

Receptores Farmacológicos

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLÍNICA
LABORATORIO DE FARMACOCINÉTICA Y FITOFARMACOLOGÍA

El concepto de receptor farmacológico surgió con los trabajos experimentales de Ehrlich y Langley entre el fin del siglo XIX y comienzos del XX. Ehrlich estaba sorprendido debido al alto grado de especificidad química de los fármacos antiparasitarios y tóxicos de una variedad de agentes orgánicos sintéticos. Langley reinterpretó los resultados experimentales de Claude Bernard respecto a la capacidad del veneno de las flechas de los aborígenes del Amazonas, el curare, para inhibir la contracción de los músculos esqueléticos inducida por nicotina; el tejido sin embargo, permanecía con capacidad de respuesta a la estimulación eléctrica directa. Ambos concluyeron acertadamente que en los tejidos animales debían existir *sustancias receptoras* específicas, para denotar el componente en el organismo con el cual el agente químico presumiblemente interactuaba.

Hoy en día sabemos que los receptores farmacológicos son estructuralmente macromoléculas proteicas, las que pueden tener grupos lipídicos o hidrocarbonados. Se localizan en la membrana celular, en el citoplasma o en el núcleo celular. Macromoléculas con potencial capacidad de actuar como receptores farmacológicos son los receptores que median la comunicación celular de compuestos endógenos tales como neurotransmisores, cotransmisores u hormonas.

Para que un fármaco estimule o inhiba los procesos celulares en el órgano o tejido blanco, debe en primer lugar poder asociarse a moléculas celulares con las cuales pueda generar enlaces químicos, casi siempre de tipo reversible. Se dice que la *fijación* es *inespecífica* si el fármaco se liga formando un complejo con cualesquiera de las innumerables moléculas de la superficie de la célula o del interior de ésta, *sin originar respuesta celular alguna* , debido a que la molécula aceptora no se modifica ni es capaz de alterar la función celular. Por el contrario, se dice que una molécula celular es un *receptor farmacológico* si la molécula del fármaco es capaz de interactuar con *afinidad* y *especificidad* con ésta y el complejo químico *fármaco-receptor* resultante de la unión de ambos *genera una modificación en la dinámica celular* .

Se entiende por *afinidad* la capacidad de formación del complejo fármaco-receptor a concentraciones muy bajas del fármaco o ligando (que se une). Por otra parte, la *especificidad* del receptor farmacológico se refiere a la capacidad de éste para discriminar entre una molécula de ligando de otra pese a que éstas puedan ser muy similares; de hecho, muchos discriminan incluso al enantiómero (o sea, una de las formas de una mezcla racémica).

Al formarse el complejo químico fármaco-receptor, la molécula del receptor sufre un cambio estructural el cual induce la respuesta celular. La capacidad del fármaco para modificar al receptor farmacológico e iniciar una acción celular se define como *actividad intrínseca* (o alfa, α), la que toma valores entre 0 y 1. Si un fármaco es capaz de inducir una respuesta celular máxima, entonces se habla de un fármaco *agonista* con actividad intrínseca igual a 1; por el contrario, si el fármaco pese a formar el complejo fármaco-receptor no es capaz de inducir respuesta celular alguna, estamos en presencia de

un fármaco *antagonista*, con $\alpha = 0$. Los fármacos que inducen una respuesta celular, pero ésta no es máxima, se dice que es un *agonista parcial* y su actividad intrínseca comparativamente tendrá valores entre $0 < \alpha < 1$.

Funcionalmente se distinguen dos *dominios* en un receptor farmacológico: el *dominio de unión a ligando* y el *dominio efector*. El dominio de unión a ligando corresponde al dominio de la macromolécula receptora que interactúa reversiblemente con la molécula del fármaco para formar el complejo químico fármaco-receptor; dicha interacción es con afinidad y especificidad. El dominio efector corresponde al dominio molecular del receptor donde, una vez activado por el ligando (o por la molécula de fármaco), se origina y propaga la señal reguladora de la función en la célula diana, ya sea por un efecto intracelular directo, o bien promoviendo la síntesis o la liberación de otra molécula reguladora intracelular; así entonces, se constituye un sistema *receptor-efector* el cual puede ser *directo* o a través de *segundos mensajeros*.

Hay tres tipos de respuestas fisiológicas que pueden desencadenar los receptores farmacológicos:

Modificaciones de los movimientos de iones por lo cual cambian los potenciales de membrana de las células diana, en cuyo caso el receptor suele estar ligado a canales iónicos mediante un sistema receptor-efector directo o de segundos mensajeros.

Cambios en la actividad de múltiples enzimas cuando el receptor está conectado a estructuras membranosas o intracelulares capaces de mediar reacciones químicas como fosforilaciones de proteínas, hidrólisis de fosfoinosítoles, formación de AMP cíclico, etc., a través de sistemas receptor-efector de segundos mensajeros y, en contados casos, por acción directa del receptor (receptor de insulina).

Modificación en la producción y/o la estructura de diversas proteínas en el caso de receptores con capacidad de modificar los procesos de transcripción y síntesis proteica, gracias a sistemas receptor-efector de segundos mensajeros.

Existe una gran variedad de receptores farmacológicos lo que contrasta con la escasa diversificación y notable constancia de los mecanismos celulares que transducen la señal recibida en una respuesta fisiológica que, en el caso de fármacos, tenga una consecuencia terapéutica útil. Los mecanismos moleculares desencadenados por la interacción del ligando endógeno o exógeno (en el caso de un fármaco) con su receptor se pueden agrupar en una pequeña serie de secuencias moleculares, en algunas de las cuales, además, existen elementos comunes o análogos. Por tanto, pese a que la célula está expuesta a un gran número de mediadores, las formas de respuesta son limitadas.

TIPOS DE RECEPTORES

1. Receptores Intracelulares.

Estos receptores son proteínas intracelulares situadas en el citoplasma o el núcleo celular (figura 1; R1). Poseen afinidad y selectividad por su ligando característico y su interacción modifica a la molécula receptora de forma que hace posible la asociación con el ADN cromosomal en determinadas secuencias del ADN. La fijación del ligando al receptor favorece la afinidad del complejo por estas secuencias, alterando los procesos de transcripción de ciertos genes y modificando la síntesis de proteínas derivadas de dichos

genes. Esta acción es reversible, de modo que se pueden disociar el receptor y su ligando; el receptor se recupera y el ligando se elimina por metabolización u otro mecanismo.

Fármacos que actúan en este tipo de receptores son:

- a) Fármacos esteroidales tales como glucocorticoides, mineralcorticoides, esteroides gonadales, vitamina D.
- b) Hormonas tiroideas T₃ y T₄
- c) Fármacos y sustancias inductoras del metabolismo de otros fármacos (fenobarbital, tetraclorobenzodioxano)

2. Receptores Relacionados al Transporte Iónico.

El paso de iones a través de la membrana celular es un proceso esencial para la vida celular. Su modificación por fármacos produce cambios importantes en la función celular. Los canales iónicos (figura 1; R2 y R4) transportan iones a favor de la gradiente electroquímica en tanto que los sistemas enzimáticos de transporte lo hacen contragradiente.

2.1. Canales iónicos voltaje dependientes. Son una familia de canales iónicos que conducen Na⁺, K⁺ y Ca²⁺ en respuesta a un cambio de potencial de membrana. Son muy selectivos para cada tipo de ion. La cinética de estos canales es muy rápida (en el rango de los ms) consistiendo en la alternancia de estados de activación, inactivación y cierre. Esta cinética también puede ser regulada por la activación de ciertos receptores asociados a proteína G que tienen por efector propio al canal iónico. Esta regulación está dirigida a cambiar el tiempo de acción del canal iónico. Por este mecanismo dependiente de proteína G pueden ser activados algunos canales de K⁺ y Ca²⁺ sensibles a dihidropiridinas. No hay mediación de segundos mensajeros por ser un proceso estrictamente de membranas.

Segundos mensajeros generados en el citoplasma tras la activación de ciertos receptores pueden influir sobre los canales iónicos dependientes de voltaje, como el caso de ciertos canales de Ca²⁺ activados por AMPc en respuesta a la activación de receptores -adrenérgicos (fármacos adrenérgicos y el efecto contrario por bloqueadores).

Los fármacos se unen a sitios específicos del canal iónico, modulando la apertura o cierre de éste.

Los canales de Na⁺ voltaje dependiente presentan sitios de fijación específica para algunas toxinas en sitios alostéricos que producen bloqueo del canal (tetrodotoxina y saxitoxina) o de activación (batracotoxina, veratridina). Fármacos como los anestésicos locales y algunos anticonvulsivantes poseen sitios de unión específicos dentro del canal, produciendo bloqueo de la conducción de sodio.

Los canales de Ca²⁺ voltaje dependiente se subdividen en T, N y L según su dependencia de voltaje. Varios fármacos de gran utilidad terapéutica utilizan canales de Ca²⁺ como receptores: dihidropiridinas (nifedipino, nimodipino), fenilalquilaminas (verapamil) y benzotiazepinas (diltiazem); todos ellos se fijan a distintos sitios del canal.

Los canales de K⁺ varían extraordinariamente en su dependencia de voltaje y cinética, lo que indica su gran diversidad. Algunas toxinas naturales bloquean diversos tipos de canales de potasio (apamina, caribdotoxina); ciertos fármacos pueden abrirlos (cromakalim, pinacidil, nicorandil) o bloquearlos (sulfonilureas).

2.2. Canales iónicos asociados a receptor. Son canales cuya apertura se asocia específica y directamente a la interacción de un ligando con un receptor situado en la membrana de la célula. Hay dos tipos:

- a) Canales iónicos en los que el receptor y el canal residen en la misma macromolécula, es decir, el receptor forma parte de la estructura del canal. Ejemplos de ellos son el canal de Ca^{2+} dependiente de receptor, el canal de Na^+ asociado al receptor colinérgico nicotínico (antagonizado por *d*-tubocurarina, -bungarotoxina, trimetafán; o agonistas como acetilcolina), el canal de Cl^- asociado al receptor GABA_A (benzodiazepinas y muscimol actúan como agonistas; antagonizado por bicuculina) y al de glicina (antagonizado por estriquina) y los canales iónicos asociados a receptores de aminoácidos excitatorios, glutamato y aspartato (donde actúan algunos fármacos anticonvulsivantes y antialodínicos).
- b) Canales iónicos en los que el canal y el receptor forman parte de proteínas diferentes, pero acopladas por una diversidad de elementos transductores como proteínas G y segundos mensajeros citoplasmáticos formados por la activación del receptor. Ejemplos son el canal de K^+ asociado a receptores colinérgicos muscarínicos (fármacos parasimpáticosmiméticos), el canal de Ca^{2+} tipo L asociado a receptores -adrenérgicos (fármacos simpáticosmiméticos).

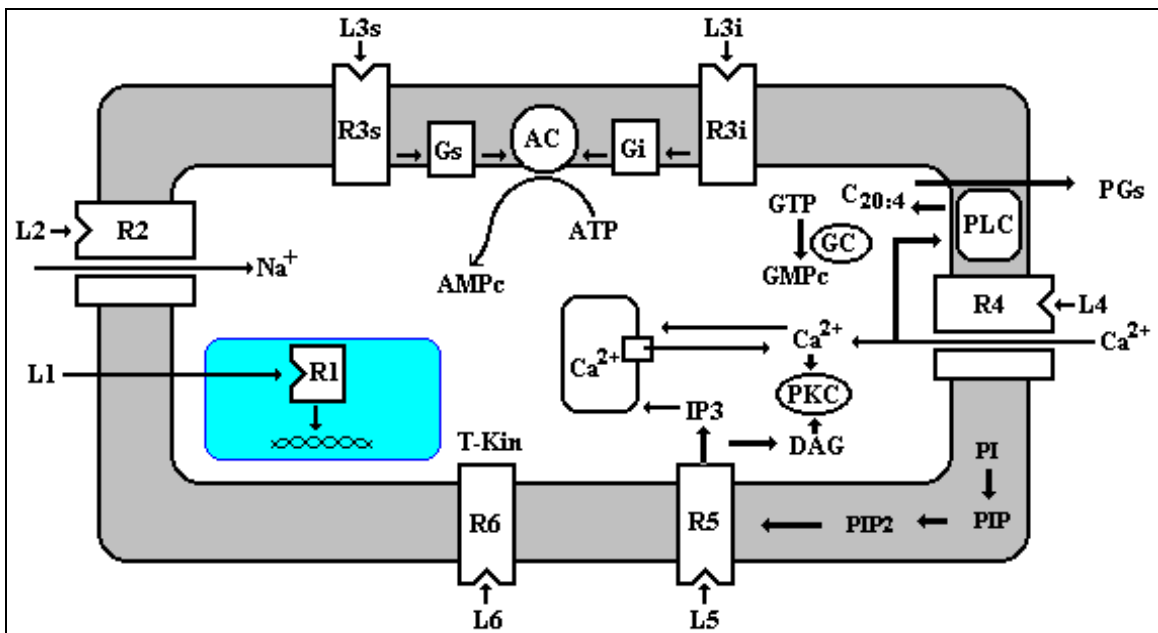


FIGURA 1. Esquema que representa los diversos tipos de receptores farmacológicos en las células eucarióticas, dianas de los ligandos endógenos y de múltiples fármacos. Ver texto para una descripción más detallada de los sistemas efectores.

2.3. Sistemas enzimáticos de transporte activo de iones. El transporte activo requiere energía libre que generalmente proviene de la hidrólisis de ATP. Las bombas de protones son las que intervienen en los procesos de transporte activo. Existen tres familias: la P, la V y la F.

De las ATPasas de tipo P destacan: ATPasa- Na^+/K^+ , ATPasa- K^+/H^+ y la ATPasa de Ca^{2+} . Fármacos como los glucósidos digitálicos se fijan específicamente en la cara

externa de una de las subunidades de la bomba, provocando la inhibición de la desfosforilación de la ATPasa.

Las ATPasas tipo V están asociadas a transportadores específicos que permiten la recaptación de catecolaminas, acetilcolina, serotonina, glutamato, etc.

Las ATPasas tipo F tienen por función sintetizar ATP a expensas de la fuerza promotriz generada por las cadenas de transporte de electrones.

3. Receptores Relacionados con Proteína G.

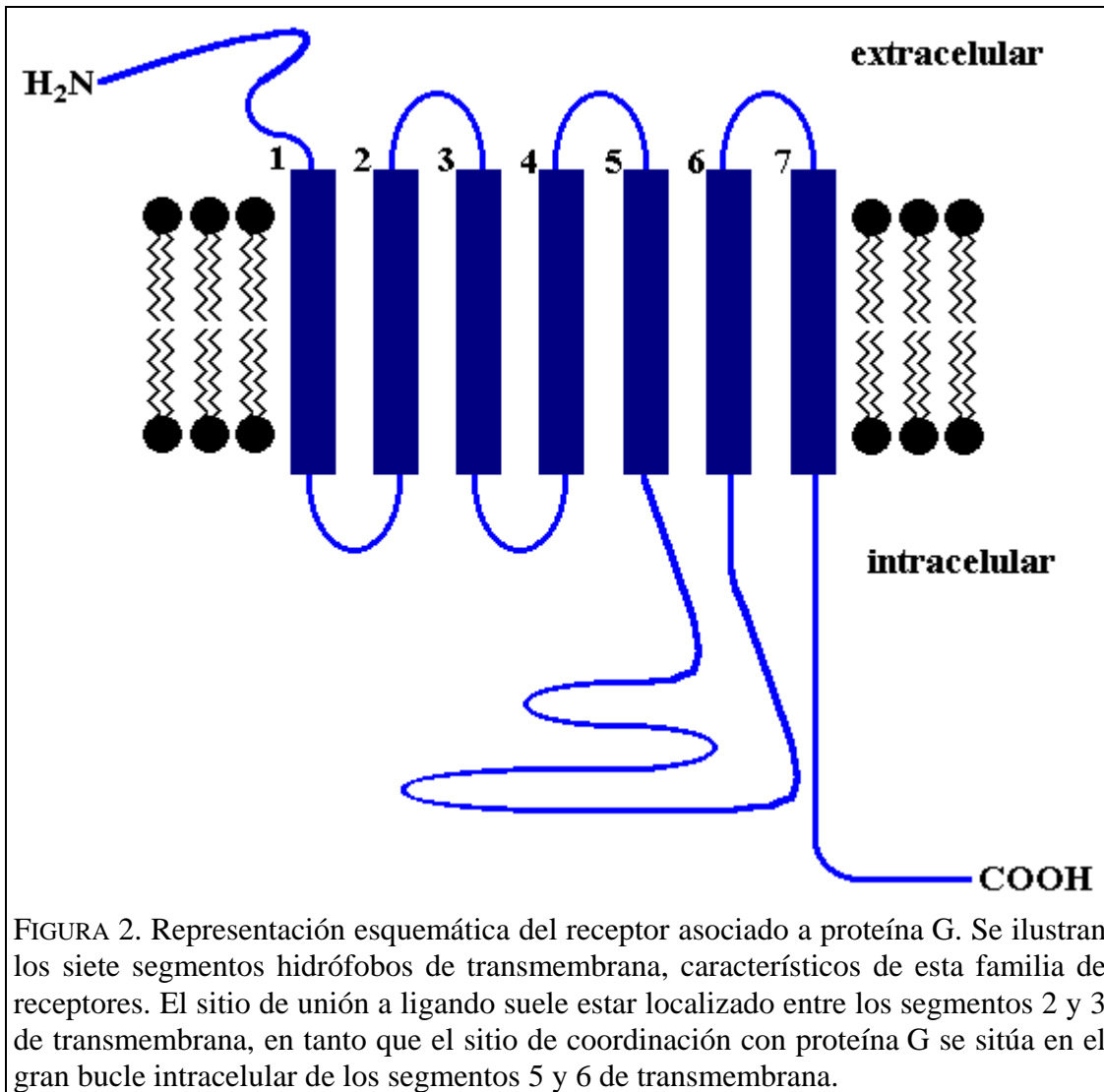
Existe una gran variedad de ligandos endógenos y exógenos, como fármacos β - y α -adrenérgicos, muscarínicos, opioides, serotonérgicos, neuroquímicos, angiotensínicos, etc., que interactúan con receptores de membranas que están asociados a diversos tipos de proteínas fijadoras de GTP, las llamadas *proteínas G* (figura 1; R3). Hay también un gran número de *sistemas efectores* asociados a la proteína G, como se ilustra en la tabla I.

Tabla I. Diversos sistemas efectores asociados a las distintas proteínas G.

Proteína G	Sistema Efector
G _s	Adenilato ciclasa Canales de Ca ²⁺ tipo L Canales de Na ⁺
G _i ~G _k	Adenilato ciclasa (inhibición) Fosfolipasa C (α_2 , α_3) Fosfolipasa A ₂ (β) Canales de K ⁺ (α_1 -3) Canales de Ca ²⁺ tipo L
G _o	Canales de K ⁺ Canales de Ca ²⁺ tipo N
G _p	Fosfolipasa C Fosfolipasa A ₂
G _t	Fosfodiesterasa (retina)

El sistema formado por la secuencia *receptor-proteína G-efector* es de gran flexibilidad y versatilidad. Diversos receptores pueden utilizar la misma proteína G y un único receptor puede usar distintas proteínas G. De igual forma, una proteína G puede activar diversos sistemas efectoros y diversas proteínas G pueden activar un único sistema efector. Esta doble convergencia y divergencia de señales hace al sistema completo particularmente plástico.

3.1. Receptor. El alto grado de homología molecular existente entre los distintos tipos de receptores asociados a proteínas G, por distinto que sea su ligando endógeno, permite hablar de una familia de receptores. La estructura molecular muestra un patrón común, similar a las opsinas (proteínas retinianas activadas por la luz y asociadas a proteínas G), con una secuencia de aminoácidos con 7 dominios de transmembrana (figura 2). El sitio de fijación al ligando suele estar entre los dominios 2 y 3. La región intracelular de la secuencia tiene sitios de fosforilación por proteínas kinasas y en el enrollado intracelular de los dominios 5 y 6 suele estar el sitio de fijación a proteína G. Dado que un mismo receptor puede regular más de una proteína G, poseerá varias regiones en el enrollado intracelular en coordinación con las respectivas proteínas G.



3.2. Proteína G. Existe toda una familia de proteínas G. Estas son proteínas reguladoras fijadoras e hidrolizadoras de GTP cuya función es transducir, a nivel de la membrana celular, la señales externas vía receptor que llegan a las células y activar el (los) sistema(s) efector(es). La primera proteína G fue purificada en 1980. Los sistemas efectores a los que están asociadas se listan en la tabla I. Las proteínas G son heterotrímeros formados por una subunidad que fija e hidroliza el GTP y dos subunidades, α y β . La subunidad α es la que da especificidad a la proteína G y es la que posee los sitios aceptores de la toxina del cólera (estimulante de la proteína G_S) y la toxina *pertussis* (inhibe la actividad de la proteína G_i).

El complejo GTP-subunidad α es la forma activa de la proteína G, capaz de activar los sistemas efectores.

3.3. Sistemas efectores.

3.3.1. Adenilatoclasa. Varios ligandos endógenos (y también fármacos) ejercen su acción celular mediante la activación o inhibición de la enzima adenilatoclasa, cuya función es la

de generar AMP cíclico a partir de ATP. El AMPc activa de manera específica la *proteína kinasa A*, la cual provoca la fosforilación de varias proteínas. La fosforilación de estas proteínas modifica la función de éstas, lo que constituye la respuesta celular a la acción del ligando. Los ligandos que tienen acción *inhibitoria* sobre la formación de AMPc actúan por medio de una proteína G β ; la acción celular resultante será contraria a la producida por un ligando *estimulante* de la formación de AMPc vía proteína G α . El AMPc formado es hidrolizado por una *fosfodiesterasa* que lo inactiva. Como consecuencia de la fosforilación de proteínas por AMPc (también por GMPc) son fenómenos de despolarización o hiperpolarización de membranas, alteraciones del metabolismo, alteración en la síntesis de neurotransmisores, modificación de los movimientos del Ca²⁺ intracelular, exocitosis, contracción o relajación muscular y modificación de la expresión de ciertos genes.

3.3.2. Fosfoinositoles y movilización de Ca²⁺. Otra vía transductora de señales es la hidrólisis de fosfoinositoles, unos fosfolípidos de membrana (figura 1; R4 y R5), que generan productos de diversa actividad biológica y facilitan la movilización de Ca²⁺. El efector catalítico es una fosfoinositilidasa, la *fosfolipasa C* (PLC), capaz de hidrolizar el fosfadilinositol-4,5-bisfosfato. La hidrólisis produce *diacilglicerol* (DAG) que permanece en la membrana e inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) que se libera al citoplasma.

La función del IP3 es movilizar el Ca²⁺ desde los depósitos intracelulares al citoplasma; esta liberación endocelular de Ca²⁺ promueve la entrada de Ca²⁺ desde el espacio extracelular al interior de la célula a través de canales de Ca²⁺.

El producto resultante de la acción de la PLC y DAG, es activar la *proteína kinasa C* (PKC) en presencia de Ca²⁺ y fosfatidilserina. La PKC fosforila proteínas que modifican diversos procesos celulares como secreción, activación de plaquetas, regulación de expresión de genes, potenciación sináptica de largo plazo, metabolismo, etc. El Ca²⁺ intracelular actúa activando varias enzimas después de unirse a proteínas fijadoras de Ca²⁺ (calmodulina, troponina C, calsequestrina, etc.).

3.3.3. Fosfolipasa A₂. La enzima fosfolipasa A₂ libera ácido araquidónico (AA) a partir de fosfolípidos de membrana como la fosfatidilcolina y el ácido fosfatídico. El AA activa la PKC y la PLC, aumenta la concentración de Ca²⁺ y modula la actividad de algunos canales de K⁺. Además, el AA es el precursor de prostaglandinas y de interleuquinas.

3.3.4. Activación de canales iónicos. Las proteínas G pueden activar canales iónicos por mecanismos directos e indirectos. En la *activación directa* la proteína G activada actúa sobre la molécula del canal sin compuestos intermedios. La *activación indirecta* implica que la proteína G activada provoca la liberación de segundos mensajeros y sus respectivos sistemas efectores, los que actúan sobre el canal, modulando su apertura o cierre. Ejemplos de ellos son algunos canales de Ca²⁺ y K⁺ cardíacos.

4. Receptores de Membrana con Actividad Enzimática.

Ciertos receptores de membrana poseen actividad enzimática *per se* (figura 1; R6). La porción extracelular tiene el dominio de fijación al ligando que, al unirse al receptor, provoca la modificación necesaria para que la porción intracelular del receptor, dotada de actividad enzimática, catalice sustratos específicos. Ejemplos de estos receptores son los sistemas guanililciclasa y las tirosinkinasa (quinasas autofosforilantes de la propia proteína a nivel de residuos de tirosina).

SUBTIPOS DE RECEPTORES

Cambios en la secuencia primaria de aminoácidos de la molécula del receptor determinan nuevas moléculas que si bien no se diferencian significativamente desde un punto de vista estructural, si lo hacen funcionalmente. Cuando los cambios afectan al dominio de unión a ligando, se ven afectadas la afinidad y la especificidad, determinando una alteración de la actividad intrínseca de los agonistas y antagonistas originales. El criterio de diferenciación puede ser farmacológico o en base a estudios de biología molecular. Un ejemplo claro es el caso de los receptores muscarínicos M, entre los cuales existen los M₁, M₂ y M₃ basados en criterios farmacológicos; los subtipos m₁ a m₅ han sido reportados en base a biología molecular. Más aún, la distribución anatómica de los distintos subtipos de receptores suele ser heterogénea, controlando las respuestas celulares de los órganos en los cuales se les encuentra. Una descripción muy detallada de los subtipos de receptores se puede revisar en Watson and Gridlestone (1994).

La implicancia terapéutica de los subtipos de receptores farmacológicos es clara, en el sentido que permite la utilización de fármacos con mayor especificidad y afinidad por un determinado subtipo de receptor y evitar así los efectos indeseados de fármacos menos específicos que actúan sin discriminar los subtipos de receptores.

REGULACIÓN DE RECEPTORES

Al igual que otras proteínas de membrana, los receptores sufren un ciclo natural de síntesis, de ensamble en la membrana plasmática (donde son totalmente funcionales) y de su posterior destrucción al interior celular. No obstante este reciclaje natural de la economía celular, hay determinadas situaciones en las cuales los receptores son regulados en función de la homeostasis celular. Fundamentalmente son fenómenos de *desensibilización* y de *hipersensibilización*. Los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de regulación de receptores no están totalmente comprendidos.

1. Desensibilización de Receptores.

La desensibilización de receptores es un proceso que se caracteriza por la pérdida de respuesta celular ante la acción de un ligando endógeno o de un fármaco. Se trata generalmente de una respuesta homeostática de protección celular a una estimulación excesiva, crónica o aguda. Por tanto puede ser debida a procesos patológicos o a consecuencia de una terapia farmacológica, en tal caso, predecible. La *taquifilaxia* se produce cuando la desensibilización de receptores ocurre rápido, en el rango de minutos; con la misma velocidad con que se instaura, también cesa. Pero si es un proceso de largo desarrollo, el cual puede tomar días en instaurarse, se habla del desarrollo de *tolerancia*. La morfina y otros fármacos opioides administrados reiteradamente en forma aguda desarrollan taquifilaxis a la analgesia, por ejemplo. La administración crónica de morfina también disminuye la respuesta a la analgesia, pero por desarrollo de tolerancia.

1.1. Desensibilización homóloga. Es un proceso de pérdida de la capacidad de respuesta celular consecuencia de un cambio estructural o funcional ocurrido en la misma molécula del receptor, ya sea por (a) una *disminución de la afinidad* del receptor por modificaciones de la conformación molecular de éste, por (b) inhibición de la síntesis *de novo* de

receptores, o bien por (c) una *disminución en el número total* de receptores funcionales en la membrana celular, fenómeno conocido también con el nombre de *down-regulation*. La disminución del número de receptores en la membrana puede ser consecuencia de los siguientes procesos:

- internalización del receptor
- inactivación del receptor
- proteólisis del receptor por enzimas intracelulares
- liberación del receptor al exterior celular

1.2. Desensibilización heteróloga. La pérdida de la capacidad de respuesta celular es debido a cambios que modifican al sistema efector que transduce la señal del complejo fármaco-receptor, como puede ser el caso de la imposibilidad de formar el complejo activo de una proteína G, o la incapacidad de liberar un segundo mensajero intracelular esencial en la cadena de señalización del sistema efector.

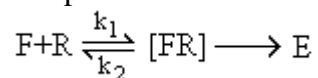
2. Hipersensibilidad de Receptores.

La hipersensibilización de receptores es un proceso que se caracteriza por el aumento de la respuesta celular ante la acción de un ligando endógeno o de un fármaco como resultado de la falta temporal del ligando o del fármaco. Son situaciones que se pueden presentar en cuadros como la desaferentación nerviosa, patológica, quirúrgica o farmacológica; por depletación farmacológica de neurotransmisores, lo que produce una respuesta de hipersensibilidad en los receptores postsinápticos y, de mayor relevancia farmacológica, es la hipersensibilidad de receptores debida al uso crónico de agentes antagonistas que impiden la acción del agonista endógeno, como en el caso de los -bloqueadores; el retiro súbito de estos fármacos puede desencadenar respuestas celulares aumentadas, síndrome de rebote, que afectan grave y negativamente la fisiología del sistema involucrado.

El mecanismo de acción de los procesos de hipersensibilidad de receptores se resumen en (a) un *aumento neto* en el *número de receptores* funcionales en la membrana plasmática, o *up-regulation*, ya sea por aumento de la síntesis *de novo* o por la disminución en la degradación del receptor, y (b) un *aumento* en la *afinidad del receptor* con su ligando endógeno o con el fármaco.

CINÉTICA DE RECEPTORES

Aún antes de acuñar el término de sustancia receptora, Langley propuso en 1878 que la combinación fármaco-célula y el efecto farmacológico observado, debían seguir la ley de masas. Posteriormente la idea fue desarrollada por Clark en los años 20 con el supuesto que la formación del complejo fármaco-receptor, además de seguir la ley de masas, debía ser reversible y que el efecto observado fuera proporcional al número de receptores ocupados y, de aquí, que el efecto máximo se lograra al ocupar todos los receptores:



La ecuación es la misma que representa las reacciones de cinética enzimática, por lo que se puede reescribir como la ecuación Michaeliana:

$$E = \frac{E_{\max} [F]}{K_D + [F]}$$

donde K_D es la constante de disociación que toma el valor de k_2/k_1 y su representación gráfica es la característica hipérbola rectangular (figura 3a). No obstante, resulta más práctico graficar el efecto observado (E) en función del logaritmo de la concentración del fármaco (figura 3b), pues se representa proporcionalmente el rango de concentraciones que suele ser de varios órdenes de magnitud; por tal razón la interpolación del valor de la K_D es más precisa y cae en una región lineal de la curva. Es interesante hacer notar que en el equilibrio $[F] [R] k_1 = [FR] k_2$, y se puede demostrar que en esta condición el 50% del E_{\max} es igual a la K_D (*¡Demuéstrelo!*).

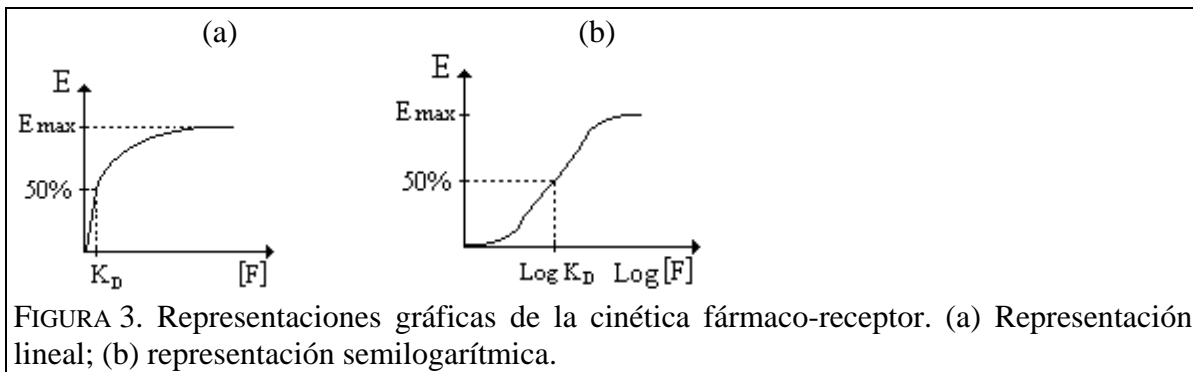


FIGURA 3. Representaciones gráficas de la cinética fármaco-receptor. (a) Representación lineal; (b) representación semilogarítmica.

Estudio de Competencia de Fármacos.

Si en una misma preparación biológica *in vitro* se estudian las propiedades de un fármaco agonista en ausencia y presencia de un antagonista ($\alpha = 0$) del receptor, se puede observar competencia por el sitio de unión al receptor. Así este tipo de estudio es útil para determinar el sitio de acción de un fármaco desconocido, haciéndolo competir con un antagonista conocido; como se ve en la figura 4, la curva del fármaco desconocido en presencia del antagonista se ve desplazada a la derecha de un modo característico al tipo de competencia que se trate. En el *antagonismo competitivo* (Fig. 4a), la curva en presencia del antagonista tiene *corrimiento paralelo a la derecha* y alcanza el *mismo efecto máximo* en comparación a la curva en ausencia del antagonista; las respectivas K_D son *distintas* (*¿cuál es la implicancia que $K_{D1} \neq K_{D2}$?*).

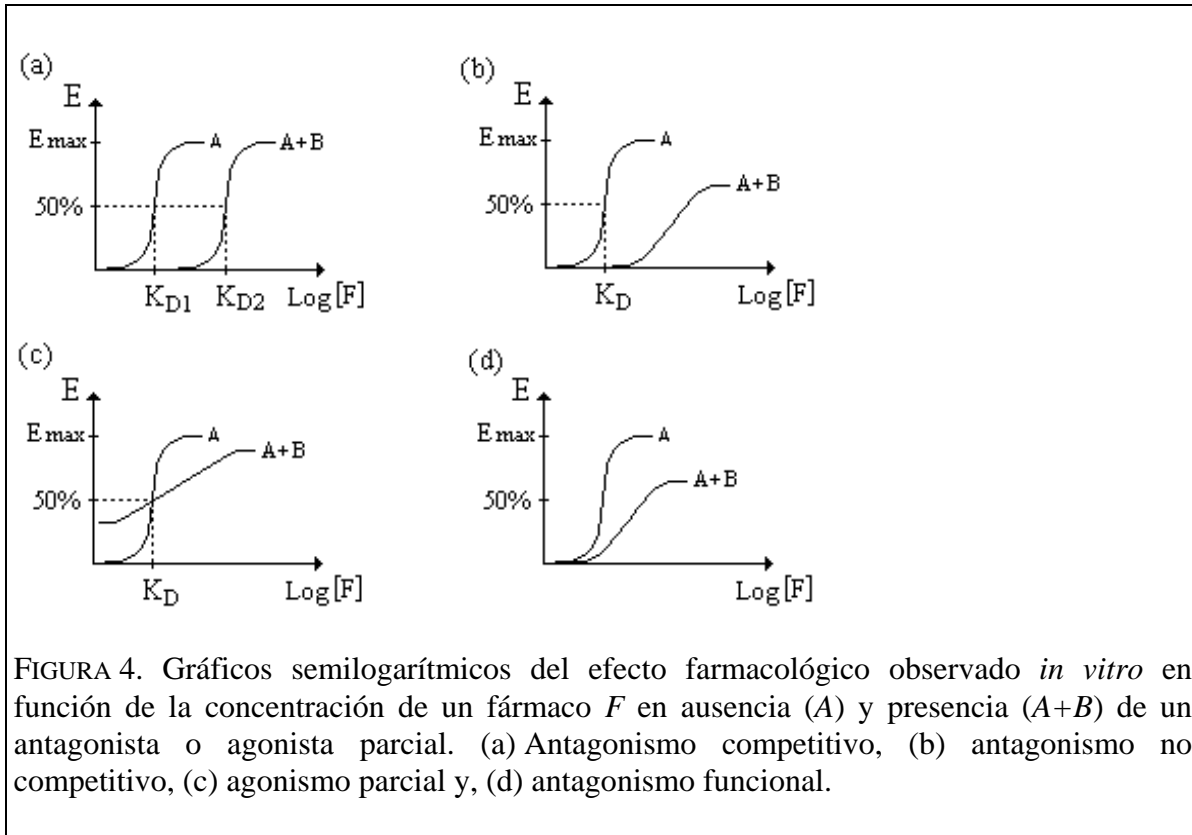


FIGURA 4. Gráficos semilogarítmicos del efecto farmacológico observado *in vitro* en función de la concentración de un fármaco F en ausencia (A) y presencia ($A+B$) de un antagonista o agonista parcial. (a) Antagonismo competitivo, (b) antagonismo no competitivo, (c) agonismo parcial y, (d) antagonismo funcional.

Si el antagonismo es *no competitivo* (Fig. 4b), hay *corrimiento no paralelo a la derecha*, pero el E_{max} es *distinto* en ausencia y presencia del antagonista, debido a que el antagonista en este caso se une a un sitio alostérico del receptor. Si el fármaco desconocido se hace competir con un *agonista parcial* del receptor se dará el caso de la figura 4c, donde *no hay corrimiento* de la curva *ni* se alcanza el E_{max} , pero en el punto marcado como K_D realmente representa la eficacia del agonista parcial (*explique por qué ocurre así*).

Existe un *antagonismo funcional*, donde el fármaco y el antagonista no compiten por el sitio de unión al receptor, ni se interfieren en un sitio alostérico, sino que ocurre por interferencia con el sistema efector de segundos mensajeros (Fig. 4d); por tal razón, no se alcanza el E_{max} ni hay corrimiento de la curva. Es el caso cuando dos receptores comparten una misma vía de señalización.

Finalmente se puede dar el caso de un *antagonismo irreversible*, en el cual el antagonista se fija irreversiblemente al dominio de unión a ligando del receptor quedando imposibilitado de ligar otras moléculas. Debido a la irreversibilidad del proceso, aún aumentando órdenes de magnitud la concentración del otro fármaco, no se podrá revertir la formación del complejo químico antagonista-receptor.

BIBLIOGRAFÍA

Bustamante S. E. Capítulo 4, "Neurotransmisores y Neuromoduladores que participan en la transmisión del Dolor y la Analgesia: Canales Iónicos", en "El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos". 2ª Ed. N. Bilbeny y C. Paeile. Editorial Mediterráneo. 1997. Páginas 78-88.

Farmacología. Velazquez. 16ª Ed. Interamericana McGraw-Hill.

Farmacología Humana. 2ª Ed. Jesús Florez. Masson Salvat Medicina.

Las Bases Terapéuticas de la Farmacología. Goodman & Gilman. 9ª Ed. Tomo I.

Watson S and Gridlestone D (1994). Receptor and ion channel nomenclature. TIPS Supplement: 1-53.