

BLOQUE TEMÁTICO 7.- Fármacos que actúan sobre Receptores de Membrana

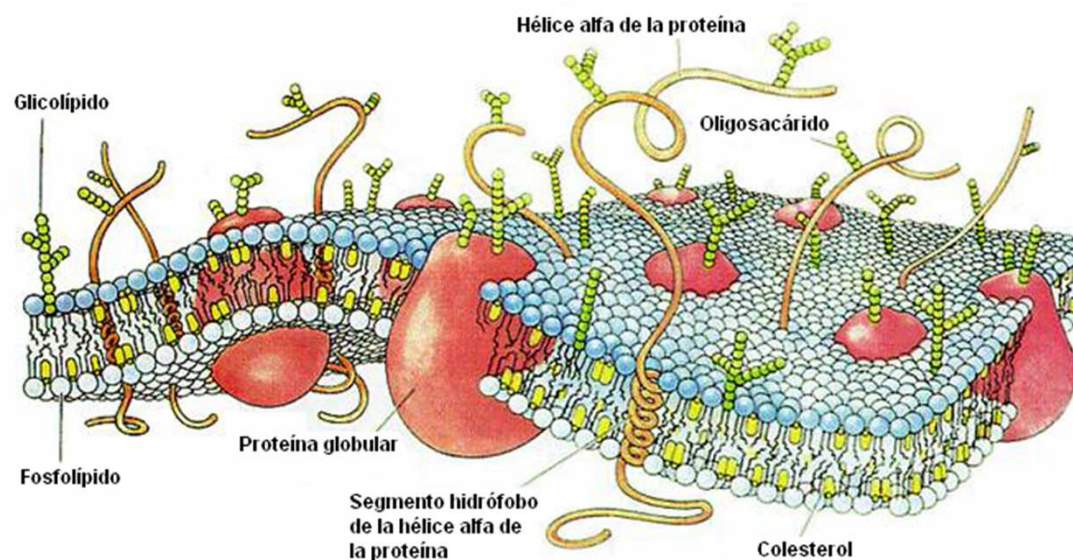
Daniel Collado Martín

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias

Receptores de Membrana Celular

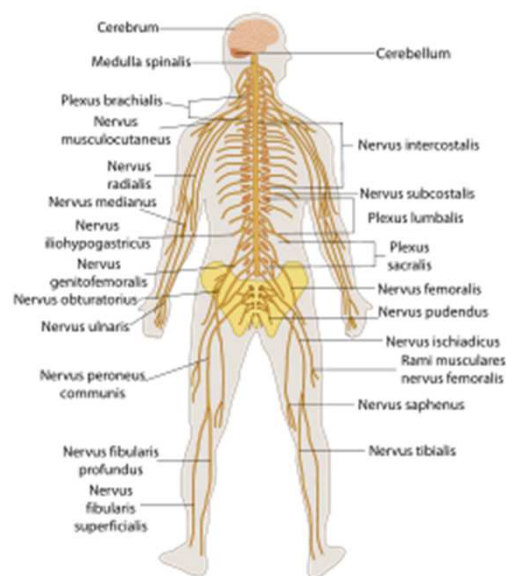
Receptores son las proteínas que permiten la interacción de determinadas sustancias con los mecanismos del *metabolismo celular*. Los receptores son proteínas o glicoproteínas presentes en la membrana plasmática, en las membranas de los orgánulos, en el núcleo celular, a las que se unen específicamente otras sustancias químicas llamadas moléculas señalizadoras, como las **hormonas** y los **neurotransmisores**.



Esquema de una **membrana celular**. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Receptores de Membrana Celular

El cuerpo humano cuenta con unos *cincuenta billones* de células. Éstas se agrupan en tejidos, los cuales se organizan en órganos, y éstos en ocho aparatos o sistemas: locomotor (muscular y óseo), respiratorio, digestivo, excretor, circulatorio, endocrino, nervioso y reproductor. Todos ellos están comunicadas y reguladas a través de un complejo sistema de comunicaciones.



El control y la comunicación vienen principalmente desde el cerebro y la espina dorsal (**sistema nervioso central SNC**) el cual recibe y envía mensajes a través de una red de nervios. Esta protegido por la *barrera hematoencefálica* y recubierto por las *meninges*.

El **sistema nervioso periférico** esta formado por nervios y neuronas que se extienden fuera del SNC, hacia los miembros y órganos. La diferencia entre éste y el SNC está en que el sistema nervioso periférico no está protegido por huesos o por la *barrera hematoencefálica*, lo que permite la exposición a toxinas y a daños mecánicos. El sistema nervioso periférico es el que coordina, regula e integra nuestros órganos internos, por medio de respuestas inconscientes.

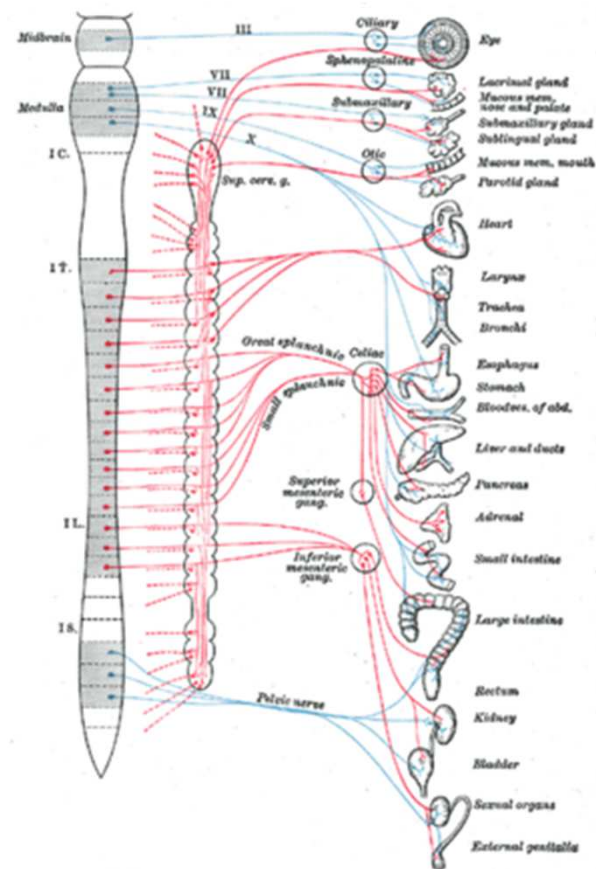
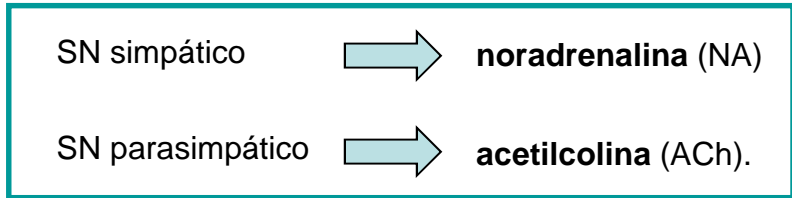
Sistema nervioso humano. Fuente:
<http://es.wikipedia.org/wiki/>

Receptores de Membrana Celular

Clasificación funcional

El **sistema nervioso somático**, también llamado sistema nervioso de la vida de relación, está formado por el conjunto de neuronas que regulan las funciones voluntarias o conscientes en el organismo (p.e. movimiento muscular, tacto).

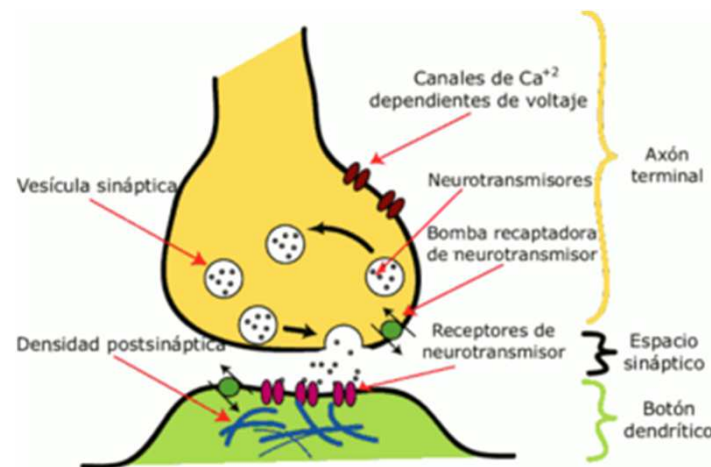
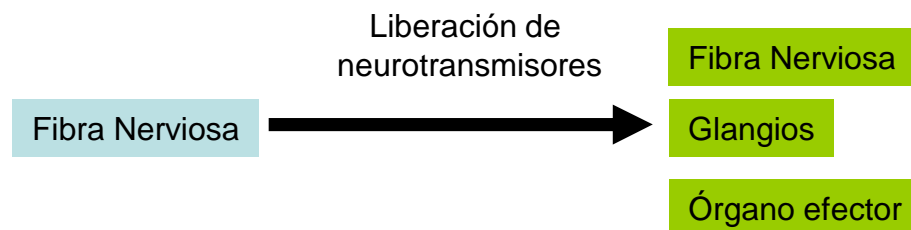
El **sistema nervioso autónomo**, también llamado sistema nervioso vegetativo o sistema nervioso visceral, está formado por el conjunto de neuronas que regulan las funciones involuntarias o inconscientes en el organismo (p.e. movimiento intestinal, sensibilidad visceral). A su vez el sistema vegetativo se clasifica en *simpático* y *parasimpático*, sistemas que tienen funciones en su mayoría antagónicas.



Sistema nervioso simpático y parasimpático. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Receptores de Membrana Celular

Los mensajes eléctricos generados y propagados a través de las fibras nerviosas no se transmiten de forma continua, sino que en los ganglios y de los órganos efectoros existen zonas de «conexión» que constituyen las **sinapsis**.



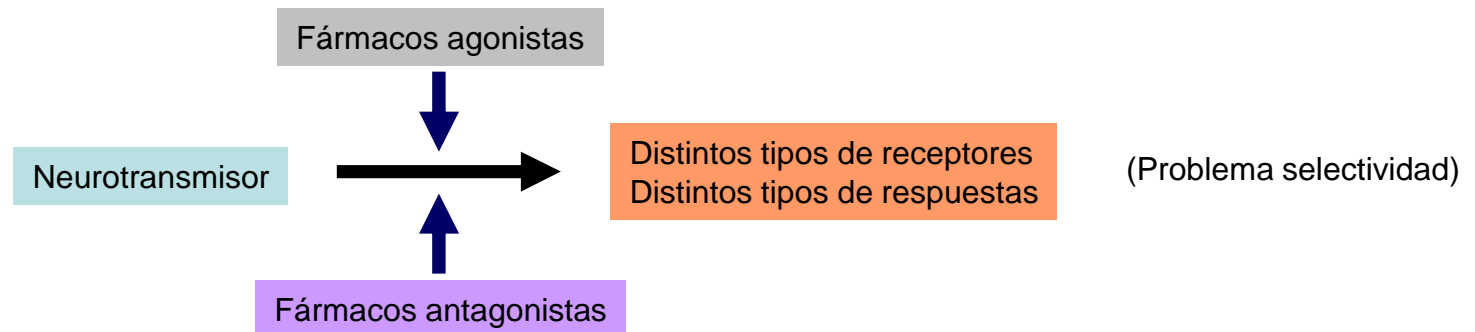
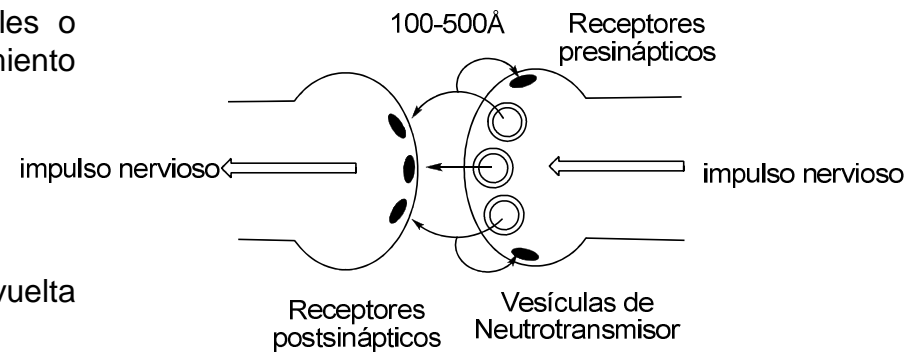
Esquema de una **sinapsis**. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

La comunicación entre dos fibras nerviosas en los ganglios o entre una fibra nerviosa y un órgano efector sólo puede llevarse a cabo mediante la liberación de un mensajero químico o neurotransmisor. Este se libera tras la llegada de un impulso nervioso, atraviesa la sinapsis y se une a los receptores postsinápticos correspondientes, lo que da lugar a una respuesta bioquímica determinada.

Receptores de Membrana Celular

La bioquímica de las sinapsis representa la obtención, funcionamiento y reciclaje de los neurotransmisores. Todos los neurotransmisores presentan:

1. Biosíntesis propia dentro de las neuronas presinápticas. Los precursores suelen ser aminoácidos esenciales o componentes fundamentales para el funcionamiento celular.
2. Sistema de almacenamiento en vesículas
3. Mecanismo específicos de liberación
4. Receptores pre- y postsinápticos
5. Mecanismos específicos de recaptación
6. Rutas metabólicas de degradación que permite la vuelta al estado de estimulación inicial



Receptores de Membrana Celular

El carácter excitador o inhibidor para un órgano concreto puede deberse a uno u otro sistema. El sistema simpático, descarga adrenérgica, y sistema parasimpático, descarga colinérgica.

SN simpático → **Sinapsis adrenérgica**
noradrenalina (NA)

conduce a un estado de alerta y de preparación para la lucha o la huida, caracterizado por taquicardia, hipertensión, midriasis e hiperglucemia como respuestas más características.

SN parasimpático → **Sinapsis colinérgica**
acetilcolina (ACh).

conduce a efectos contrarios, con predominio de las funciones vegetativas, como bradicardia, miosis, aumento del peristaltismo, aumento de las secreciones y vasodilatación periférica entre otras.

miosis



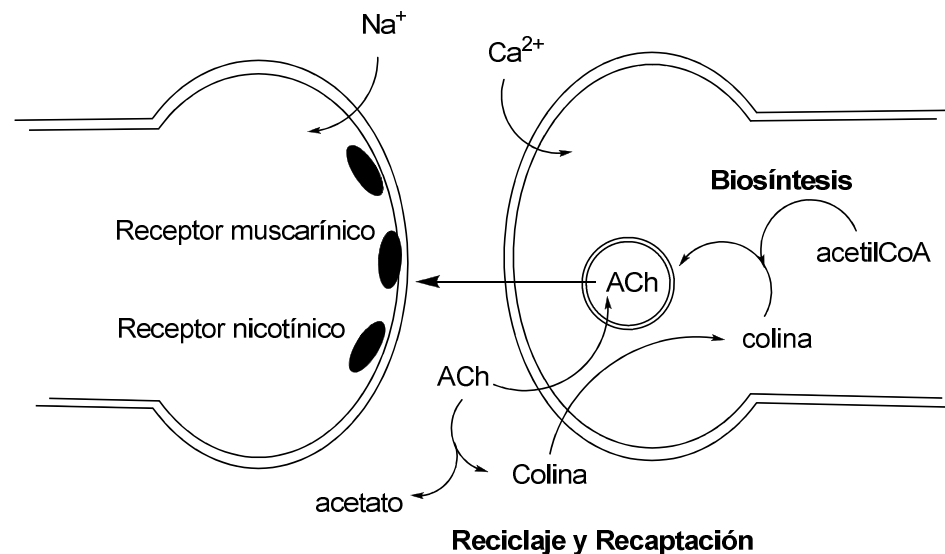
midriasis



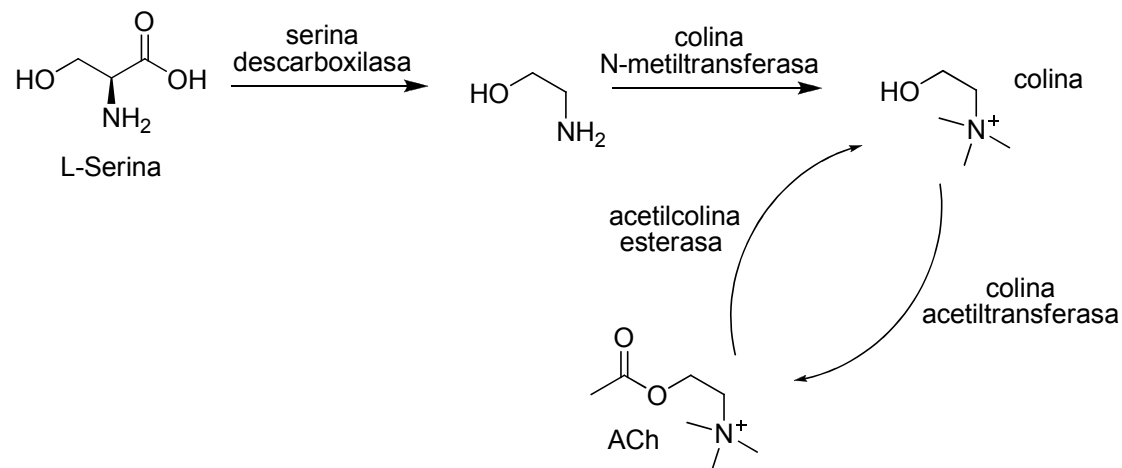
Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

sinapsis colinérgica

La biosíntesis de la **acetilcolina (ACh)** se lleva a cabo por la transferencia de un grupo acetilo del acetilCoA a la colina, proceso catalizado por la enzima colina acetiltransferasa. La colina procede del amino ácido L-serina por descarboxilación y metilación del átomo de nitrógeno.

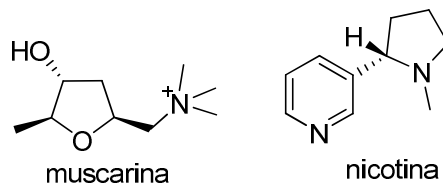


Biosíntesis



sinapsis colinérgica

Los receptores de la acetilcolina se dividen en receptores muscarínicos y nicotínicos debido a la capacidad de estos dos alcaloides de interactuar con estos receptores.



Receptores muscarínicos

El receptor de acetilcolina de tipo muscarínico está presente en la sinapsis entre los nervios y el **músculo liso** y **músculo cardíaco**. Involucrado en la memoria y aprendizaje (pueden estar involucrados en trastornos como la depresión y manía).

Receptores nicotínicos

El receptor de acetilcolina de tipo nicotínico está presente en la sinapsis entre los nervios y el **músculo esquelético**. Involucrado en varias funciones centrales, entre las cuales se incluyen: control del movimiento, memoria y atención, sueño y alerta, dolor y ansiedad.

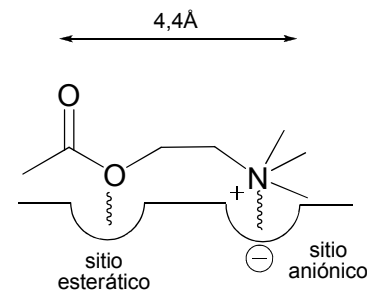
sinapsis colinérgica

Receptores muscarínicos



Amanita muscaria de donde se aísla la **muscarina**.
Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Los receptores muscarínicos tienen una configuración en el centro activo que reconoce la función éster y un bolsillo aniónico a una distancia de dos átomos de carbono. Este modelo describe una interacción iónica entre la carga positiva del nitrógeno cuaternario y una carga negativa aniónica en el receptor. Este modelo también supone un enlace de hidrógeno entre el éster de la acetilcolina y un grupo hidroxilo en el receptor.



sinapsis colinérgica

Receptores muscarínicos

Agonistas de los receptores

sal de amonio:

aminas primarias, secundarias → pérdida de actividad;

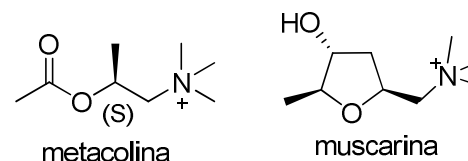
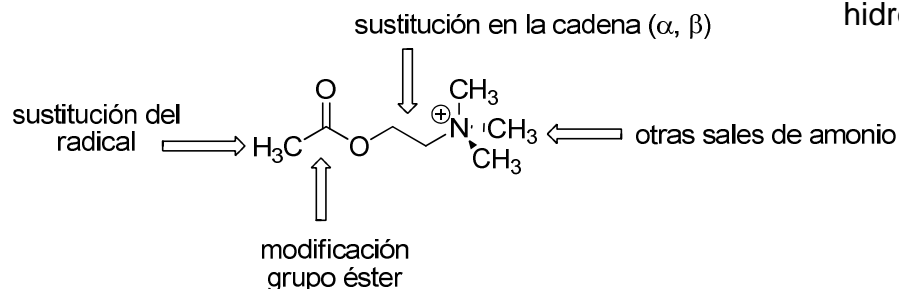
aminas terciarias voluminosas → actividad antagonista;

punteo etilénico: en cuanto a longitud disminuye la actividad

posición α → selectividad sobre receptores nicotínicos pero de escasa actividad terapéutica.

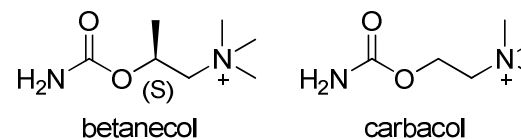
posición β → selectividad y actividad y con mayor resistencia a la hidrólisis. La actividad es mayor para el isómero S que para el R.

Estudios SAR



grupo aciloxi: grupos como amida, tioésteres, éteres, tioéter, cetona ha dado lugar a análogos carentes de actividad.

carbamato en esta posición aumenta la resistencia a la hidrólisis

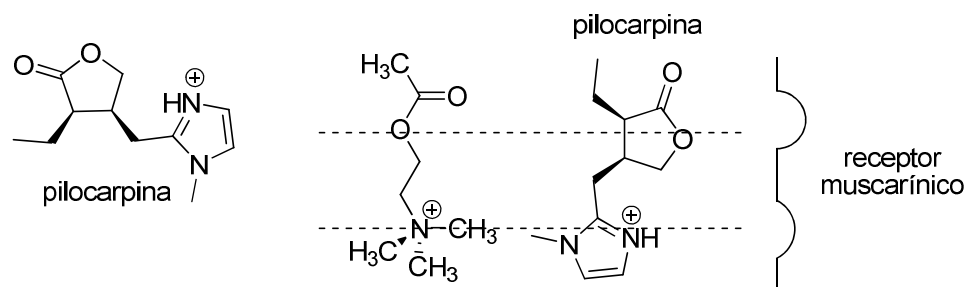


sinapsis colinérgica

Receptores muscarínicos

Agonistas de los receptores

La **pilocarpina**, un alcaloide aislado de las hojas del *Pilocarpo Jaborandi*. Su actividad colinérgica se explica en base a su similitud funcional con la acetilcolina.



La pilocarpina ha sido usada en la terapia de glaucoma. Actúa en un subtipo de receptor muscarínico de la acetilcolina, el cual se encuentra ubicado en el iris, causando que el músculo se contraiga y provoque **miosis**. Ello facilita la salida del humor acuoso del ojo y se reduzca la presión intraocular.

sinapsis colinérgica

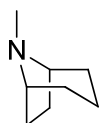
Receptores muscarínicos



Atropa belladonna. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

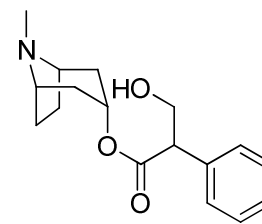
Antagonistas

antiespasmódicos (reducción del tono vagal), en **medicación preanestésica** (reducción de secreciones gástricas), en **oftalmología** (dan lugar a midriasis, útil en el examen del fondo de ojo), en el tratamiento de la **enfermedad de Parkinson** (acción anticolinérgica a nivel del SNC) y en el tratamiento de la **bradicardia**.

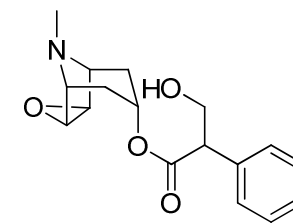


tropano

8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano

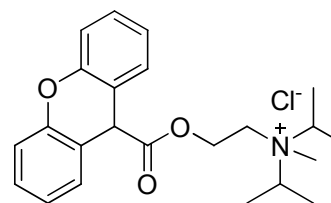
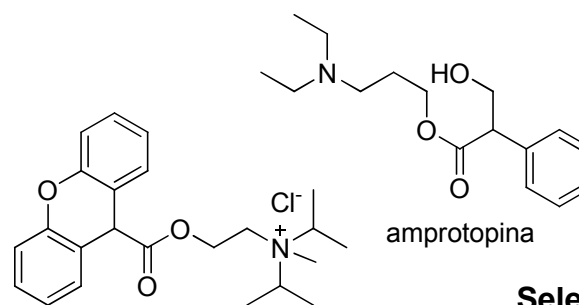
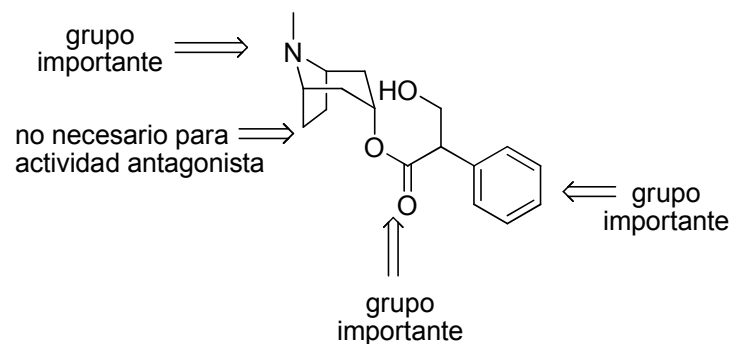


(±)-atropina
(S)-(-)-hiosciamina



(±)-atrosicina
(S)-(-)-escopolamina

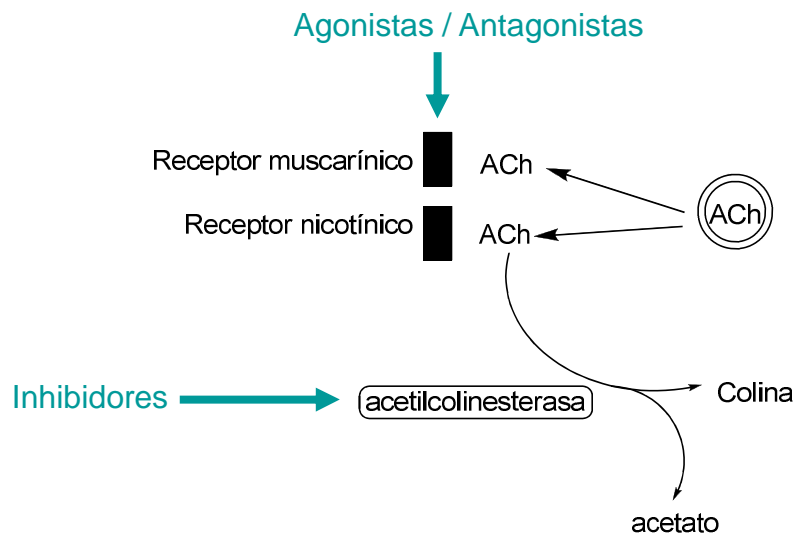
Estudios SAR



Selectividad frente a distintos órganos efectores

sinapsis colinérgica

Receptores muscarínicos



Una alternativa para aumentar la estimulación colinérgica consiste en la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa.

sinapsis colinérgica

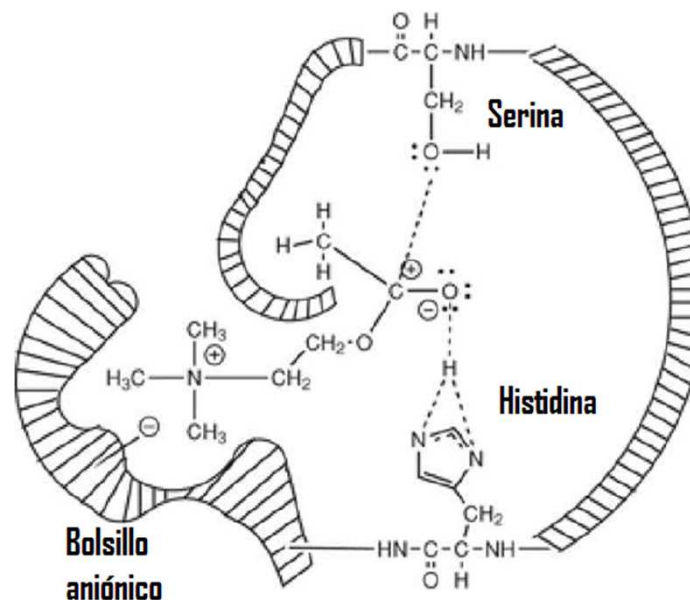
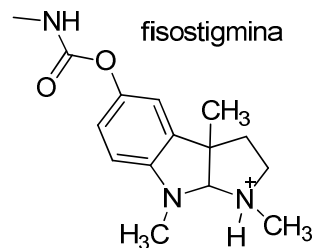
Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Una alternativa para aumentar la estimulación colinérgica consiste en la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no produce una acción directa sobre los receptores por lo que se dice que este mecanismo es **indirecto**.

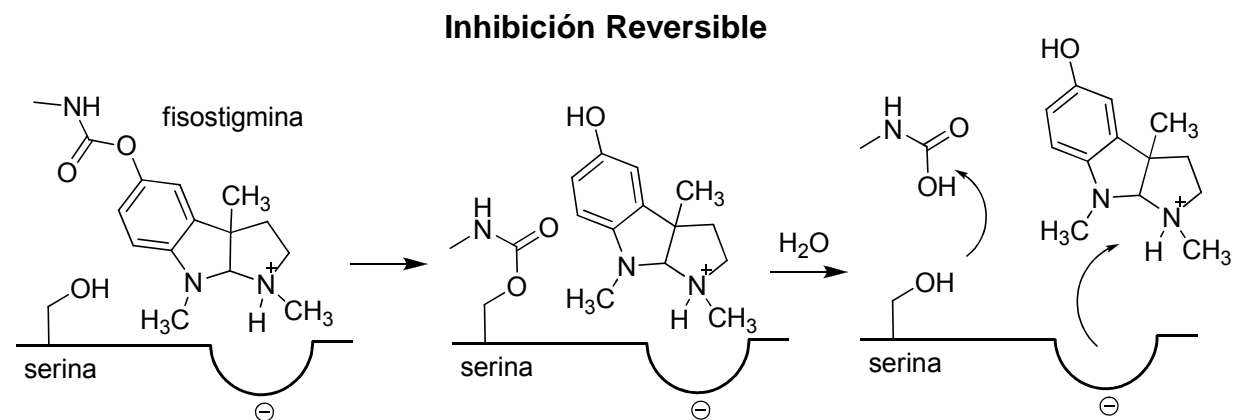


El primer inhibidor conocido fue la fisostigmina, alcaloide responsable de la toxicidad del haba del Calabar (*Physostigma venenosum*).



Haba del Calabar. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Este compuesto da a lugar a una inhibición reversible con la formación de un intermedio carbamato cuya hidrólisis es más lenta que la del acetato formado con la acetilcolina.

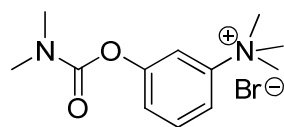


La consecuencia química que se deriva de esta reacción es que la velocidad de regeneración de la enzima carbamoylado es mucho menor que cuando está acetilado (alrededor de 4×10^7 veces).

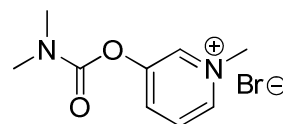
sinapsis colinérgica

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

A partir de la fisostigmina se han diseñado análogos simplificados con objeto de reducir efectos secundarios del alcaloide. Entre los fármacos de interés se encuentra el bromuro de neostigmina y el bromuro de piridotigmina, empleados principalmente en el tratamiento de la **miastenia** (enfermedad caracterizada por una deficiencia de la acetilcolina en la motora del músculo esquelético).



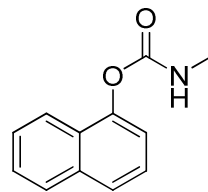
bromuro de neostigmina



bromuro de piridotigmina

**no traspasan la barrera
hematoencefálica**

El carbaril es otro inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa, estructuralmente relacionado con la fisostigmina que se utiliza extensamente como insecticida y antiparasitario de animales domésticos.



carbaril

**No selectivo;
efectos secundarios**

sinapsis colinérgica

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Enfermedad de Alzheimer

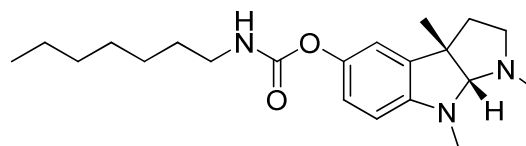


Comparación entre un cerebro normal y un cerebro afectado de Alzheimer.

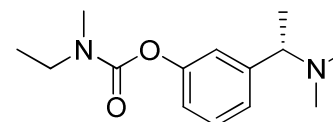
Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Esta enfermedad se caracteriza por una disfunción neuronal que provoca una alteración en los niveles de ciertos neurotransmisores como acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina y glutamato.

Es conocido que los pacientes de Alzheimer presentan atrofia en el motor primario, en el córtex sensorial y en el cerebelo. Hay una disrupción en la **innervación colinérgica** en estas áreas del cerebro junto con una menor presencia de la **colina acetiltransferasa**.

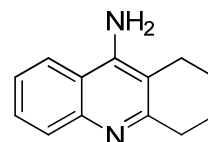


heptilstigmina

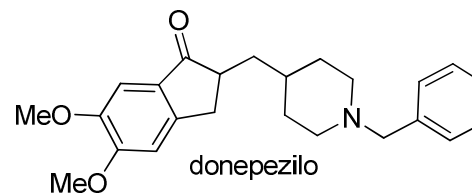


rivastigmina

La tacrina y el donepezilo su modo de acción se basa en la **inhibición alostérica** de la acetilcolinesterasa en el sistema nervioso central



tacrina

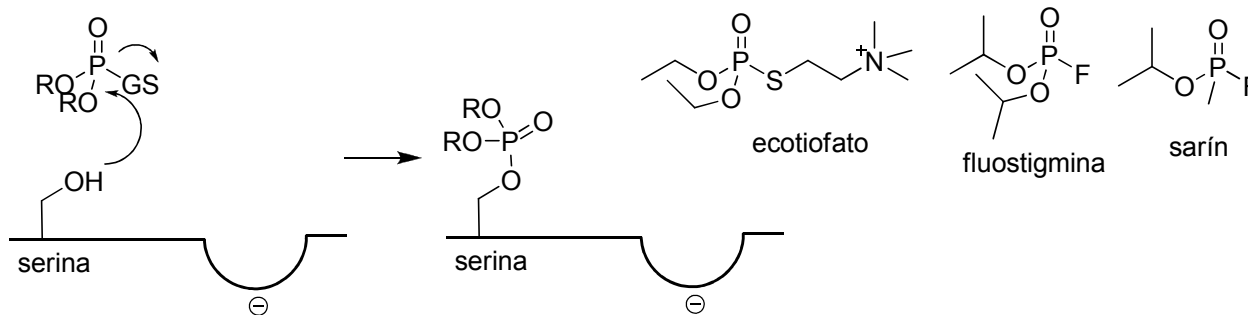


donepezilo

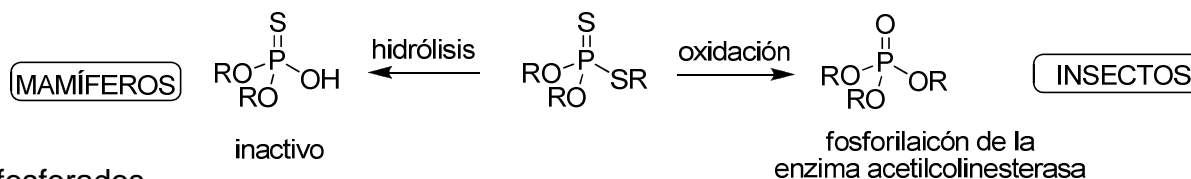
sinapsis colinérgica

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

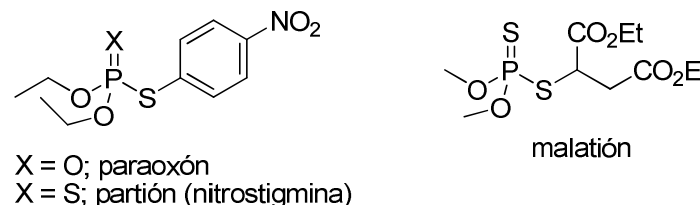
Cuando la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa tiene lugar por fosforilación del centro activo, la reactivación del mismo puede ser tan lenta que, en la práctica, se trate de una inhibición irreversible dada la elevada fortaleza del enlace oxígeno-fósforo formado. Así, ciertos derivados organofosforados pueden dar lugar a la fosforilación del resto de serina presente en el centro activo de la enzima a través de un mecanismo semejante al indicado para los carbamatos.



Mecanismo de inhibición irreversible de fosfatos



La mayor parte de los organofosforados encuentran aplicación como insecticidas. En su forma como tiofosfafos son compuestos muy lipófilos lo que les confiere unas buenas propiedades de absorción.

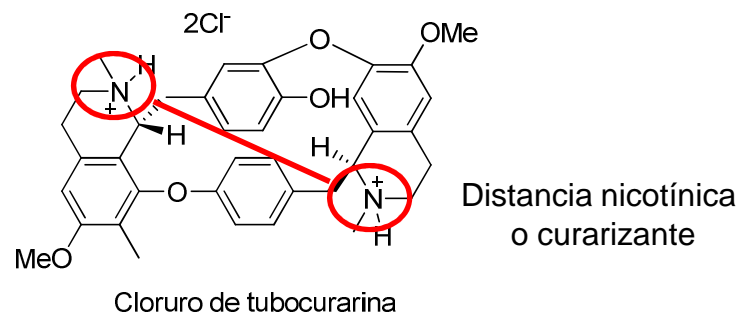


sinapsis colinérgica

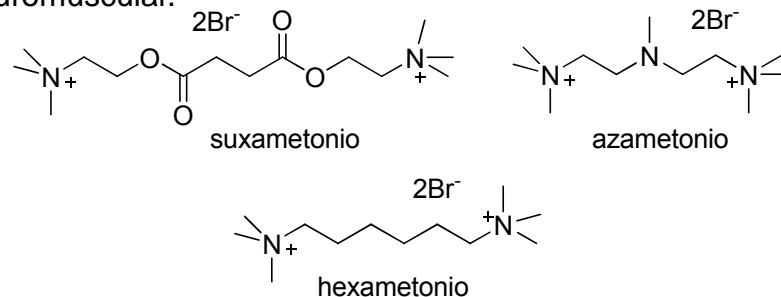
Receptores nicotínicos

Antagonistas

El primer compuesto conocido con actividad antagonista sobre los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular fue el **cloruro de tubocurarina**, principio activo contenido en el *curare*, extracto de la planta *Chondodendron tomentosum*, utilizada por los indios amazónicos por sus propiedades paralizantes.



El diseño de sales dobles de amonio que incorporan la distancia nicotínica ha conducido al desarrollo de bloqueantes de los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular.



Antihipertensores
Muchos efectos secundarios

Receptores de Membrana Celular

El carácter excitador o inhibidor para un órgano concreto puede deberse a uno u otro sistema. El sistema simpático, descarga adrenérgica, y sistema parasimpático, descarga colinérgica.

SN simpático → **Sinapsis adrenérgica**
noradrenalina (NA)

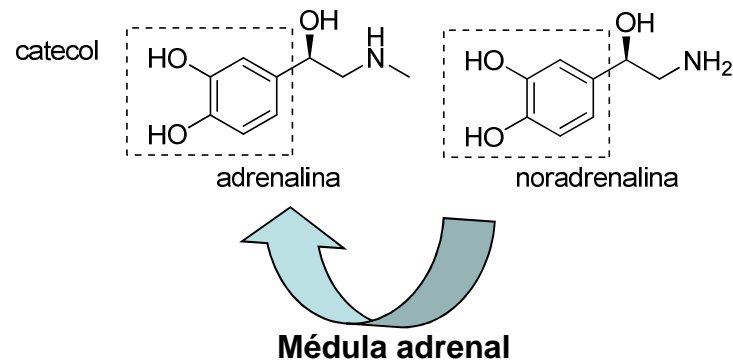
conduce a un estado de alerta y de preparación para la lucha o la huida, caracterizado por taquicardia, hipertensión, midriasis e hiperglucemia como respuestas más características.

SN parasimpático → **Sinapsis colinérgica**
acetilcolina (ACh).

conduce a efectos contrarios, con predominio de las funciones vegetativas, como braquicardia, miosis, aumento del peristaltismo, aumento de las secreciones y vasodilatación periférica entre otras.

sinapsis adrenérgica

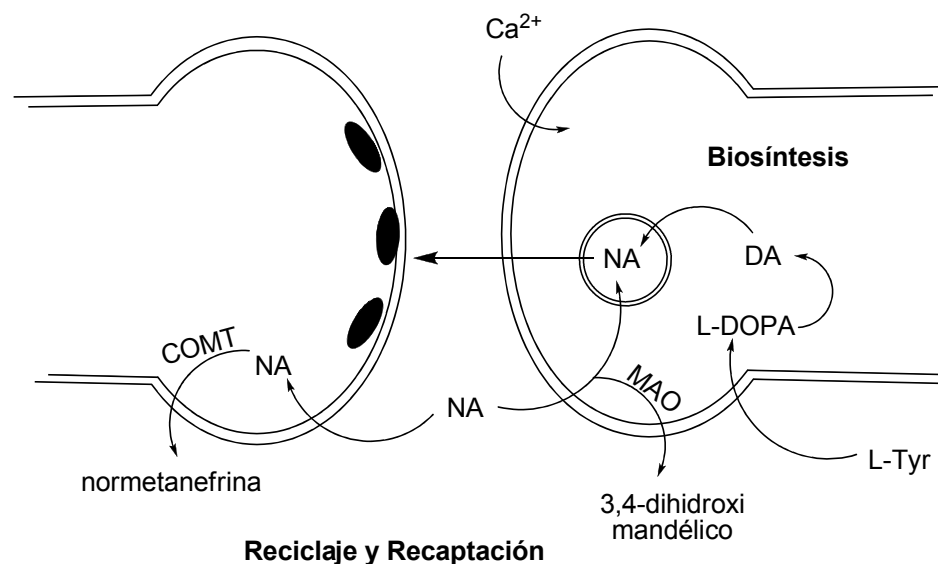
La **noradrenalina** es el neurotransmisor que se libera entre el sistema simpático y el órgano efector. Estrechamente relacionada con ésta se encuentra la **adrenalina**, hormona que se biosintetiza en la médula adrenal y que, como es característico en las hormonas, se libera a la circulación sanguínea. Químicamente, tanto la adrenalina como la noradrenalina pertenecen a la familia de las catecolaminas por contener en su estructura el núcleo del catecol.



Fármacos

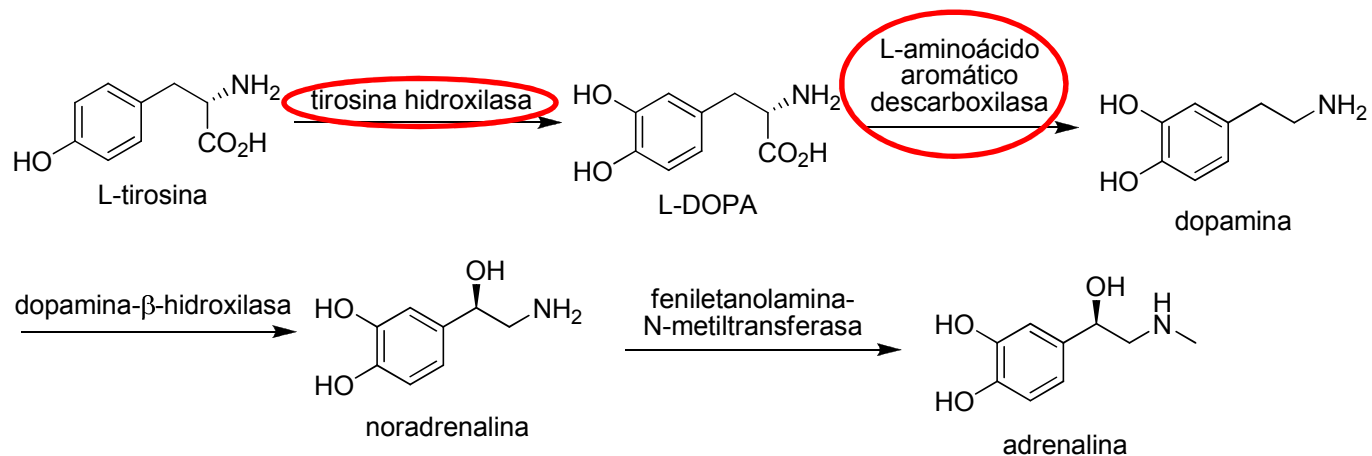
la hipertensión, la midriasis, la taquicardia, la broncodilatación y algunos de sus efectos metabólicos, como la lipólisis y su implicación en la obesidad.

1. biosíntesis,
2. almacenamiento,
3. liberación,
4. recaptación,
5. metabolismo
6. interacción con receptores específicos

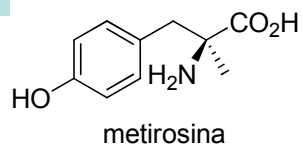


sinapsis adrenérgica

biosíntesis



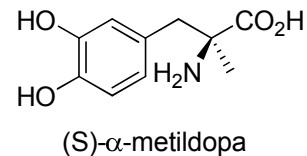
Inhibidores biosíntesis



inhibidor de la tirosina hidroxilasa



Tratamiento de la feocromocitoma



inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa



Tratamiento de la hipertensión esencial

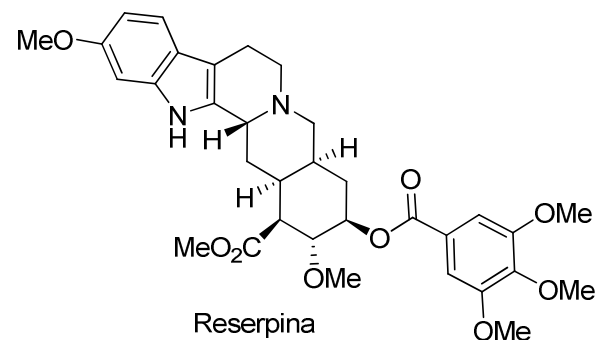
sinapsis adrenérgica

almacenamiento

En la medicina popular hindú ya eran conocidos los efectos sedantes y antihipertensores de los extractos de las raíces de la *Rauwolfia serpentina*. Alrededor de 1950 se aisló y caracterizó la **reserpina** como uno de los principios activos responsables de la actividad de la droga.



Rauwolfia serpentina. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>



La reserpina debe su acción al vaciamiento de los depósitos de ciertas aminas biógenas (especialmente noradrenalina y serotonina) por inhibición de los mecanismos de transporte activo responsables de su acumulación en las vesículas de almacenamiento.

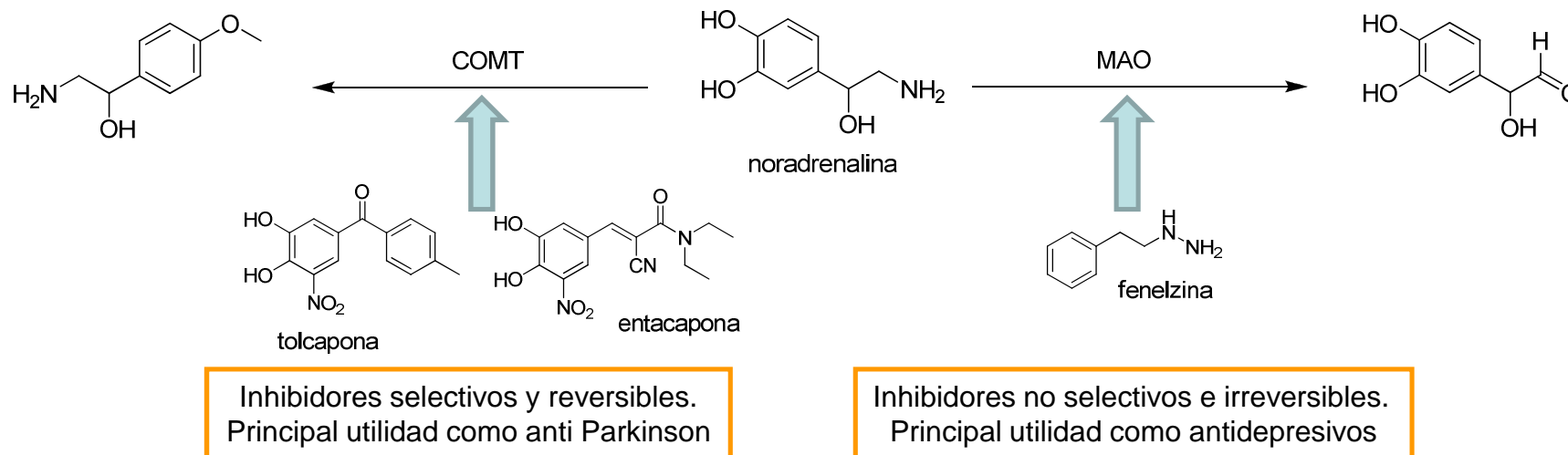
Usado en farmacología como antiescótico y antihipertensivo, sea para el control de la presión arterial o para el control de comportamientos psicóticos.

sinapsis adrenérgica

Inhibidores del metabolismo de dopamina

Inhibidores de las MAO

La enzima MAO, monoamino oxidasa, es un enzima de localización mitocondrial especializado en la degradación de ciertas aminas biógenas, especialmente neurotransmisores, si bien algunos xenobióticos también pueden comportarse como sustratos.



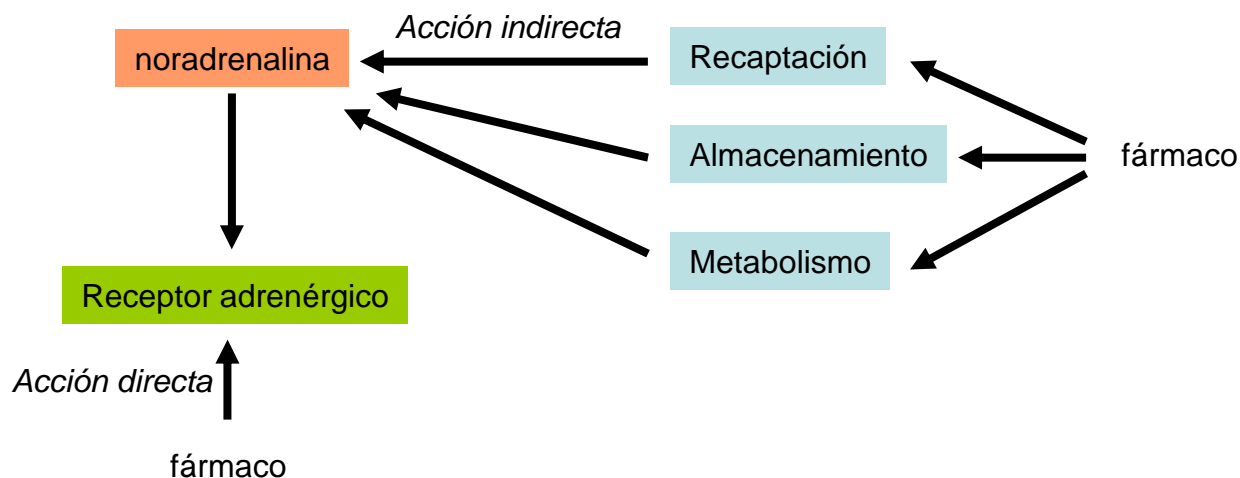
Inhibidores de las COMT

La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una de las varias enzimas que degradan los neurotransmisores basados en catecolaminas como la dopamina, efedrina y norepinefrina. El diseño de inhibidores selectivos de la CMT ha permitido la introducción de nuevos fármacos con utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

sinapsis adrenérgica

receptores adrenérgicos

La actividad adrenérgica puede ser directa o indirecta. La indirecta está ligada a ciertos compuestos estructuralmente relacionados con la noradrenalina que se caracterizan por competir con esta en los procesos de recaptación, almacenamiento y metabolismo. Dado que la mayoría de estos compuestos tienen una actividad intrínseca escasa o nula sobre los receptores adrenérgicos postsinápticos, su acción adrenérgica es consecuencia del aumento de la concentración de noradrenalina en la sinapsis. No obstante, los compuestos con actividad intrínseca apreciable se consideran adrenérgicos de acción mixta, ya que combinan el efecto indirecto con el directo.

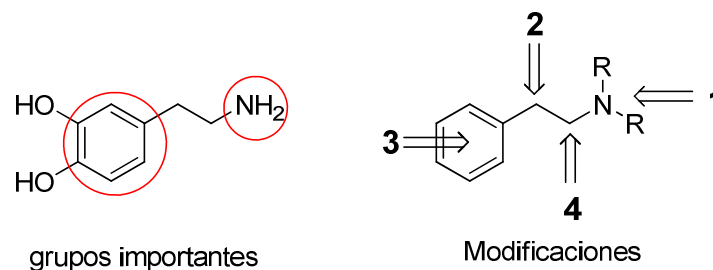


sinapsis adrenérgica

receptores adrenérgicos

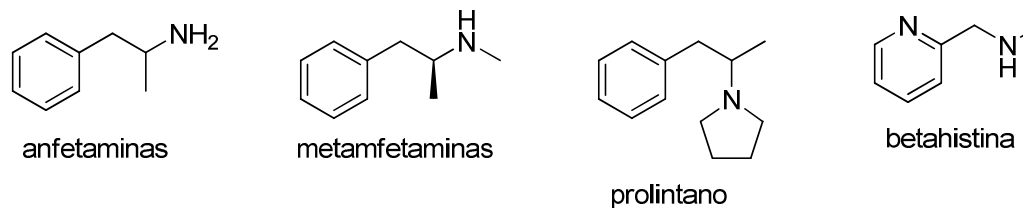
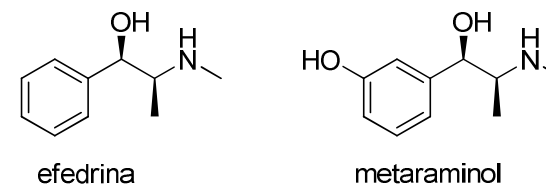
indirectos

Los fármacos de acción indirecta tienen estructura relacionada con la noradrenalina y en general pertenecen a la familia de las ariletilaminas



En todos los casos los compuestos resultantes, dada su mayor lipofilia pueden atravesar la barrera hematoencefálica y dar lugar a efectos centrales. Dichos efectos se caracterizan por una acción estimulante general, acompañada de multitud de efectos secundarios, de entre los que destaca la **anorexia**.

Alcaloide efedrina
broncodilatador adrenérgico
y vasopresor



Estimulante general – No selectivo
Producen anorexia – Tratamiento obesidad

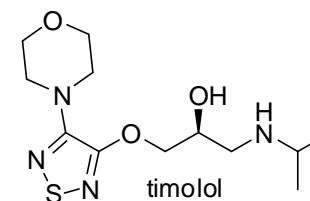
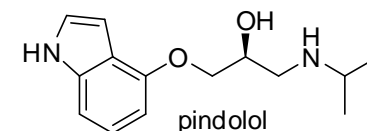
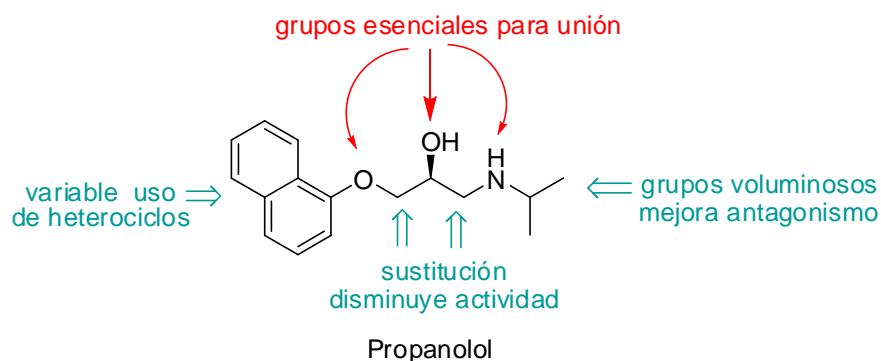
sinapsis adrenérgica

Antagonistas

receptores adrenérgicos

directos

El uso de los antagonistas está limitado al tratamiento de la hipertensión y control urinario. Los más útiles son los bloqueadores β basados en una estructura base de **ariloxipropanolamina**. En estas estructuras el carácter agonista se elimina con la introducción de un nuevo anillo fusionado con el benceno buscando nuevas interacciones hidrofóbicas. El propranolol es un ejemplo de estructura ariloxipropanolamina.



Se usa para tratar la presión alta, para aliviar la angina (dolor de pecho) y en los pacientes con ataque al corazón para ayudar a prevenir más ataques al corazón. El propranolol también se usa para corregir latidos irregulares, prevenir migrañas y tratar temblores.

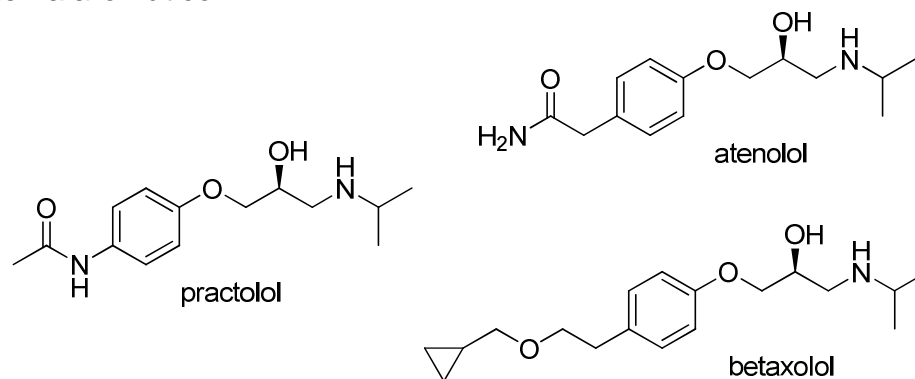
sinapsis adrenérgica

Antagonistas

receptores adrenérgicos

directos

Hacia 1970 se describió la síntesis de una nueva familia de ariloxipropanolaminas antagonistas de los receptores β_1 , cardioselectivas, cuyo prototipo es el practolol. Estructuralmente, se caracterizan por presentar un sustituyente en posición para del sistema aromático.



Estos compuestos son **cardioselectivo**, es decir que sus acciones son específicas en el corazón antes de llegar a ser efectivas en otros órganos como el pulmón y suele ser usado para el tratamiento de emergencias causadas por trastornos del ritmo cardíaco.