

Tema 1, 1ª parte (corresponde con tema 2 del libro): LOS RECEPTORES Y ENZIMAS COMO OBJETIVOS DE LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

1. LA ORGANIZACIÓN DE UN RECEPTOR SIMPLE: LAS TRES PARTES DEL RECEPTOR.

2. TRABAJO SINÁPTICO EN EQUIPO:

- Canales iónicos
- Sistemas de transporte y bombas de transporte activo
- La recaptación sináptica del neurotransmisor como ejemplo de transporte molecular que utiliza una bomba de transporte activo
- Sistemas de segundo mensajero
- Regulación iónica
- Regulación génica

3. LOS RECEPTORES COMO SITIOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

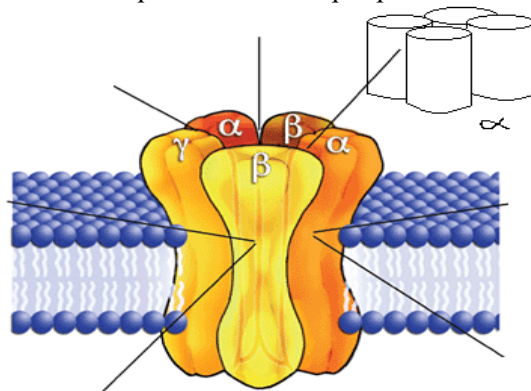
4. LOS ENZIMAS COMO SITIOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

-He cogido gráficos y alguna nota de otros libros que considero que pueden explicar bien la materia-

LA ORGANIZACIÓN DE UN RECEPTOR SIMPLE: LAS TRES PARTES DEL RECEPTOR.

Los receptores:

- Están compuestos mayoritariamente de secuencias largas de aminoácidos (*nota curiosa:* normalmente centenares), por tanto son un tipo de proteínas.
- Localización en la célula: 3 zonas →
 - **Extracelular:** porción del receptor fuera de la célula
 - **Transmembranaria:**
 - Lugar donde suele estar localizado la zona de unión selectiva con moléculas.
 - Función estructural: mantener el receptor en su sitio o permitir ciertos movimientos del receptor con respecto a la propia membrana.
 - Estructura puede ser muy similar a otros receptores de neurotransmisores, formando grandes familias de receptores (*llamados superfamilias, véase "tema 1, 2ª parte"*) estructuralmente similares, pero que usan diferentes neurotransmisores.
 - *Ejemplo:* Un tipo de estructura compartido por muchos receptores vinculados a un canal iónico es el de 4 regiones transmembranarias. Los canales iónicos suelen estar compuestos por 5 copias de cada una de las subunidades del receptor de las 4 regiones transmembranarias. En el centro de estas 5 copias se halla el propio canal iónico. *Figura 1.1:*



- **Intracelular (o Lazo citoplasmático):** interior de la célula. Puede actuar con otras proteínas transmembranarias o con proteínas intracelulares con fin de activar otros procesos (Transducción de la señal, *véase figura 1.2*): sistemas de segundo mensajero, cambios en la expresión génica, citoesqueleto (*Es un entramado tridimensional de proteínas que provee soporte interno en las células, organiza las estructuras internas de la misma e interviene en los fenómenos de transporte, tráfico y división celular.*)
- Estructura: Los aminoácidos no se disponen en línea recta, sino en forma de helicoidal alfa (*como aparece en figura 1.2*, una espiral alrededor de un núcleo central).
- Activación con **moléculas señal (ligandos)**. Tipos:
 - Neurotransmisores: la unión con el neurotransmisor se encuentra, en muchos casos, dentro del núcleo central de los receptores.
 - Hormonas
 - Señales exógenas o endógenas.
- Aseguran la fidelidad de la comunicación que se pretende sólo al responder a una molécula señal determinada o a moléculas con estructuras químicas estrechamente relacionadas (como los fármacos con una estructura adecuada)
- **Cotransmisores:** receptores que tienen sitios de unión para 2 neurotransmisores distintos.
- El organismo posee docenas de tipos de diferentes de receptores para mantener las vías de comunicación, que deben estar diferenciadas entre sí y que se utilizan con finalidades diferentes. *Curiosidad:* Una célula humana en concreto puede expresar uno o varios tipos de receptores, en una cantidad que depende de la edad, el estado de salud u otros factores.

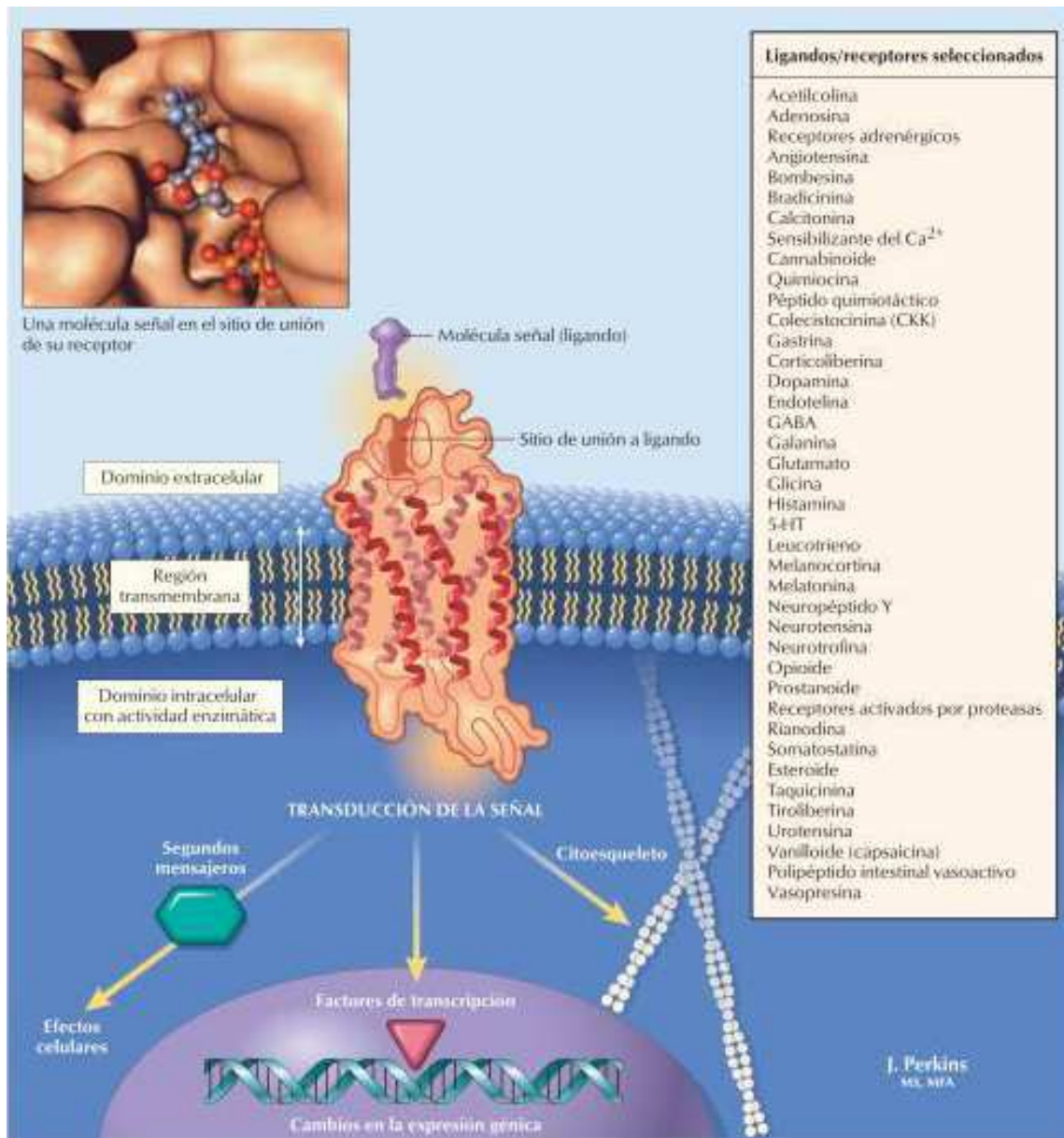


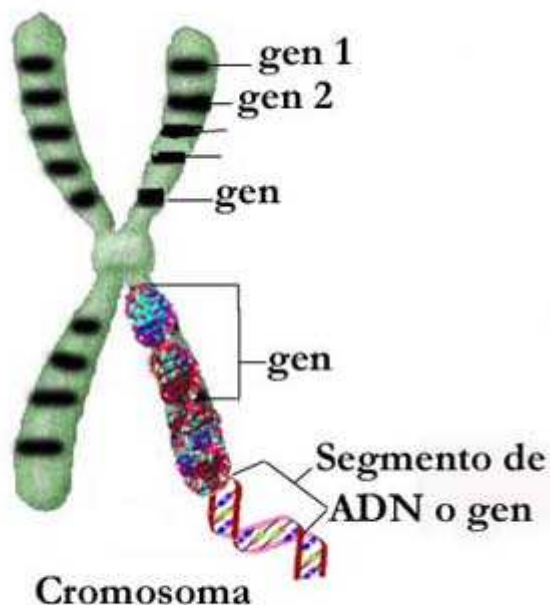
Figura 1.2. Resumen de lo anterior: Receptores y señalización

TRABAJO SINÁPTICO EN EQUIPO

La neurotransmisión química se puede describir más completamente como un **equipo de jugadores moleculares**:

- **Neurotransmisor** (*pudiendo ser considerado el "capitán del equipo"*)
- **Iones específicos** que interactúan con los canales iónicos
- **Enzimas**: Son muy importantes para el funcionamiento de la célula. Algunas enzimas crean moléculas, otras destruyen moléculas. Enzimas destacadas:
 - **ATPasa**: es responsable del uso de la energía.
 - **Proteínas quinasas**: Es una enzima que modifica otras proteínas (sustratos), mediante fosforilación, y por tanto activándolas o desactivándolas. Ocupan, por tanto, un lugar central en la cascada de respuesta ante una señal química que llegue a la célula: sirven de puente entre un segundo mensajero (*usualmente, AMPc*), y las respuestas celulares al estímulo (*activación o desactivación de factores de transcripción, por ejemplo*).
 - **Desfosfatasa**: varias pueden revertir las acciones de las proteinquinasas
 - **ARN polimerasas**: regulan la expresión génica catalizando la transcripción del ADN en ARN
- **Sistemas de transporte** que permiten trasladar al interior de la célula moléculas.

- **Segundos mensajeros:** sustancias químicas intracelulares que se producen cuando algunos neurotransmisores se unen a los receptores. Tales receptores son capaces de convertir la información de la unión con su neurotransmisor en la síntesis de estos segundos mensajeros (*véase Figura 1.2*)
- **Bombas (proteínas) de transporte activo:** En el transporte celular la célula usa una fuente de energía externa (e independiente del potencial electroquímico) para transportar solutos en contra de su potencial electroquímico. Se forman complejo bomba-soluto. Si el transporte utiliza energía química, se denomina primario, y si usa un gradiente electroquímico, se denomina secundario.
- **Receptores**
- **Factores de transcripción**
- **Genes:** muchos genes distintos son importantes para la regulación neuronal por parte de los fármacos y las enfermedades. El gen prototípico es una secuencia de ADN con una región reguladora que incluye un **potenciador** y un **promotor** (región de ADN que controla la iniciación de la transcripción de dicho gen a ARN), además de una **región codificadora**, que se transcribe directamente en ARN.
 - **Genes de respuesta precoz o genes precoces inmediatos:** se activan rápidamente después de la acción del neurotransmisor en los receptores postsinápticos. Estos genes funcionan como elementos de respuesta rápida a la entrada del neurotransmisor (*como las primeras tropas que se envían a luchar una vez que se ha declarado la guerra*).
 - **Genes de inicio tardío:** Genes que necesitan tiempo para ser activados. Son los reguladores últimos de la neurona postsináptica, ya que sus productos génicos incluyen todas las proteínas importantes que fabrican neuronas diana, incluyendo enzimas, receptores, factores de transcripción, factores de crecimiento, proteínas estructurales y mucho más



- **Productos génicos:** son diversas proteínas con un amplio abanico de funciones, incluyendo receptores, canales iónicos, neurotransmisores peptídicos, enzimas, factores neurotróficos, factores de transcripción, transportadores de recaptación y muchísimos más. La configuración espacial de estas diferentes moléculas es importante, puesto que pueden organizarse para cooperar en equipos que lleven a cabo diversos aspectos de la neurotransmisión química.

- **Canales iónicos**

Los canales iónicos del SNC pueden ser modulados de tal manera que el canal se halle en algunas ocasiones abierto o permeable y cerrado o impermeable en otras.

Hay dos formas principales de regular la apertura y el cierre de los canales: por medio de electricidad (**acceso controlado por voltaje**) o mediante un “guardabarrera” molecular (**acceso controlado por ligando**):

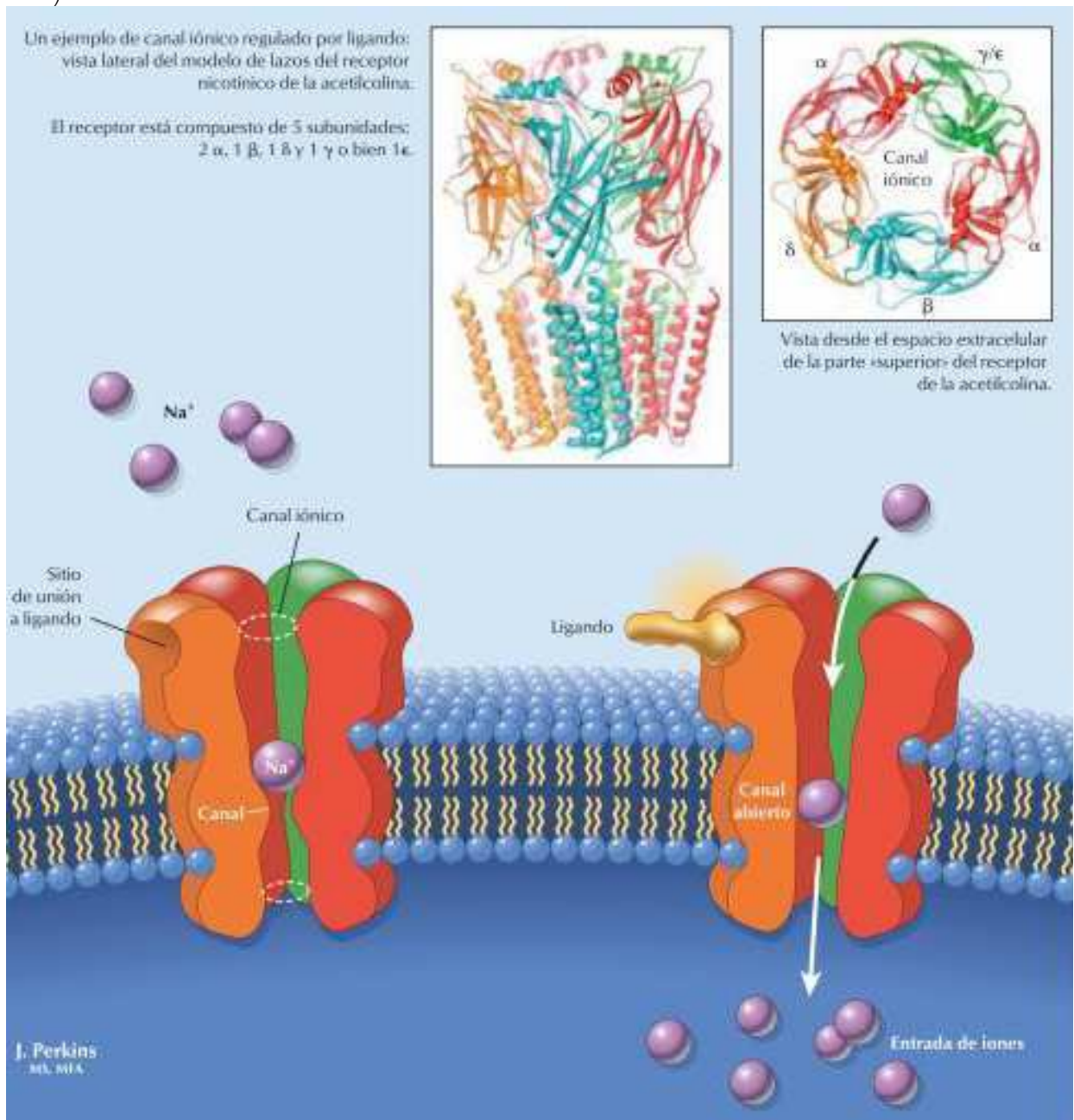


Figura 1.3: CANALES IÓNICOS REGULADOS POR LIGANDOS: Un canal iónico puede acomodar varios fármacos y cada fármaco se une a una subunidad diferente o sitio en la superficie o en el interior del canal (extracelular, transmembrana, intracelular). La figura representa un canal iónico cerrado (izquierda) y un canal iónico abierto (derecha)

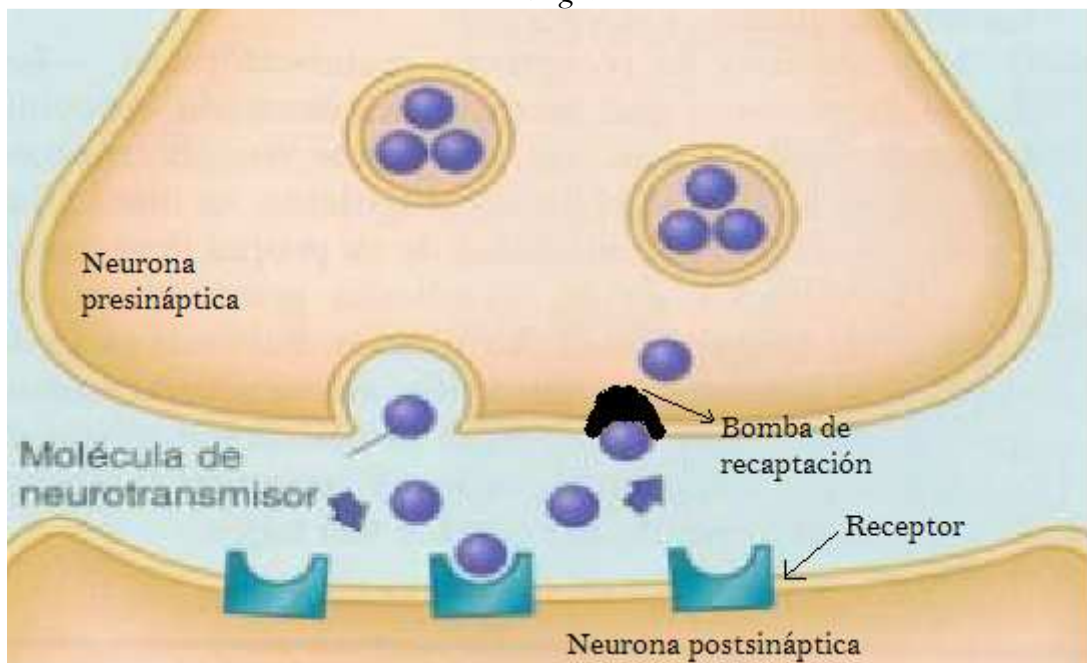
- **Sistemas de transporte y bombas de transporte activo**

- ❖ **Las membranas** sirven para conservar constante el medio interno de la célula, actuando como barrera contra la invasión de moléculas del exterior y contra la fuga de moléculas del interior.
- ❖ Es necesario una **permeabilidad selectiva** de la membrana para permitir tanto la recaptación como la expulsión de moléculas específicas a fin de responder a las necesidades del funcionamiento celular.
- ❖ *Ejemplo de un inhibidor del sistema de transporte: Antidepresivo Fluoxetina (Prozac) →*
 - Si un inhibidor se une al sitio de unión que le corresponde, impide que las moléculas de neurotransmisor puedan unirse a sus sitios. Cuando este fármaco se une al transportador de

serotonina, empuja a las moléculas del neurotransmisor serotonina fuera de sus asientos en el sistema de transporte. Esto causa una inhibición o bloqueo del transporte del neurotransmisor al interior de la neurona. Muchos antidepresivos intentan que actúen en los neurotransmisores monoaminérgicos, especialmente el transportador de serotonina, el transportador de norepinefrina y el transportador de dopamina.

- ❖ **Bomba de recaptación:** Toma parte activa en el proceso de neurotransmisión, que se inicia con la descarga de la neurona presináptica y la liberación del neurotransmisor.
 - 1) El neurotransmisor se difunde a través de la sinápsis, se une selectivamente a sus receptores
 - 2) desencadena todos los acontecimientos subsiguientes que traducen ese mensaje químico en otro impulso neuronal en la neurona postsináptica, activan los genes postsinápticos y regulan diversas funciones celulares en la neurona diana.
 - 3) Luego el neurotransmisor se difunde apartándose de su receptor, y puede ser destruido por enzimas o transportado de nuevo hacia la neurona presináptica. En el sistema de transporte de vuelta a la neurona presináptica es necesario ATPasa, que es el que proporciona energía.
 - 4) Dentro de la neurona es “reempaquetado” y puede volver a reutilizarse.

Figura 1.4:



- La recaptación sináptica del neurotransmisor como ejemplo de transporte molecular que utiliza una bomba de transporte activo

La tarea consiste en expulsar las moléculas de neurotransmisor sinápticas fuera de la sinapsis y devolverlas al interior de la neurona presináptica.

La bomba de recaptación contiene un transportador para el neurotransmisor. (Ejemplo: con la serotonina, la ausencia de sodio (Na^+) no permite unirse bien al neurotransmisor, en cambio en presencia de sodio el transportador sí se une a las moléculas del neurotransmisor. El sistema enzimático sodio-potasio ATPasa es que proporciona energía).

- Sistemas de segundo mensajero

Se compone de 5 elementos que van en cascada molecular:

1. El neurotransmisor (llamado “**primer mensajero**”)
2. El receptor del neurotransmisor
3. La proteína conectora (**llamada proteína G**) que interactúa con el receptor del neurotransmisor
4. La enzima que puede sintetizar un segundo mensajero

5. Una molécula segundo mensajero fabricada por este enzima.

Mecanismo de acción:

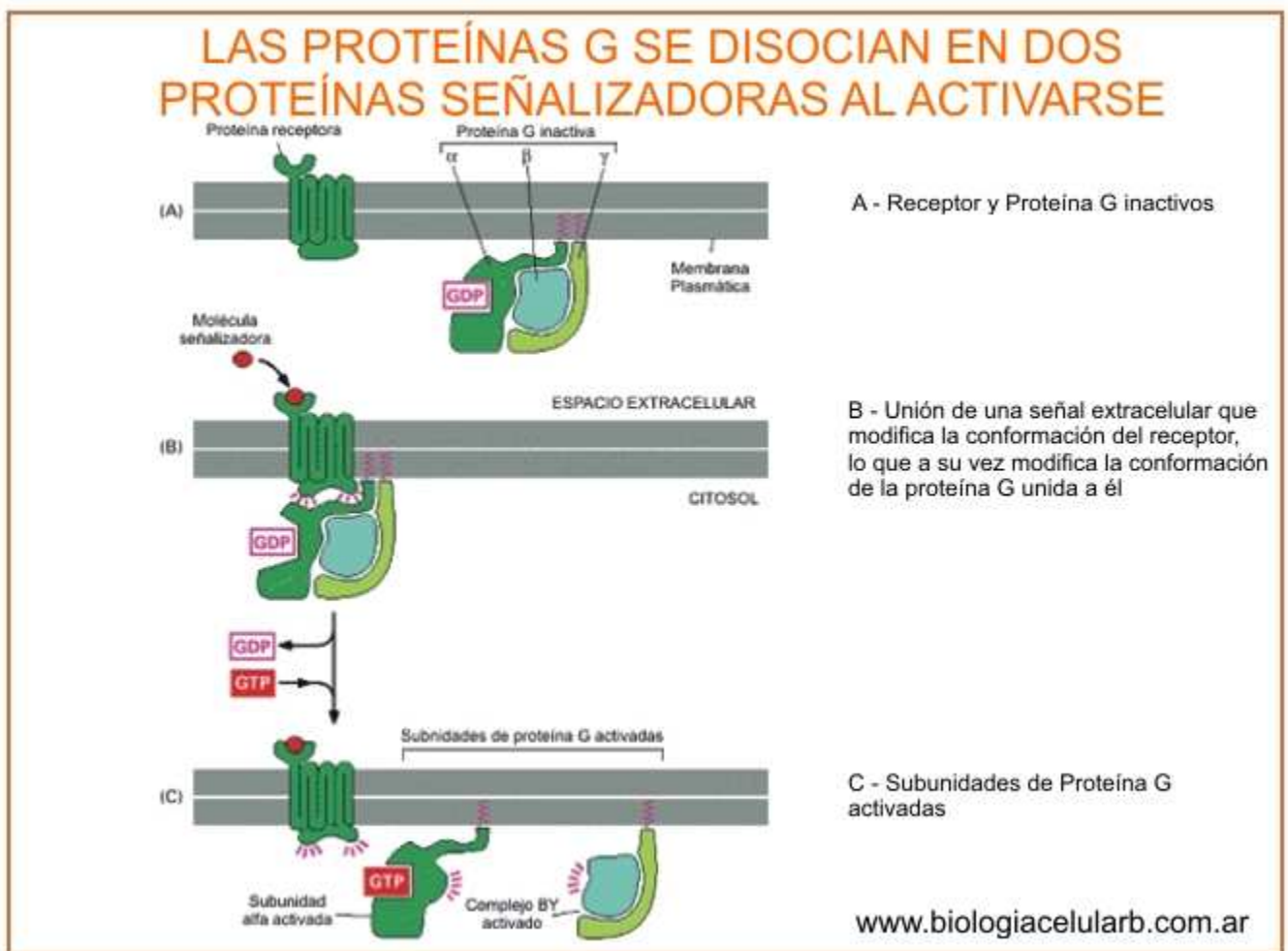
→ Cuando el neurotransmisor ha atracado en su receptor. El primer mensajero realiza su trabajo transformando al receptor, con el fin de hacerlo capaz de unirse a la proteína G.

→ La siguiente etapa es que el receptor del neurotransmisor, una vez transformado, se una a la proteína G. La unión del complejo binario neurotransmisor-receptor a la proteína G produce todavía otro cambio de conformación, esta vez en la proteína G. Esto prepara a la proteína G para unirse al enzima capaz de sintetizar el segundo mensajero.

→ El paso final es que el complejo ternario neurotransmisor-receptor-proteína G se una a la enzima sintetizador del mensajero. Una vez que el enzima se une a este complejo ternario, se activa y pasa a ser capaz de sintetizar el segundo mensajero.

→ Por lo tanto es la cooperación de los 4 elementos, lo que conduce a la producción del segundo mensajero.

Figura 1.5: Explicación gráfica del mecanismo de la proteína G



→ Ejemplos de segundos mensajeros muy importantes en la transducción de señales en las células: **Adenosín monofosfato cíclico (AMPc)** y el **fosfatidilinositol (PI)**

- **Adenosín monofosfato cíclico (AMPc, cAMP, AMP cíclico o adenosín monofosfato-3',5' cíclico)** es un nucleótido que funciona como segundo mensajero en varios procesos biológicos. Es sintetizado a partir del ATP por la enzima adenilato ciclasa la cual está localizada en la membrana celular. Esa enzima es activada por los activadores de la subunidad $G\alpha$ o $G\alpha$ -activadores, perteneciente a la proteína G, e inhibida por los agonistas de los inhibidores adenilato ciclasa G o G_i , ambos receptores acoplados de proteínas. Suele estar relacionado con la activación de proteína kinasas variadas. A veces, a los sistemas que producen estos segundos mensajeros se les conoce como "Sistema de segundo mensajero AMPc"
- **Fosfatidilinositol:** Poseen especial relevancia en biología celular puesto que actúan como segundos mensajeros en la transducción de señal de las células. La **fosfolipasa C** es una familia de enzimas intracelulares y de membrana que participa en los procesos de transducción de señales. Forman

parte del metabolismo de los fosfatidilinositol.). A veces, a los sistemas que producen estos segundos mensajeros se les conoce como “Sistema segundo mensajero PI”.

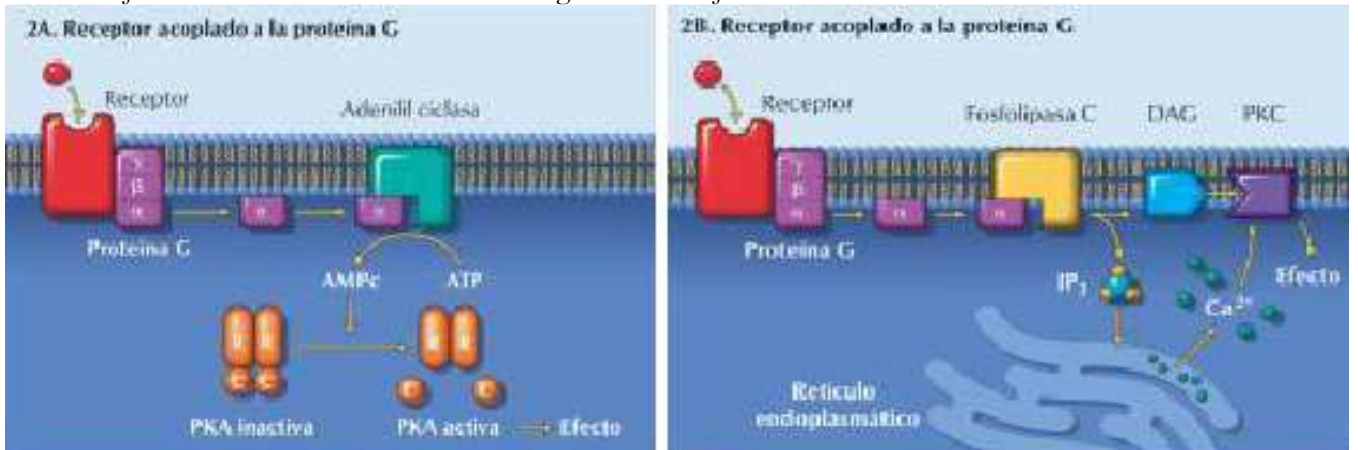
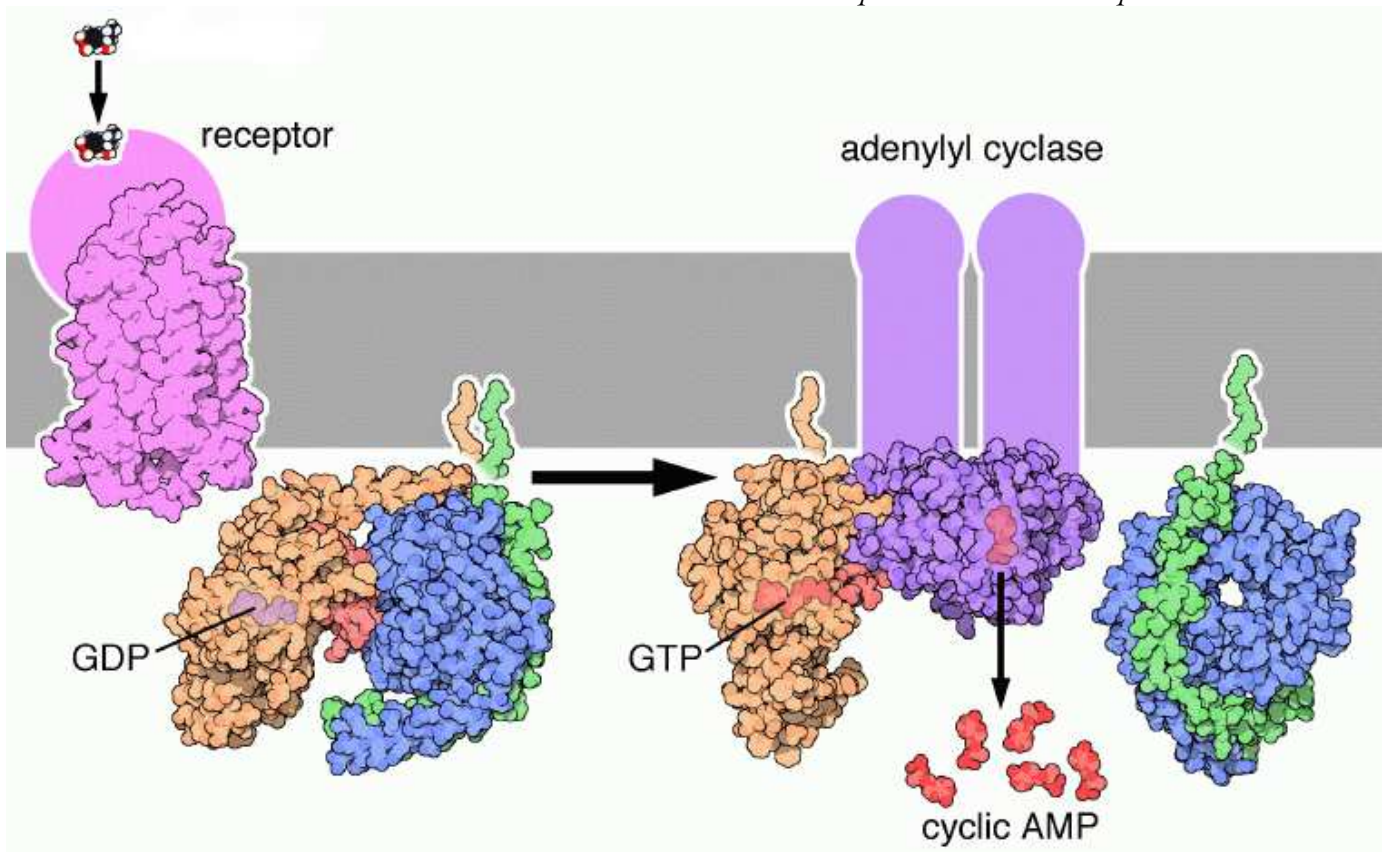


Figura 1.6.

A) Activación de Proteinkinasa (PKA) con AMPc, B) Formación del segundo mensajero PI (o IP1)

Figura 1.7.

Explicación en 3D de la producción del AMPc



→Existen proteínas G inhibitoras o que retardan, impiden el acoplamiento del receptor con el enzima que fabrica el segundo mensajero

- Regulación iónica

-Una de las funciones más importantes desencadenadas por enzimas intracelulares activados por segundos mensajeros consiste en modificar la permeabilidad de la membrana a iones (abrir/cerrar canal iónico).

-Alterar el flujo de iones en la neurona es uno de los procedimientos clave para modificar la excitabilidad de la neurona sobre la que el segundo mensajero trata de influir. Esto no ocurre no mucho después de que haya tenido lugar la neurotransmisión (es un proceso rápido).

• Regulación génica

Los segundos mensajeros pueden alterar la síntesis de varias moléculas de la célula. Para modificar el funcionamiento de una neurona, esas moléculas deben alterar los genes que controlan la síntesis de las proteínas que realizan todas las funciones que puede llevar a cabo la célula postsináptica.

Fases de la regulación génica:

1. Los neurotransmisores inician el proceso de activación de los genes produciendo un segundo mensajero: AMPc (*véase figura 1.5 A*)
2. El AMPc interactúa con una familia de importantes enzimas reguladoras: proteínquinasas. El AMPc se une a la versión inactiva o “dormida” de estas enzimas: se encuentran emparejadas con otra copia de la enzima y además 2 unidades reguladoras (*véase figura 1.5 A*), para la activación, dos copias del segundo mensajero interactúan con las unidades reguladoras disociándolas de las copias de proteínquinasas y este se “despierta” y se convierte en una proteínquina activa.
3. La enzima activa se prepara para la fosforilación a otras proteínas (PO₄).
4. Proteínquina atraviesa la envoltura nuclear de la célula y se queda dentro del núcleo.
5. Fosforila a un factor de transcripción inactivo (FT) → el fosfato (PO₄) añadido a este factor de transcripción lo activa de modo que pueda unirse a la región reguladora de un gen.
6. El factor de transcripción activado se une a la región reguladora de un gen y lo activa. La activación de un gen significa que éste se transcribe en ARN y luego este ARN se traduce en la proteína que codifica.

¿Cómo los genes precoces activan a los genes tardíos? ¡Ojo! **Qué no es materia de examen:**

No es necesario aprender cómo actúan los genes de “respuesta precoz” c-fos y c-jun:

1. Genes precoces inmediatos, (*ejemplo de genes cJun y cFos y pertenecen la familia denominada “cremalleras de leucina”*) Estas fuerzas de despliegue rápido son los primeros en responder a la señal de neurotransmisión fabricando las proteínas que codifican (*ejemplo: gen cFos produce el producto proteínico Fos, mientras se está activando simultáneamente el gen cJun y está produciendo su producto proteínico Jun*)
2. Las proteínas Fos y Jun pueden colaborar mutuamente y producir una proteína combinada Fos-Jun que para los genes tardíos. El factor de transcripción Fos-Jun recibe el nombre de **“cremallera de leucina”**
3. La cremallera de leucina actuará como factor de transcripción, activando muchas clases de genes de inicio tardío (así Fos y Jun sirven para despertar a un ejército, mucho mayor, de genes inactivos:
 - a. La cremallera de leucina vuelve al genoma y encuentra a otro gen (dado que este gen está siendo activado después que los otros, se le denomina gen tardío). Así, los genes precoces activan a los genes tardíos cuando los propios productos de los genes precoces son factores de transcripción. El producto del gen tardío puede ser cualquier proteína que necesite la neurona, como un enzima, un transporte o un factor de crecimiento.

Así pues, los genes no regulan directamente el funcionamiento celular, sino que más bien regulan directamente las proteínas que provocan dicho funcionamiento. Por lo tanto, los cambios en las funciones han de esperar (*con las acciones fisiológicas más profundas puede ser después de muchas horas o varios días desde la activación de los genes tardíos*) hasta que ocurran los cambios en la síntesis de proteínas y empiecen a producirse los acontecimientos que éstas originan.

LOS RECEPTORES COMO SITIOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Un cambio importante inducido por un neurotransmisor es la regulación del número de los propios receptores del neurotransmisor. Existe una producción de *instrucciones químicas por parte de los enzimas intracelular* que incluye órdenes para el ADN de la célula:

- El neurotransmisor permite que el proceso de neurotransmisión vuelva de nuevo del receptor al gen, y luego otra vez al receptor. *Cascada del neurotransmisor*:
 - Conduce a la formación de un segundo mensajero → activación enzima intracelular → producción de moléculas que tienen órdenes para el ADN → vuelta al receptor
 - Las cascadas moleculares inducidas por el neurotransmisor en el núcleo celular producen cambios con efectos potenciales sobre muchííísimos de los procesos intercelulares (*proceso de neurotransmisión química, síntesis de proteínas, cambios en los receptores del transmisor...*)
- Los fármacos que actúan sobre un receptor también pueden afectar al número de dichos receptores de neurotransmisores.
- Producción de receptores:
 - **Regulación a la baja**: sucede cuando la tasa de síntesis del receptor de un neurotransmisor disminuye. Este proceso requiere varios días. Los cambios en la tasa de síntesis del receptor pueden modificar fuertemente la neurotransmisión química de la sinapsis. Es decir, una tasa de síntesis del receptor reducida da como resultado que se fabrique menos receptor y que se transporte menos receptor por el axón hasta el terminal para su inserción en la membrana:
 - Teóricamente esto disminuiría la sensibilidad de la neurotransmisión.
 - Un neurotransmisor o fármaco también puede causar una forma más rápida de desensibilización activando un enzima que fosforile al receptor, haciendo a dicho receptor inmediatamente insensible a su neurotransmisor.
 - **Regulación al alza**: sucede cuando la tasa de síntesis del receptor de un neurotransmisor aumenta. Demasiada síntesis del receptor puede: incrementar la sensibilidad de la neurotransmisión y producir enfermedad.
 - Se sospecha que esto es la causa de la **discinesia tardía**: es un trastorno que consiste en movimientos involuntarios, en especial de la parte baja de la cara. *Tardía significa "demorada" y discinesia significa "movimiento anormal"*. Aparentemente originada cuando los fármacos que bloquean a los receptores dopaminérgicos provocan cambios anormales en el número o en la sensibilidad a los receptores.

LOS ENZIMAS COMO SITIOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

- Las enzimas más importantes en el proceso de la neurotransmisión son aquellos que fabrican y destruyen a los neurotransmisores.
- Cuando la síntesis del neurotransmisor está completa, éste se almacena en vesículas, donde permanece hasta ser liberado por un impulso nervioso. En la vesícula (*ver figura 1.4*), el neurotransmisor está también protegido de los enzimas capaces de descomponerlo. Sin embargo una vez liberado el neurotransmisor está libre no solo para difundirse hasta sus receptores y realizar sus acciones sinápticas, sino también para llegar hasta las enzimas capaces de destruir al neurotransmisor o hasta la bomba de recaptación.
- **Actividad enzimática** es la conversión de una molécula en otra: transformación de un sustrato en un producto. Los sustratos para cada enzima son muy exclusivos y selectivos, como también lo son los productos.

Figura 1.8
Producción del producto por parte de una enzima a partir del sustrato



- Los **inhibidores de una enzima** son también muy selectivos. La unión con los inhibidores puede ser reversible o irreversible:
 - Reversible: un sustrato enzimático es capaz de competir con ese inhibidor reversible por la unión con el enzima y literalmente empujarlo fuera del enzima. Que “gane” o predomine el sustrato o el inhibidor dependerá de cuál de los dos tenga una mayor afinidad por el enzima y/o esté presente en mayor concentración.
 - Irreversible: cuando un inhibidor irreversible (o “**inhibidor suicida**”) se une a la enzima, no puede ser desplazado por el sustrato, y por tanto, ese inhibidor se une irreversiblemente, inhibiéndola permanentemente, y con ello “matando” al enzima al hacer que no funcione nunca más. En este caso la actividad enzimática sólo se recupera cuando se sintetizan nuevas moléculas enzimáticas.

Figura 1.9 A: Enzima sin inhibidor, B: inhibidor reversible, C: inhibidor irreversible

