

# Tema 1, 2ª Parte (corresponde al tema 3 del libro)

## PROPIEDADES ESPECIALES DE LOS RECEPTORES

### 1. Múltiples subtipos de receptores

- Definición y descripción
- Subclasificación farmacológica
- Superfamilias de receptores

### 2. Agonistas y antagonistas

- Antagonistas
- Agonistas inversos
- Agonistas parciales
- Luz y oscuridad como analogía de los agonistas parciales

### 3. Modulación alostérica

- Interacciones alostéricas positivas
- Interacciones alostéricas negativas
- Cotransmisión versus modulación alostérica

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

## 1. Múltiples subtipos de receptores

### → Definición y descripción:

Existen 2 maneras destacadas de esquemas organizativos para categorizar a los receptores:

1. **Subclasificación farmacológica:** Se basa en describir todos los receptores que compartan el mismo neurotransmisor
2. **Superfamilias de receptores:** Clasificación de acuerdo con sus características estructurales e interacciones moleculares comunes.
  - Subclasificación farmacológica
  - Superfamilias de receptores

### → Subclasificación farmacológica:

- Para aumentar las opciones de comunicación cerebral, cada neurotransmisor puede actuar sobre más de un receptor de neurotransmisores (*No hay un único receptor de la acetilcolina, ni de la serotonina, ni de la norepinefrina...*). De hecho, se han descubierto múltiples subtipos para casi todos y cada uno de los receptores de neurotransmisores conocidos. Es como si el neurotransmisor fuera la "llave maestra" capaz de abrir todas y cada una de las múltiples cerraduras de los subtipos del receptor.
- Fármacos:
  - Algunos actúan como duplicados de llaves maestras
  - Los más selectivos son capaces de imitar la acción del neurotransmisor natural en sólo una de las cerraduras de receptor.
- La señalización química presenta características de selectividad y amplificación:
  - Hay selectividad de una familia de receptores para un único neurotransmisor
  - Existe amplificación de la comunicación del receptor debido a la presencia de una gran variedad de receptores para el mismo neurotransmisor: Los subtipos de receptores permiten que un único neurotransmisor realice funciones bastante distintas, que dependen

no sólo de a qué subtipo concreto de receptor se una, sino también de dónde está localizado cada subtipo de receptor en la topografía cerebral.

### → Superfamilia de receptores

Hay 2 superfamilias de receptores:

#### 1. “Superfamilia de receptores unidos a la proteína G”:

- ✓ Todos usan: una proteína G y un sistema de segundo mensajero accionado por un enzima cooperador
- ✓ Todos tienen: siete regiones transmembranarias
- ✓ Neurotransmisión lenta: utilizan señales moduladoras de inicio lento, amplificadas en activación génica minutos u horas después.
- ✓ Diferentes receptores pueden usar diferentes neurotransmisores y ser al mismo tiempo miembros de la misma superfamilia:
  - i. Lo que hace que un miembro de una familia use un neurotransmisor y otro miembro de la misma familia use otro es, probablemente, la constitución molecular de la porción de la región transmembranaria que se une al neurotransmisor.
  - ii. La configuración molecular del sitio de unión del neurotransmisor es diferente de un receptor a otro dentro de la misma familia.
  - iii. Las diferencias en los sitios de unión entre receptores de la misma familia se basan generalmente en la sustitución de aminoácidos diferentes en algunos de los sitios críticos de la cadena de aminoácidos del receptor. La sustitución precisa de aminoácidos en sólo unos pocos sitios clave puede, así, transformar a un receptor con características específicas para la unión con un neurotransmisor en un receptor con grandes cambios en sus características de unión, de manera que ahora reconozca y se una a un neurotransmisor completamente diferente.

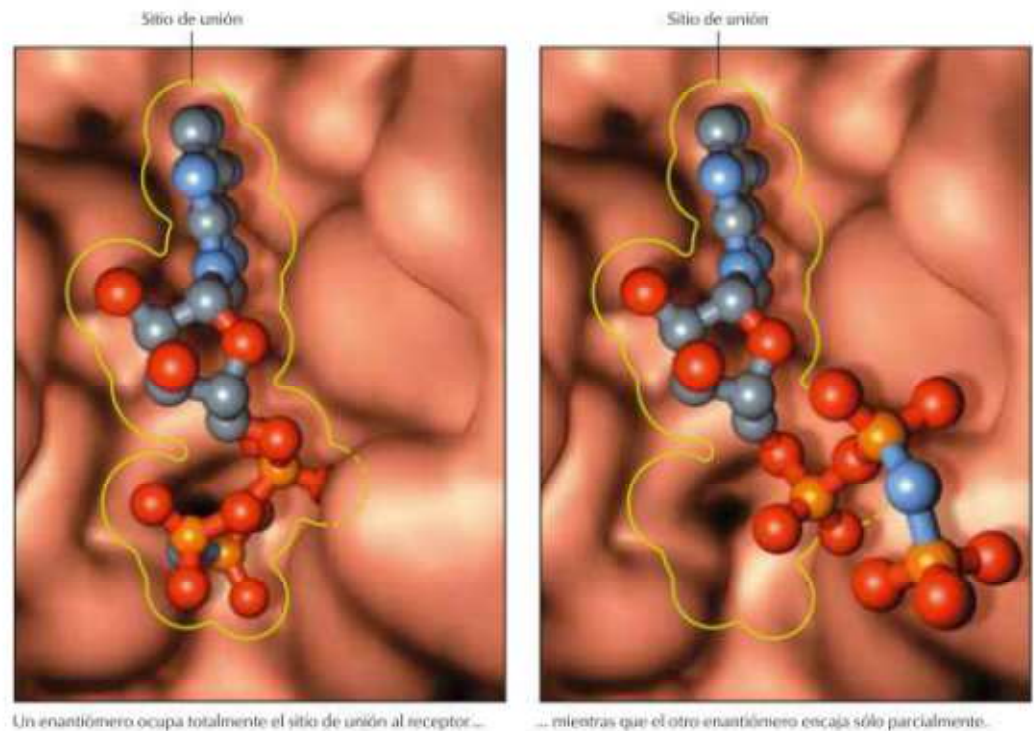


Figura 2.1. Disposición espacial de un neurotransmisor y receptor:

La única diferencia es entre ellas es la estereoquímica (La **estereoquímica** es la parte de la química que toma como base el estudio de la disposición espacial de los átomos que componen las moléculas y el cómo afecta esto a las propiedades y reactividad de dichas moléculas.), la forma tridimensional de la molécula tiene que ser una característica crucial para la afinidad de la unión. La relación entre la estructura química y la actividad biológica es un punto clave en las estrategias dirigidas al descubrimiento de fármacos.

## 2. “Superfamilia de los receptores de canal iónico de acceso controlado por ligando”:

- ✓ Todos tienen 4 regiones transmembranarias con 5 copias de cada receptor configuradas alrededor de un canal iónico (*véase “tema 1,1ª parte”, figura 1.1 y figura 1.3*).
- ✓ Pueden diferir: El canal iónico y el neurotransmisor de un receptor a otro.
- ✓ Todos se disponen de una forma molecular parecida: en forma concéntrica alrededor del canal iónico. El canal iónico se encuentra en el centro del círculo de los receptores.
- ✓ La *apertura* y *cierre* del canal iónico está controlado por los diversos ligandos que pueden unirse a los diferentes sitios de unión de los receptores de esta familia.
- ✓ Presentan una neurotransmisión rápida: en el que inmediatamente cambian la situación iónica de la neurona y, por tanto, facilitan la neurotransmisión excitadora o inhibitoria.
- ✓ Receptores: Hay múltiples copias de cada receptor y están presentes muchos tipos distintos de receptores → El canal iónico está rodeado por *múltiples* copias de *muchos* receptores diferentes. Esto permite que el paso crítico de iones al interior de la célula a través del canal iónico esté regulado por múltiples neurotransmisores (“guardabarreras”) y fármacos, antes que por un único neurotransmisor. Los “guardabarreras” que controlan la regulación del canal iónico pueden:
  - i. Competir entre sí para neutralizarse mutuamente
  - ii. Cooperar para reforzar sus acciones.
  - iii. Haber **cotransmisores** (*véase, apartado del “tema 1,1ª parte, receptores, pág. 2”*)

## 2. Agonistas y antagonistas

“**Espectro agonista**”: espectro gradual de posibilidades de acción de los neurotransmisores naturales y fármacos, que va desde los agonistas hasta los agonistas inversos.

Los agonistas inversos son lo contrario de los agonistas. Los antagonistas pueden bloquear a cualquier componente del espectro agonista, incluidos a los agonistas inversos. Si un agonista no es tan fuerte como el agonista completo, se le llama agonista parcial. De igual manera, si un agonista inverso es parcial y no es tan fuerte como un agonista inverso completo, se le denomina agonista inverso parcial:

Agonista / Agonista parcial / Antagonista / Agonista inverso parcial / Agonista inverso

*Figura 2.2. Espectro agonista. Ejemplo:*

*Reducir la ansiedad o reducir el dolor podrían ser ejemplos de acciones farmacológicas de un agonista. Un agonista inverso, por analogía, causaría ansiedad o dolor. Un agonista parcial reduciría débilmente la ansiedad o el dolor, mientras que un agonista inverso parcial produciría débilmente dolor o ansiedad. Un antagonista bloquearía la acción reductora de la ansiedad o el dolor de los agonistas parciales y completos, y también bloquearía la acción causante de dolor o ansiedad de los agonistas inversos completos o parciales. Sin embargo, un antagonista ni causaría ni reduciría el dolor por sí solo.*

### Acciones de un agonista, según las 2 grandes superfamilias moleculares:

- ✓ “Superfamilia de receptores unidos a la proteína G”: Agonista activa la síntesis del segundo mensajero en el mayor grado posible, es decir, la acción de un **agonista completo** (*el término “agonista” a menudo es impreciso, y resulta más exacto decir “agonista completo”*). El agonista completo está generalmente representado por el propio neurotransmisor natural y por algunos fármacos que actúan también de una manera completa.
- ✓ “Superfamilia de receptores de canal iónico de acceso controlado por ligando”: Un agonista completo actúa mediante múltiples moléculas del agonista, cada una de las cuales encuentra su propio sitio de unión transmembranaria para el agonista dentro de la columna del receptor que rodean al canal iónico. Esto, a su vez, abre la columna del canal iónico de un modo más completo,

(de ahí la acción de **agonista completo**). En su estado basal el canal iónico está sólo parcialmente abierto, y por tanto, un agonista completo lo abre mucho más.

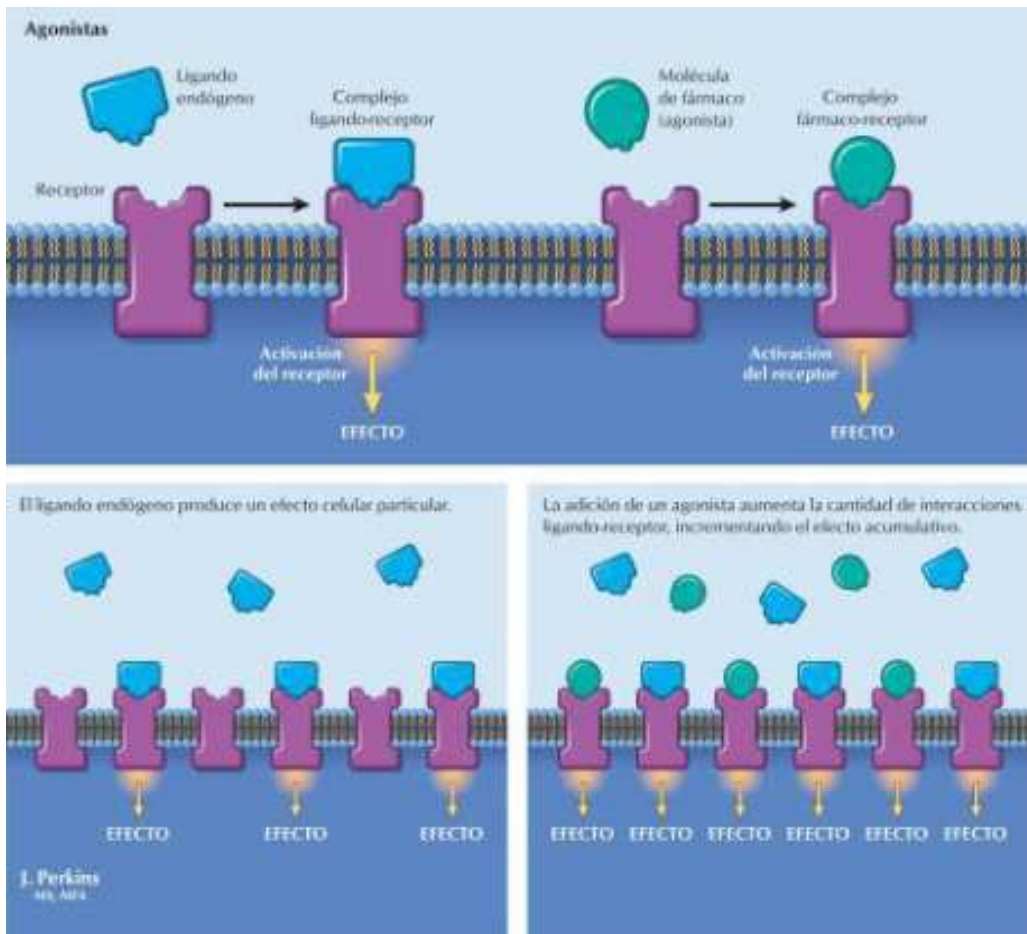


Figura 2.3. Agonistas:

Existen fármacos que poseen ciertas propiedades fisicoquímicas y tridimensionales que le confieren una afinidad con el receptor. Los agonistas completos tienen una eficacia elevada, mientras que los agonistas parciales poseen niveles intermedios de eficacia (incluso cuando todos los receptores están ocupados).

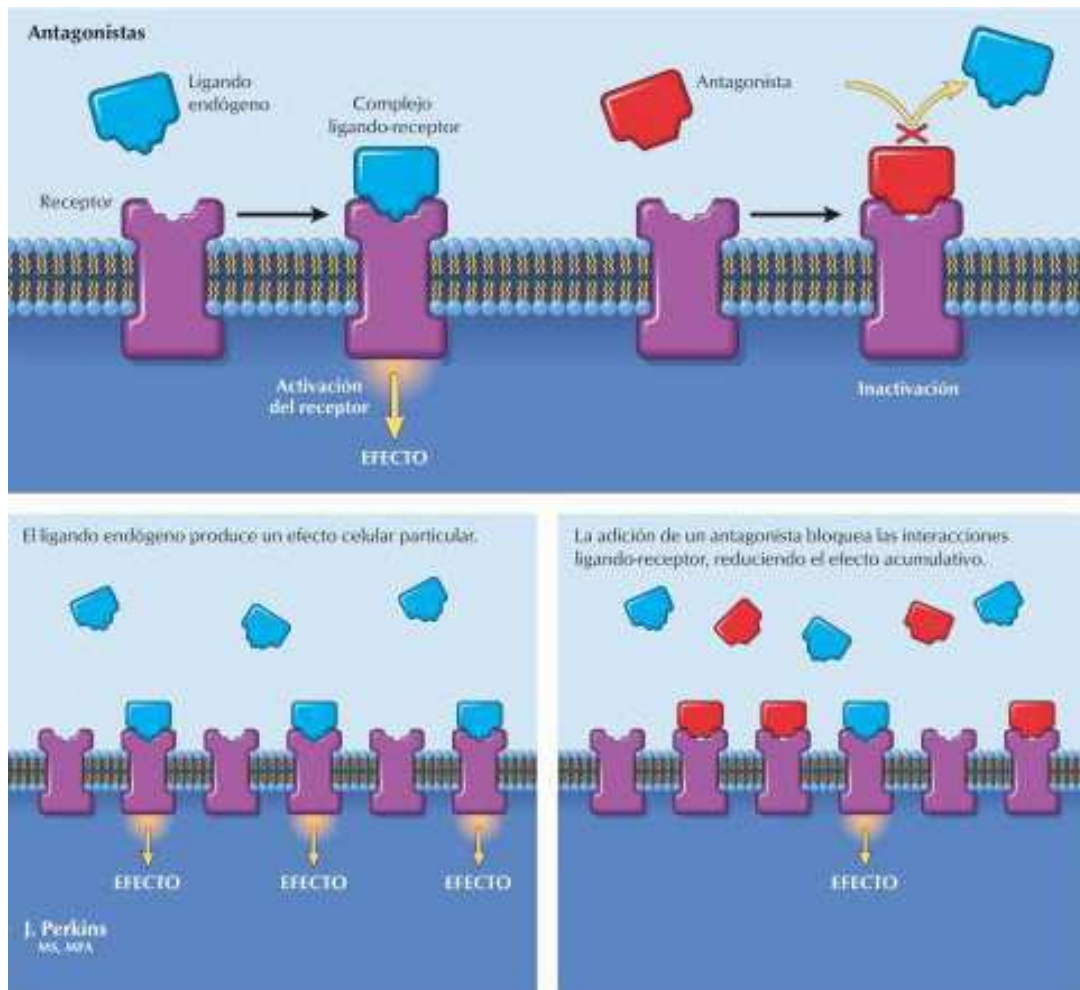
### → Antagonistas

Bloquean la acción de cualquier sustancia del espectro agonista.

Por sí mismos los antagonistas no tienen actividad, y por tanto, en ocasiones se alude a ellos como “silenciosos”. Sin embargo en presencia de un agonista, el antagonista bloquearía las acciones de dichos agonista.

Figura 2.4 Antagonistas:

El antagonista ocupa el sitio de unión, normalmente ocupado por el agonista, en el receptor de “canal iónico de acceso controlado por ligando”. Sin embargo ello no tiene consecuencias y el canal iónico ni se cierra ni se abre más. La adición de un antagonista bloque las interacciones ligando-receptor, reduciendo el efecto acumulativo.



### → Agonistas inversos

Hacen lo contrario que los agonistas.

Hay relativamente pocos ejemplos de agonistas inversos

Ejemplo de los “receptores vinculados a un canal iónico”:

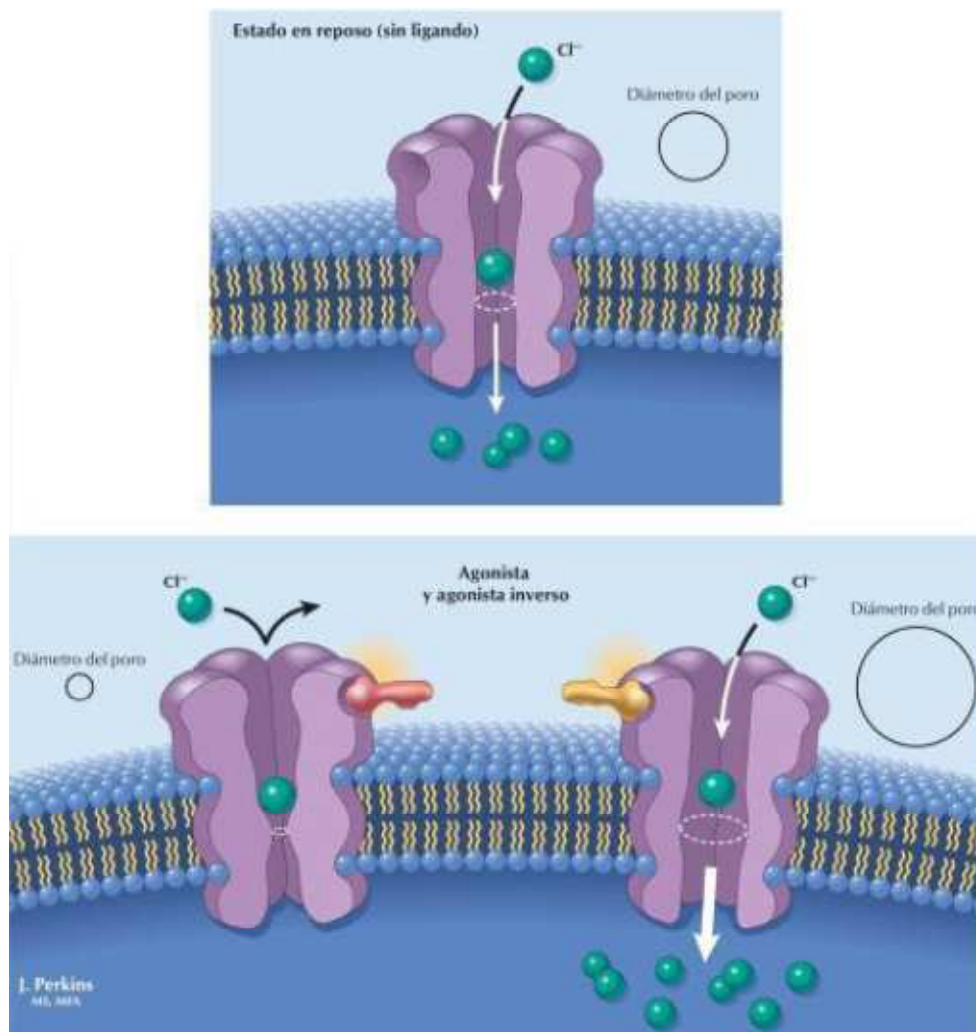
- Un agonista inverso no abre el canal iónico (como hace un agonista) ni impide que el agonista lo abra (como hace un antagonista). En lugar de ello, se une al receptor del neurotransmisor de una manera tal que provoca una acción opuesta a la del agonista, es decir, hace que el receptor cierre al canal iónico.
- El poro del canal de un receptor de canales iónicos regulado por un ligando tiene un cierto diámetro en reposo, los agonistas completos se unen al receptor y aumenta el tamaño del poro y por tanto aumenta el flujo de iones; mientras que el agonista inverso reduce el poro, disminuyendo el flujo de iones.

*Figura 2.5. Agonista inverso:*

*Hoy en día un receptor se considera un “interruptor” continuo, con un estado de reposo entre el encendido y el apagado. En estos receptores pueden existir dos tipos de agonistas: los que accionan el interruptor desde el estado de reposo al encendido (agonistas completos) y los que los desplazan al apagado (agonistas inversos).*

*Los dos tipos son agonistas, porque ambos poseen afinidad y actividad intrínseca. Por ejemplo, Los ejemplos clásicos de agonistas inversos reducen el flujo de Cl<sup>-</sup> a través del receptor GABA y más bien provocan ansiedad en vez de reducirla.*

*El mismo antagonista debería bloquear ambos tipos de agonistas, devolviendo al canal iónico a su estado de reposo en cada caso.*



### → Agonistas parciales

- Ejercen un efecto similar, pero más débil, que el agonista (completo o inverso).
- Un ejemplo del “sistema de neurotransmisores que controla un canal iónico”:
  - Un agonista parcial: abriría el canal iónico sólo en cierta medida, pero sólo parcialmente en comparación con el agonista completo.
  - Un agonista inverso parcial: cerraría el canal iónico, pero en menor medida que un agonista inverso completo.
- Son bloqueados por los antagonistas

### → Luz y oscuridad como analogía de los agonistas parciales

- Hoy sabemos que la sinapsis y sus receptores funcionan más bien como un reóstato (*Un reóstato es un resistor de resistencia variable*). Un agonista completo encenderá las luces del todo, pero un agonista parcial las encenderá sólo parcialmente. Si no se halla presente ni un agonista completo ni un agonista parcial, la habitación estará a oscuras.
- Cada agonista parcial tiene su propio punto de ajuste diseñado en la molécula, de modo que no puede hacer que con una dosis más alta las luces iluminen más. Independientemente de cuánto agonista parcial se administre, sólo se producirá un cierto grado de iluminación.
- Una serie de agonistas parciales diferirán unos de otros en el grado de parcialidad, de manera que teóricamente todos los grado de luminosidad quedarán cubiertos dentro del abanico que va desde “apagado” hasta “encendido”; pero cada agonista parcial tiene un grado particular de luminosidad asociada que le es propio.
- Los agonistas parciales pueden aparecer como agonistas netos o como antagonistas netos, dependiendo de la cantidad de agonista completo (de neurotransmisor natural) que esté presente.

Por ejemplo, *en el caso de los neurotransmisores que controlan un canal iónico*: Cuando no se halla presente ningún neurotransmisor agonista completo, un agonista parcial será un agonista neto, es decir, *abrirá* el canal partiendo de su estado de reposo. Sin embargo, cuando esté presente un agonista del neurotransmisor agonista completo, el mismo agonista parcial resultará ser antagonista neto, es decir, *cerrará* el canal partiendo de su estado de agonista completo. Así, un agonista parcial puede simultáneamente *potenciar* una actividad neurotransmisora deficiente, y *bloquear*, no obstante, una actividad neurotransmisora excesiva.

- *Analogía del interruptor de la luz*: Una habitación estará oscura cuando falta el agonista y el interruptor está en la posición de “apagado”. Una habitación estará brillantemente iluminada cuando esté llena del agonista natural completo y el interruptor esté totalmente en la posición de “encendido”.
  - Añadir un agonista parcial a la habitación oscura donde no hay neurotransmisor agonista completo natural, encenderá las luces, pero solo hasta el punto en el que el agonista parcial incide sobre el reóstato. En relación a la habitación oscura como punto de partida, un agonista parcial actúa, por lo tanto, como agonista neto.
  - Añadir un agonista parcial a la habitación completamente iluminada tendrá el efecto de bajar las luces al nivel inferior de luminosidad en el reóstato. Este es un efecto antagonista neto en relación con la habitación iluminada completamente.
  - Después de añadir un agonista parcial a la habitación oscura y a la habitación brillantemente iluminada, las dos habitaciones quedarán iluminadas de forma similar
- Un agonista y un antagonista en la misma molécula suponen una dimensión bastante nueva en terapéutica. Este concepto ha llevado a proponer que los agonistas parciales podrían tratar no sólo estados de teórica deficiencia de agonista completo, sino también estados de teórico exceso de agonista completo. Un agente como agonista parcial puede incluso ser capaz de tratar simultáneamente estados en los que se dé una mezcla tanto de exceso como de deficiencia de actividad del neurotransmisor.

### 3. Modulación alostérica

Alostéricamente (*literalmente significa “en otro sitio”*).

Cuando 2 sitios diferentes de un receptor que utilizan distintos neurotransmisores (**cotransmisores**) se disponen de forma tal que influyen sobre un solo receptor:

- Se considera generalmente que hay un sitio del receptor del **neurotransmisor primario**, que influye sobre su receptor de la manera usual (*activando un segundo mensajero o alterando un canal iónico*).
- Existe también un *sitio secundario*, que puede influir sobre él un segundo neurotransmisor sólo cuando el neurotransmisor primario se une al sitio del receptor primario: *actuación indirecta*.
- La unión del **neurotransmisor secundario** a su sitio receptor secundario influye en el receptor mediante un mecanismo diferente al de la *unión directa* al sitio receptor primario, por tanto, se dice que se está modulando a ese receptor “*alostéricamente*” (el “otro sitio” es el segundo sitio de unión del receptor)
- La modulación alostérica puede ser amplificadora/bloqueadora de las acciones del neurotransmisor primario en el sitio primario de unión del receptor.

#### → Interacciones alostéricas positivas

La modulación alostérica es una fórmula para maximizar la conductancia iónica más allá de lo que el “guardabarrera” puede conseguir solo.

Ejemplo con los “guardabarreras” de los *canales iónicos de acceso controlado por ligando*:

- Neurotransmisor primario:
  - Es el “guardabarreras” del canal iónico.

- Consecuencia de la ocupación del *receptor del “guardabarrera”* por el “guardabarrera” *primario* → Ese receptor interactúa a su vez con un canal iónico para abrirlo un poco.
- Neurotransmisor secundario, *cuando está presente el guardabarrera en su sitio receptor*:
  - El sitio modulador alostérico tiene repercusiones en la conductancia de los iones a través del canal iónico.
  - La unión simultánea del modulador alostérico a su sitio de unión causa una gran amplificación de la capacidad del guardabarrera para incrementar la conductancia del ion a través del canal, es decir, el canal se abre aún más permitiendo que penetren más iones a la célula.
  - Existe la posibilidad de que haya numerosos sitios alostéricos para un único receptor.

### → Interacciones alostéricas negativas

Un ejemplo de modulación alostérica negativa es el caso de los **antidepresivos**, que actúan como bloqueadores de la recaptación de los neurotransmisores **norepinefrina** y **serotonina** (*véase tema 1, 1ª parte figura 1.4, página 6*):

- Cuando los neurotransmisores norepinefrina y serotonina se unen a sus propios sitios receptores selectivos, normalmente son transportados otra vez al interior de la neurona presináptica. Así el transportador de recaptación vacío, se une al neurotransmisor para iniciar el proceso de transporte.
- Cuando ciertos depresivos se unen a un sitio alostérico cercano al transportador del neurotransmisor, esto hace que el neurotransmisor ya no pueda unirse allí, bloqueando así el transporte de recaptación sináptico del neurotransmisor. Por tanto la norepinefrina y la serotonina no pueden ser transportadas de nuevo al interior de la neurona presináptica.
- El fármaco antidepresivo modula de *manera alostérica negativa* al transportador del neurotransmisor presináptico.

### → Cotransmisión *versus* modulación alostérica

¿Por qué a la modulación alostérica no se le denomina simplemente “Cotransmisión”? Es decir, dos sustancias químicas que influyen juntas en la neurotransmisión.

- Los cotransmisores (*ejemplo, glutamato y glicina en algunos receptores de glutamato*), cada uno de ellos puede funcionar en cierto modo independientemente del otro, y aunque sus efectos pueden ser aditivos si actúan simultáneamente, no es necesario que ambos estén presentes para que cualquiera de ellos tenga efecto.
- En la modulación alostérica sólo hay un neurotransmisor, mientras que al otro se le denomina “modulador alostérico” y no “cotransmisor”. El neurotransmisor puede funcionar en ausencia del modulador alostérico, pero el modulador no puede actuar en ausencia del neurotransmisor. Así, estas sustancias químicas no son independientes una de otra, y por tanto, no se les considera cotransmisoras.