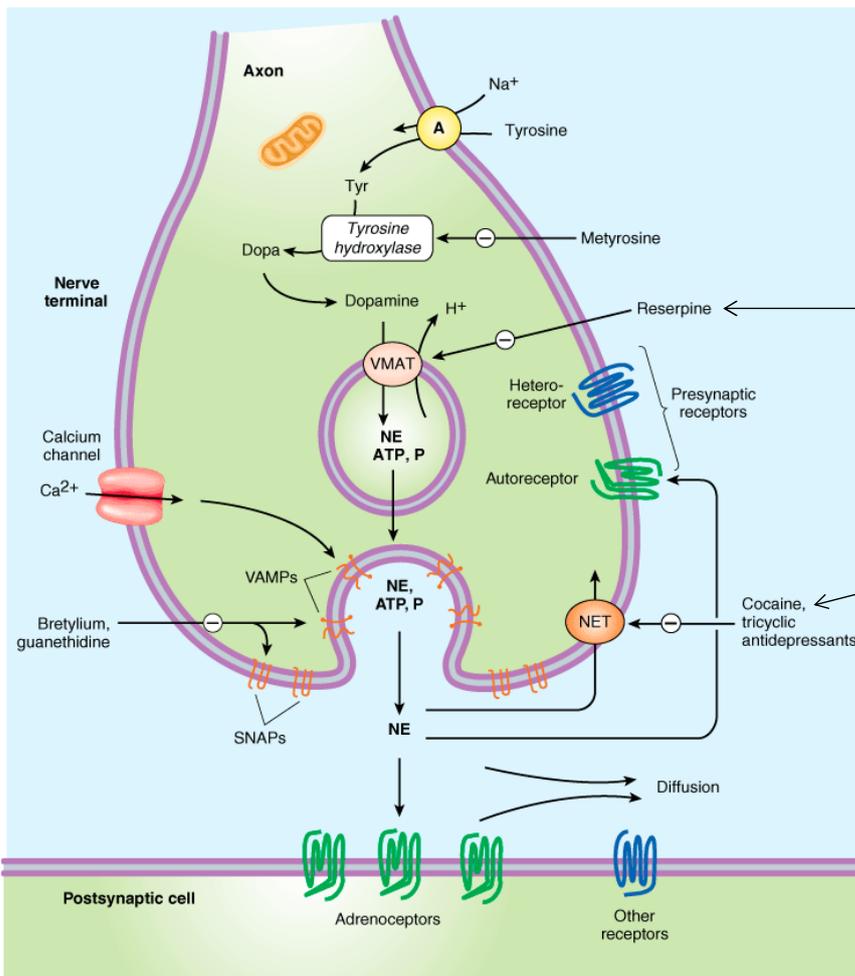


Figure 11-29  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

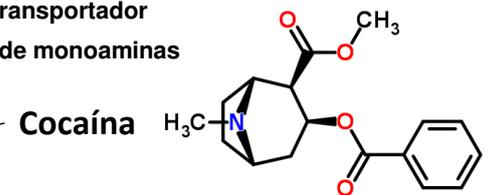
# TRANSPORTADORES DE NEUROTRANSMISORES como dianas farmacológicas: el árbol filogenético de la familia SLC6 (*solute carriers*): **simportadores NT Na<sup>+</sup> (NSS)**



# TRANSPORTADORES DE NEUROTRANSMISORES como dianas farmacológicas



**VMAT**: transportador vesicular de monoaminas

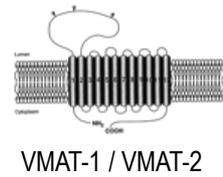
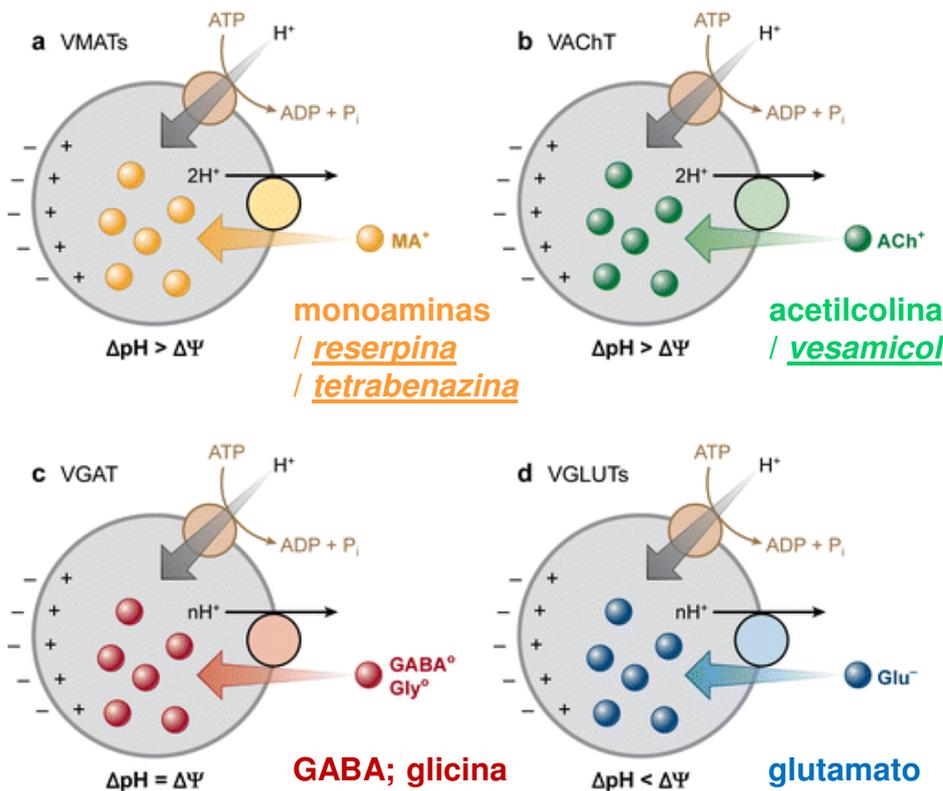


**NET** [= SLC6A2]: transportador de noradrenalina/norepinefrina (NA/NE) (dependiente de Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>), responsable de la recaptación de NA y dopamina (DA)

**DAT** [= SLC6A3]: transportador de dopamina

**SERT** [= SLC6A4]: transportador de serotonina

# TRANSPORTADORES VESICULARES DE NEUROTRANSMISORES como dianas farmacológicas



La liberación exocitótica de NT's (dependiente de  $Ca^{2+}$ ) requiere su acumulación en el interior de **vesículas secretoras** preformadas, que pueden ser diana para la acción de algunos *fármacos y toxinas*.

El transporte del NT está acoplado al intercambio con hidrogeniones. El gradiente electroquímico necesario ( $\Delta \mu_{H^+}$ ) se mantiene gracias a una **ATPasa** de tipo vacuolar que depende de  $Mg^{2+}$  y se localiza en la membrana.

Chaudhry FA, et al. 2008. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 48:277-301

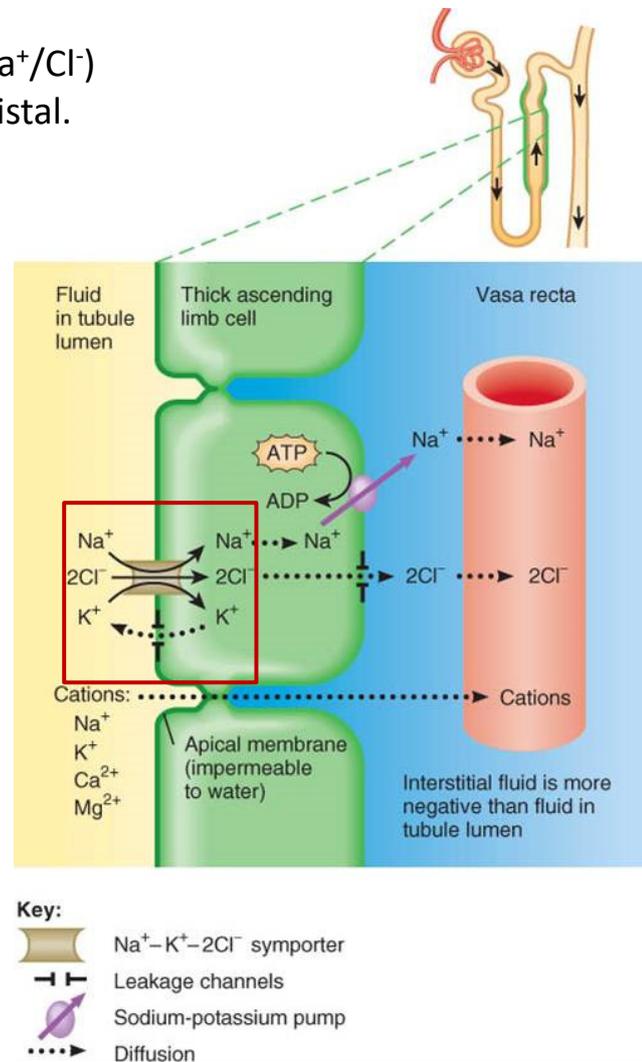
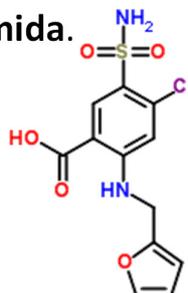
**NCC:** Co-transportador de  $Na^+$  y  $Cl^-$  (= *symporter*  $Na^+/Cl^-$ )  
 Se expresa en el riñón en el túbulo contorneado distal.  
 Diana de diuréticos tiazídicos, e.g. clorotiazida.



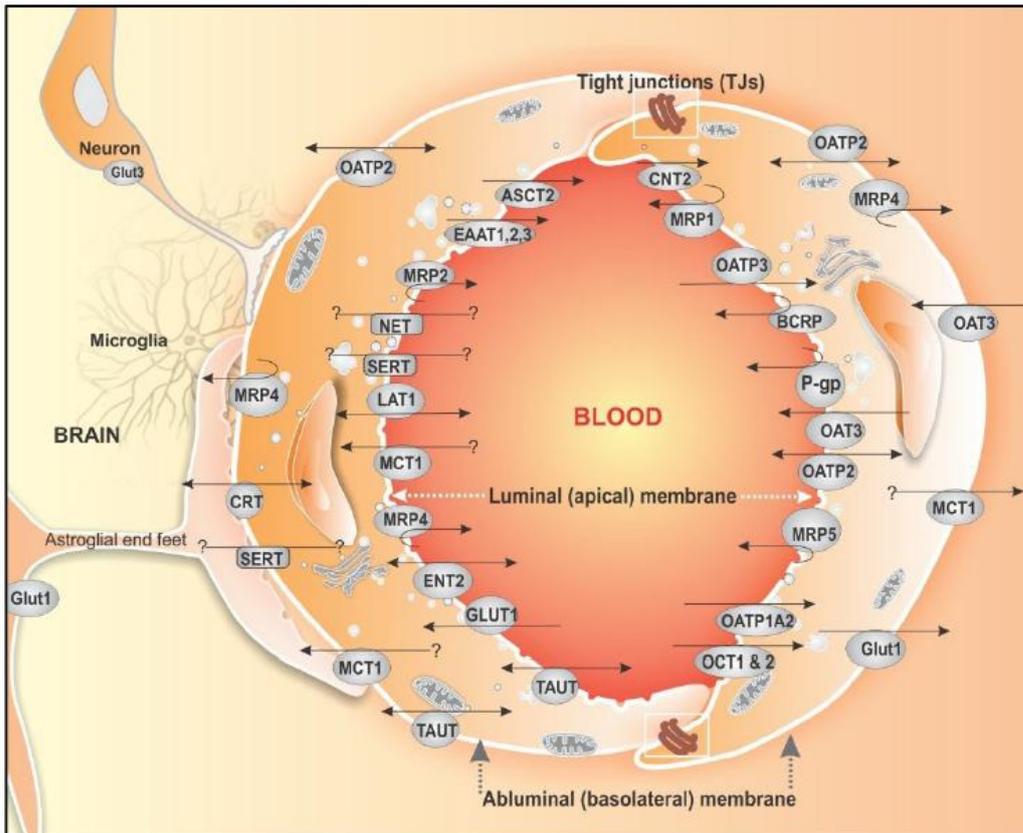
**NKCC1 y NKCC2:**  
 Co-transportador de  $Na^+$ ,  $K^+$  y  $Cl^-$

**NKCC2** se expresa en el riñón, en la porción gruesa del asa ascendente de Henle

**NKCC1** no es exclusivo del riñón, también se encuentra en otros tejidos. Diana de los diuréticos del asa, e.g. **furosemida**.



# Transportadores de entrada (*influx*) y salida (*efflux*) de solutos activos en la Barrera Hematoencefálica



<https://tcdb.org/superfamily.php>

- P-gp: P-glycoprotein.
- MRP1: multidrug resistance associated protein 1.
- MRP4: multidrug resistance associated protein 4.
- MRP5: multidrug resistance associated protein 5.
- BCRP: breast cancer resistance protein.
- Glut1: glucose transporter 1.
- MCT1: monocarboxylate transporter 1.
- LAT1: large neutral amino acids transporter 1.
- ASCT2: neutral amino acid transporter 2.
- EAAT: amino acid transporters.
- CNT2: concentrative nucleoside transport 2.
- SERT: serotonin transporter.
- NET: norepinephrine transporter.
- CRT: creatine transporter.
- TAUT: taurine transporter.
- OATP2: organic anion-transporting polypeptide.
- OAT3: organic anion transporter 3.
- OATP1A2: organic anion-transporting polypeptide.
- OAT2: organic anion transporter 2.
- OCT 1, 2: organic cation transporter 1, 2.
- ENT2: equilibrative nucleoside transport 2.

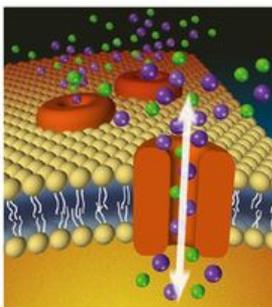
Astrocitos, neuronas y células microgliales se intercomunican con las células endoteliales de los capilares cerebrales. Esta "maquinaria" de transporte se encuentra distribuida de forma asimétrica en los sitios luminales y abluminales.

Methods and Principles in Medicinal Chemistry

Edited by David J. Triggle, Murali Gopalakrishnan, David Rampe, Wei Zheng

WILEY-VCH

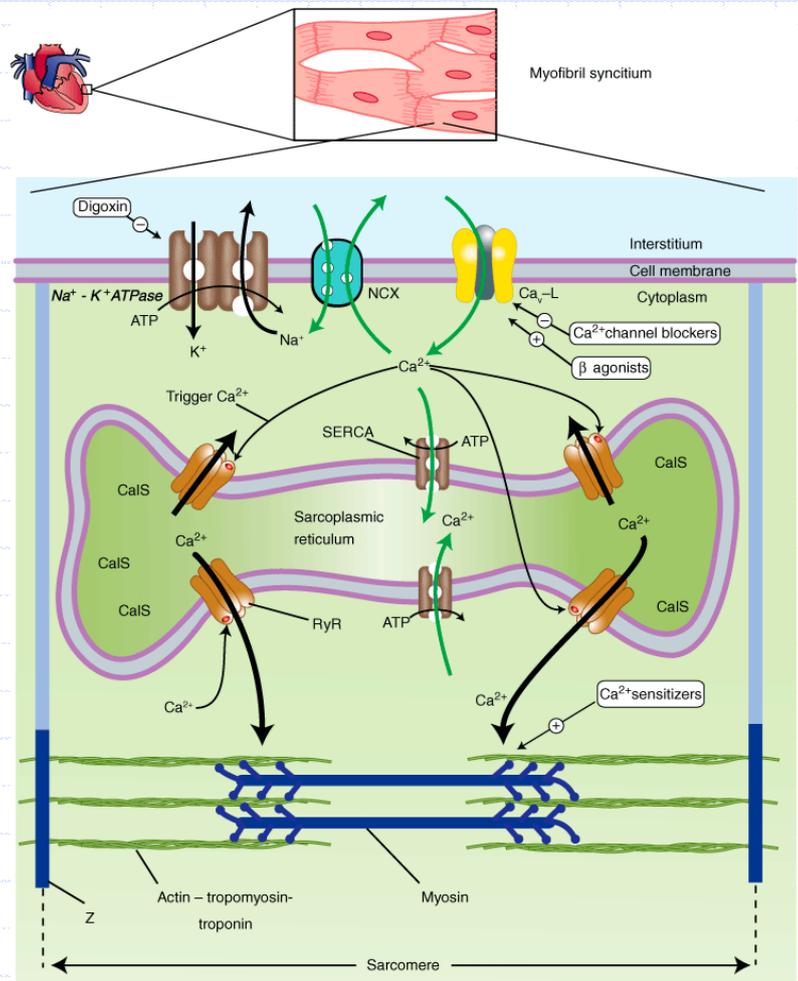
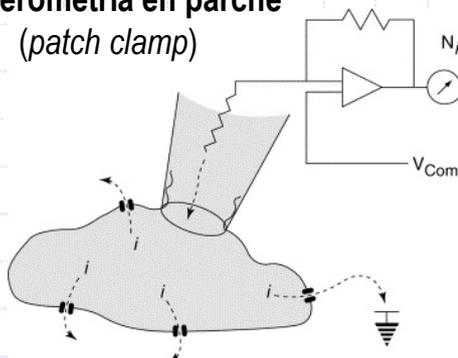
## Voltage-Gated Ion Channels as Drug Targets



Volume 29

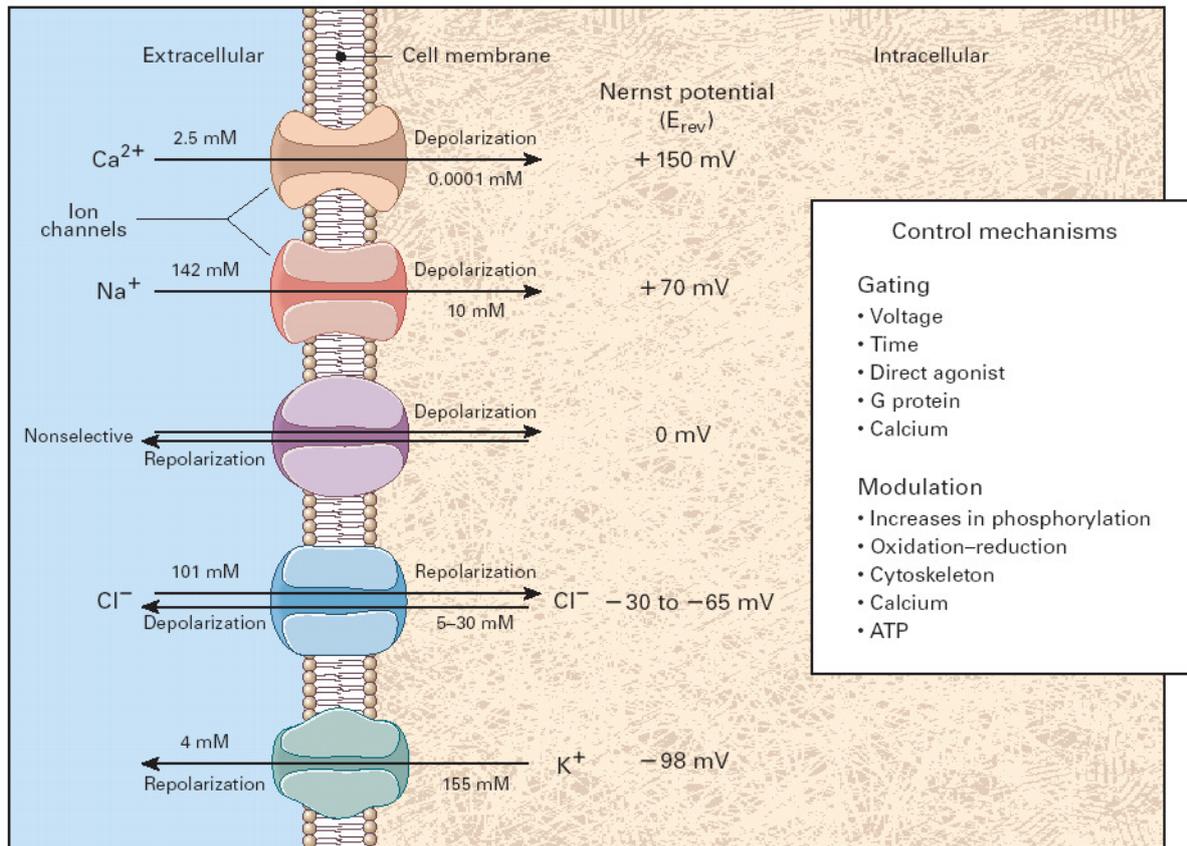
Series Editors:  
R. Mannhold,  
H. Kubinyi,  
G. Folkers

## Amperometría en parche (patch clamp)



Sources: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

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



M.J. Ackerman & D.E. Clapham. Ion channels – Basic science and clinical disease. *New Engl. J. Med.* **1997**, 336, 1575-1586

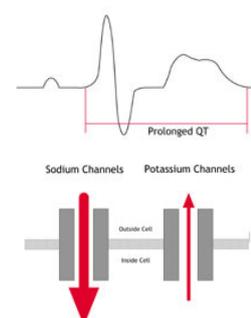
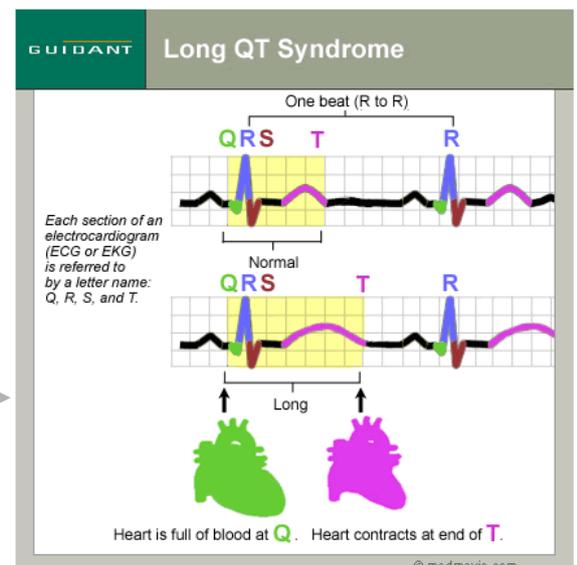
**CANALOPATÍAS:** enfermedades causadas por una o varias mutaciones en genes que codifican proteínas de canales iónicos. Ejemplos:

## Canal K<sup>+</sup>

Ataxia episódica tipo 1.  
Hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia.  
Potencial oncogénico.  
Convulsiones neonatales familiares benignas.  
Pérdida de audición hereditaria.  
Diabetes tipo 2.  
Variante antenatal del síndrome de Bartter.  
Síndrome de Andersen.  
Ceguera total a los colores.  
Parálisis periódica.  
Síndrome del QT largo (tipos 1,2,5).  
Miokimia.

## Canal Na<sup>+</sup>

Síndrome de Liddle.  
Parálisis periódica hiperkalemica.  
Paramiotonia congénita.  
Epilepsia generalizada con ataques febriles tipos 1 y 2.  
Síndrome del QT largo tipo 3.  
Pseudohipopaldosteronismo.  
Miotonia agravada por potasio.  
Epilepsia mioclónica severa de la infancia.  
Síndrome de Brugada.  
Enfermedad de conducción cardíaca aislada.



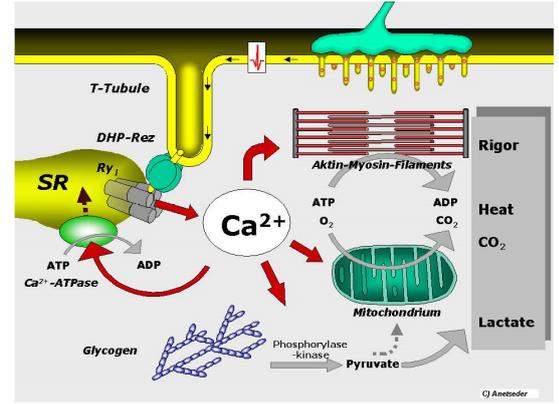
<http://www.kcnq.org/health/channelopathies.php>

[http://www.sads.org.uk/causes\\_of\\_sads.htm](http://www.sads.org.uk/causes_of_sads.htm)

**CANALOPATÍAS:** enfermedades causadas por una o varias mutaciones en genes que codifican proteínas de canales iónicos. Ejemplos:

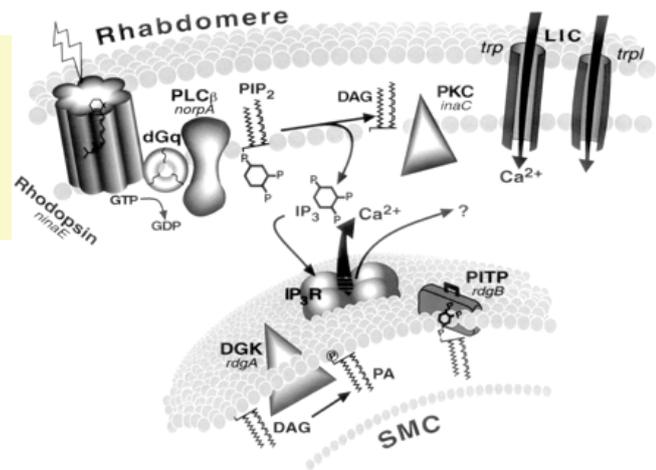
**Canal Ca<sup>2+</sup>**

Ataxia episódica tipo 2.  
 Migraña hemipléjica familiar.  
 Ataxia espinocerebellar tipo 6.  
 Parálisis periódica hipokalémica tipo I.  
 Hipertermia maligna.  
 Epilepsia generalizada.  
 Miopatía congénica "central core disease".  
 Ceguera nocturna congénita.  
 Expresado en el cáncer de próstata avanzado.  
 Ceguera nocturna estacionaria.



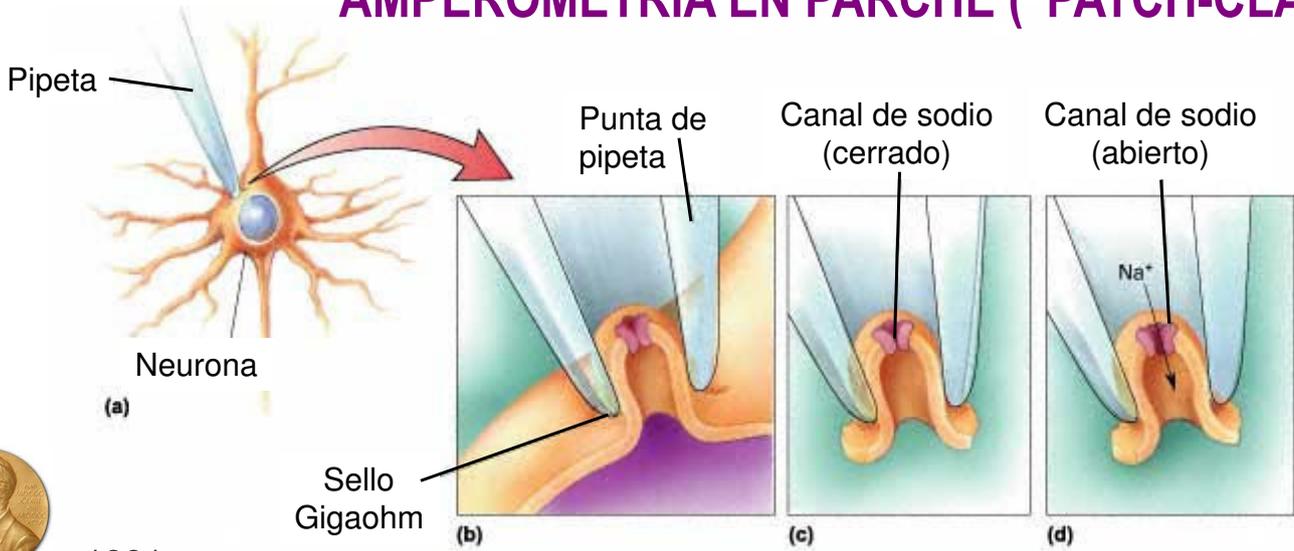
**Canales TRP ("transient receptor potential")**

Riñón poliquístico.  
 Mucopolidosis.  
 Síndrome de Beckwith-Wiedemann.  
 Hipomagnesemia familiar con hipocalcemia.



<http://www.kcnq.org/health/channelopathies.php>

**AMPEROMETRÍA EN PARCHE ("PATCH-CLAMP")**

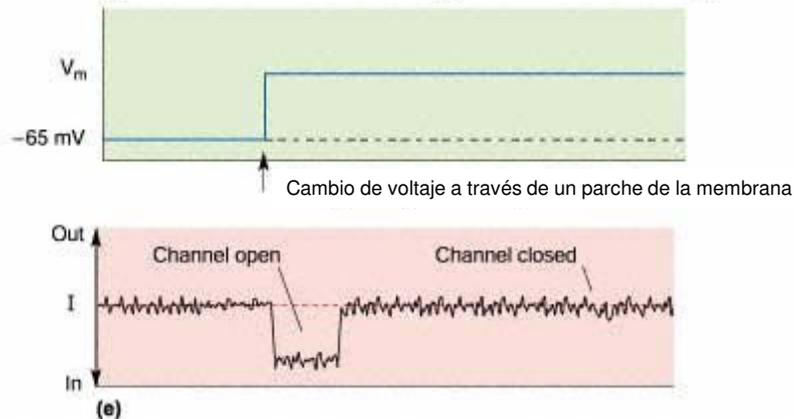


1991



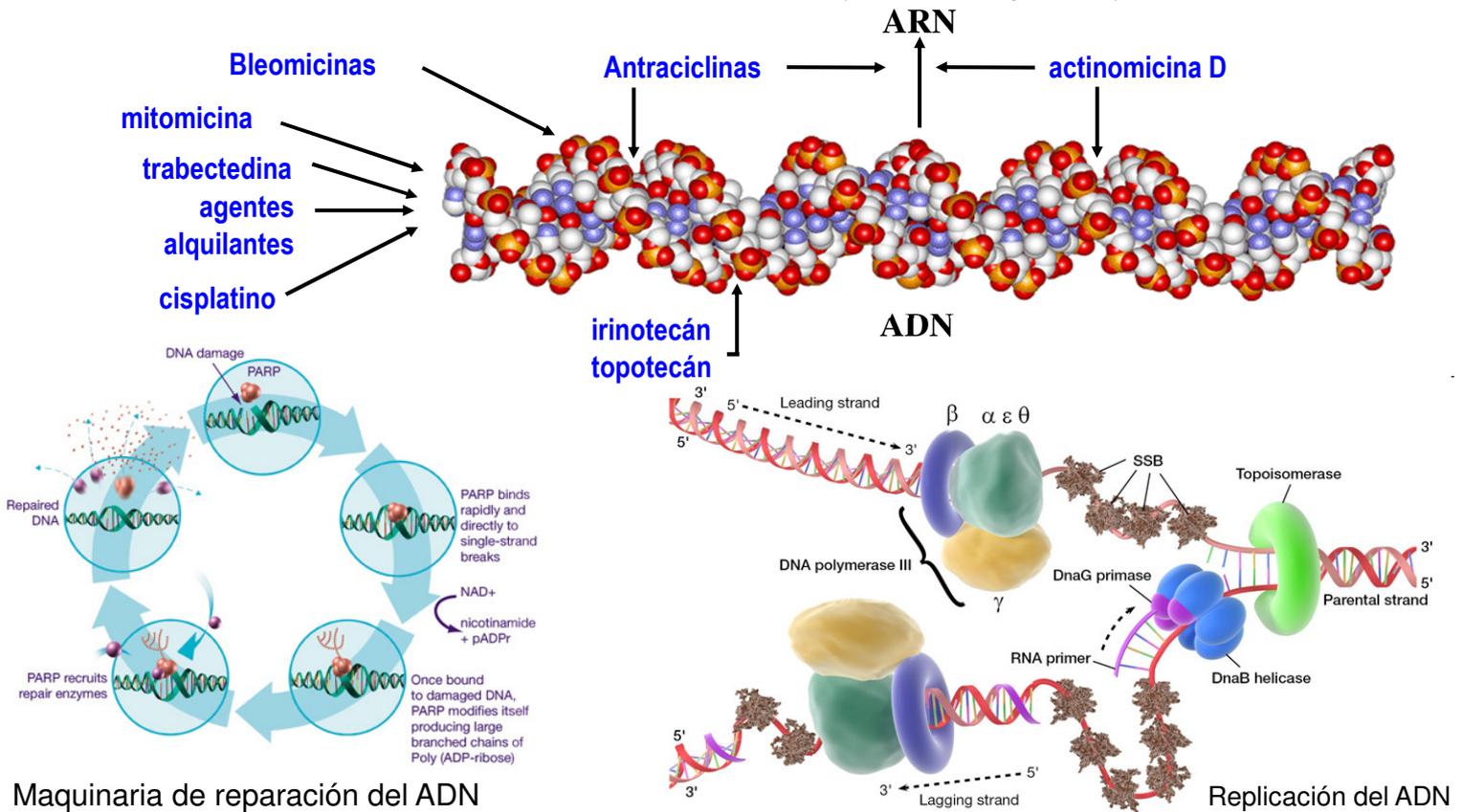
Photo from the Nobel Foundation archive.  
 Erwin Neher  
 Prize share: 1/2

Photo from the Nobel Foundation archive.  
 Bert Sakmann  
 Prize share: 1/2



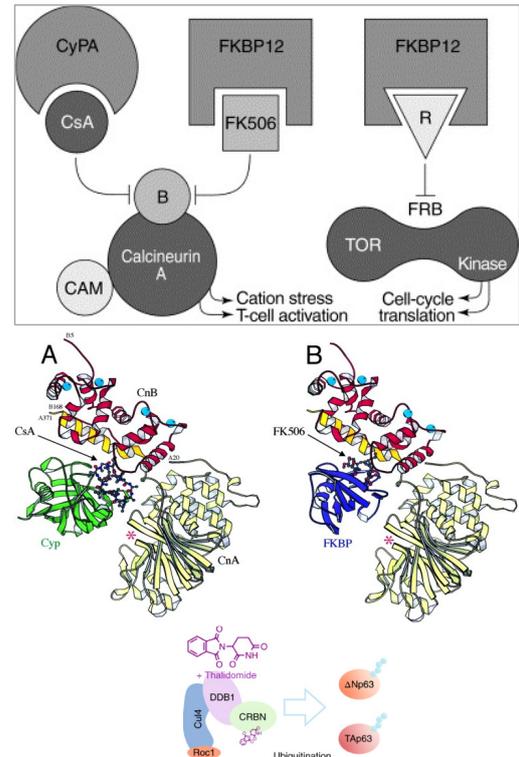
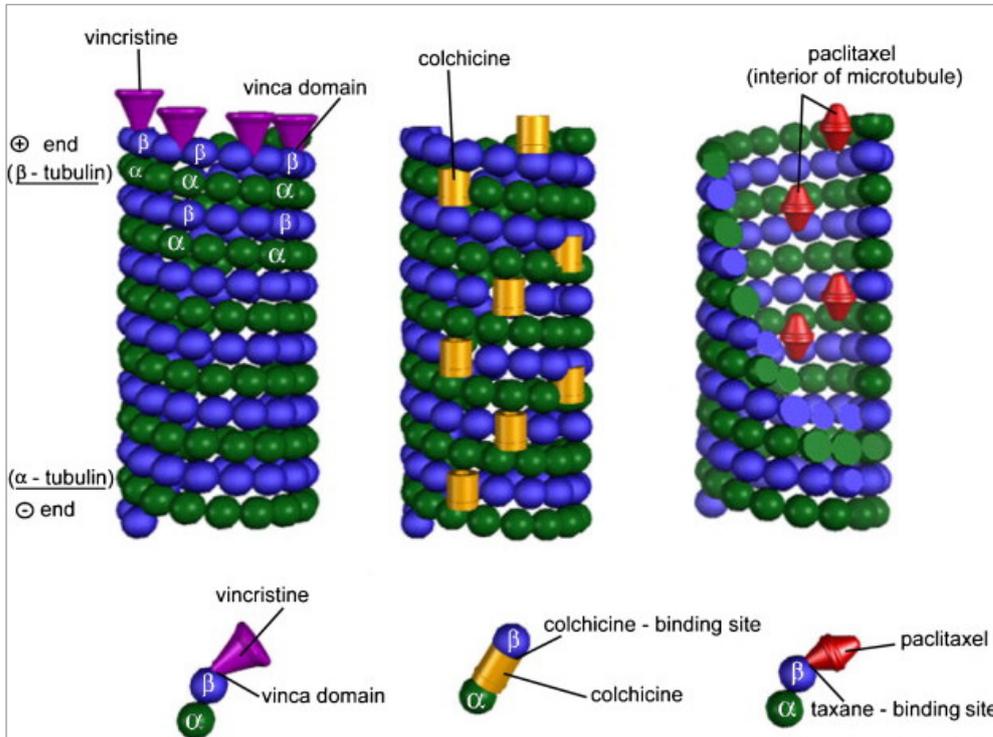
# Mecanismos de Acción de los Fármacos (3/4)

3. Unión al ADN: Agentes alquilantes, intercalantes y reconocedores del "surco menor". "Terminadores" de cadena del ADN: aciclovir (activación por TK), AZT...



# Mecanismos de Acción de los Fármacos (4/4)

4. Unión a proteínas de otro tipo (e.g. estructurales): Agentes que se fijan a la tubulina y afectan a la inestabilidad dinámica de los microtúbulos (colchicina, alcaloides de la vinca, taxanos), ligandos de inmunofilinas (ciclosporina, tacrólimus), cereblon (CRBN), etc.



# POSIBLES DIANAS PARA LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA (1/2)

TIPO DE DIANA	DESCRIPCIÓN	MECANISMO EFECTOR	EJEMPLOS
<b><u>1. Enzimas</u></b>	Proteínas solubles o unidas a membranas con actividad catalítica	Inhibición enzimática o falsos sustratos	Anhidrasa carbónica, acetilcolinesterasa (ACE), monoaminoxidasa (MAO), ciclooxigenasa (COX), enzima convertidora de angiotensina (ECA), HMG-CoA reductasa, fosfodiesterasas (PDE), kinasas...
<b><u>2. Receptores de membrana</u></b>			
<b>2.1. 7 TM: metabotrópicos</b>	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. G <sub>s</sub> : AMPc; G <sub>i/o</sub> : ↓ AMPc, K <sup>+</sup> ; ↓ Ca <sup>2+</sup> ; G <sub>q/11</sub> : IP <sub>3</sub> /DG	Adrenoceptores, receptores muscarínicos de acetilcolina, rodopsina, etc
<b>2.2. Ionotrópicos pentaméricos, tetraméricos y triméricos</b>	Canales iónicos "intrínsecos al receptor" (operados por ligando)	Apertura y cierre del canal	Receptor nicotínico de acetilcolina, receptor GABA <sub>A</sub> , receptor 5HT <sub>3</sub> de serotonina y receptores de glicina; receptores de glutamato; receptores de ATP, etc Receptor de rianodina (intracelular)
<b>2.3. 1 TM: catalíticos</b>	Actividad tirosina-kinasa, bien intrínseca o mediada por reclutamiento y activación de cinasas citoplasmáticas	Dimerización y activación de la fosforilación; autofosforilación sobre residuos de tirosina. Efectos a largo plazo sobre base nuclear.	Receptores de insulina, factores de crecimiento, péptidos natriuréticos, prolactina, citocinas, etc

# POSIBLES DIANAS PARA LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA (2/2)

TIPO DE DIANA	DESCRIPCIÓN	MECANISMO EFECTOR	EJEMPLOS
<b><u>3. Canales iónicos dependientes de voltaje</u></b>	Canales de iones sodio, potasio, calcio y cloruro.	Bloqueo o activación de canales	Anestésicos locales, sulfonilureas antidiabéticas, antiarrítmicos, "antagonistas del calcio", etc
<b><u>4. Transportadores (12 TM)</u></b>	Localización en la membrana plasmática o en vesículas intraneuronales	Bloqueo de la recaptación o facilitación de la liberación de neurotransmisores	Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, cocaína, anfetamina, reserpina, etc
<b><u>5. Receptores nucleares</u></b>	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, ácido retinoico, retinoides, "proliferadores de peroxisomas", xenobióticos....
<b><u>6. Otras proteínas</u></b>	Diversas funciones celulares	Interferencia con su función	Colchicina, paclitaxel, vincristina, etc → Tubulina Ciclosporina, tacrólimus, rapamicina, etc → Inmunofilinas Talidomida, lenalidomida, etc → CRBN
<b><u>7. ADN</u></b>	Repositorio de información genética	Unión reversible o modificación covalente	Muchos antitumorales y antimicrobianos