



Índice del Tema 5

Parte 2

2) TIPOS DE RECEPTORES

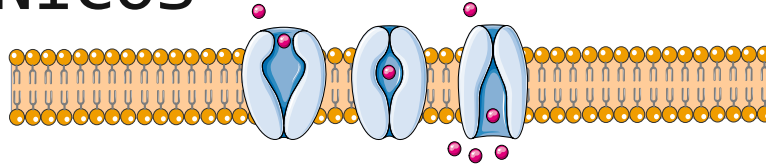
- a) CANALES IÓNICOS
- b) RECEPTORES CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA INTRÍNSECA
- c) RECEPTORES LIGADOS A PROTEÍNAS G
- d) RECEPTORES INTRACELULARES

3) TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

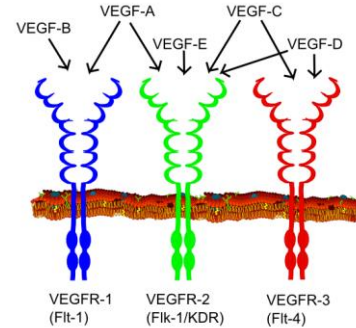


2.- TIPOS DE RECEPTORES

1. CANALES IÓNICOS

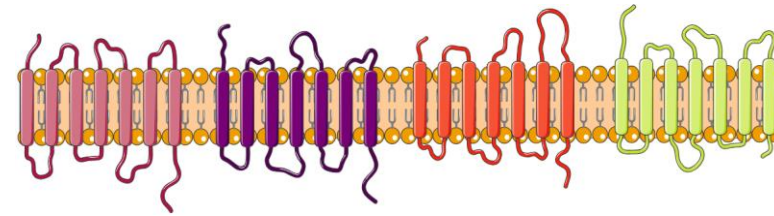


2. RECEPTORES CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA INTRÍNSECA



By Mikael Häggström

3. RECEPTORES LIGADOS A PROTEÍNAS G



4. RECEPTORES INTRACELULARES



2.- TIPOS DE RECEPTORES

CANALES IÓNICOS

- **Definición:** Proteínas integrales de membrana que forman poros para permitir el paso selectivo de iones (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) a través de la membrana celular.
- **Estructura:** Atraviesan la membrana, creando una cavidad central hidrófila para el paso iónico.
- **Función Clave:** Regulan el flujo iónico, esencial para procesos como la excitabilidad neuronal, contracción muscular, secreción, etc.
- **Regulación ("Gating"):** Pueden alternar entre estados abierto y cerrado.
- **Control Alostérico (Ejemplo Importante: Receptores Acoplados a Canales):**

La unión de un ligando (neurotransmisor/fármaco) a un receptor asociado al canal provoca un cambio conformacional.

Este cambio abre o cierra el canal iónico.

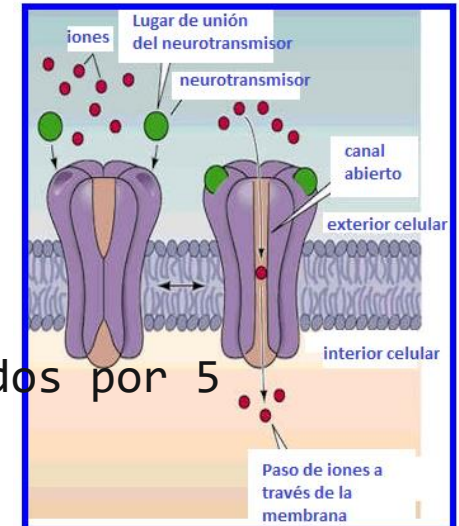
- **Ejemplos de Receptores Acoplados a Canales:**

Receptores Nicotínicos de Acetilcolina (nAChR).

Receptor 5-HT₃ de Serotonina.

Receptores de aminoácidos neurotransmisores (ej. GABA-A, Glicina).

- **Estructura Común (en estos ejemplos):** A menudo son pentámeros (formados por 5 subunidades proteicas).





2.- TIPOS DE RECEPTORES

RECEPTORES CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA INTRÍNSECA

- **Tipo de Receptor:** Proteínas transmembrana con dos dominios funcionales:

- **Dominio Extracelular:** Sitio de unión para el ligando.
- **Dominio Intracelular:** Posee actividad enzimática intrínseca.

- **Mecanismo de Activación:**

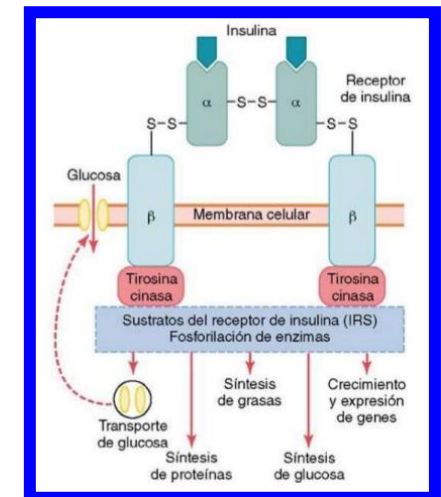
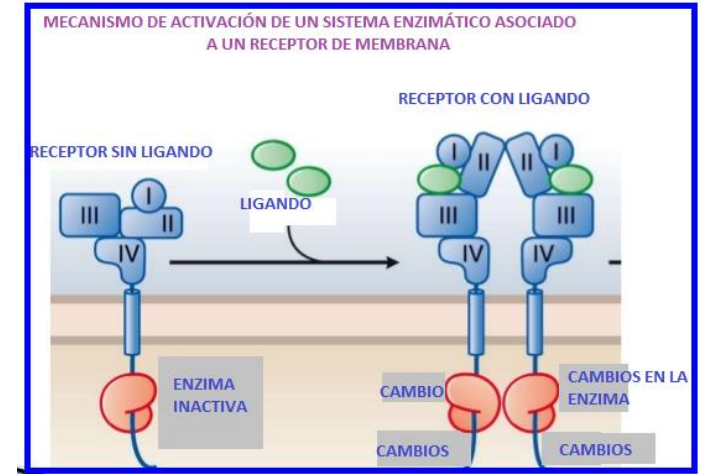
- Unión del ligando al dominio extracelular.
- Provoca un cambio conformacional en el receptor.
- Este cambio activa la función enzimática del dominio intracelular.

- **Tipos de Actividad Enzimática Comunes:**

- Proteína Quinasas (ej. Tirosina Quinasa).
- Guanilato Ciclasas.
- Tirosina Fosfatasas.

- **Ejemplo Clásico: Receptor de Insulina (es un receptor Tirosina Quinasa).**

Insulina se une -> Conformación cambia -> Actividad Tirosina Quinasa se activa dentro de la célula, iniciando cascadas de señalización.





2.- TIPOS DE RECEPTORES

RECEPTORES LIGADOS A PROTEÍNAS G

• **Mecanismo Clave:** Vía de señalización que involucra tres componentes principales: Receptor, Proteína G y Efector.

• **Proceso de Activación:**

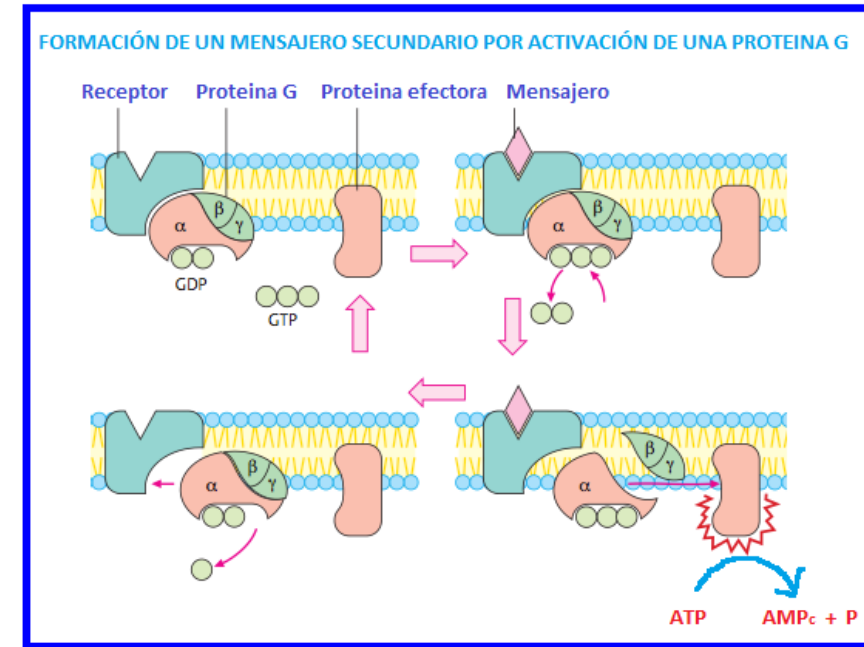
1. **Unión del Ligando:** El ligando se une al receptor transmembrana.
2. **Activación de la Proteína G:** El complejo Ligando-Receptor interactúa con una **Proteína G** (trímero: subunidades α , β , γ ; llamada así por unirse a nucleótidos de Guanina).
3. **Intercambio de Nucleótido:** La Proteína G intercambia **GDP** por **GTP** en la subunidad α .
4. **Disociación:** La subunidad α -GTP se separa del dímero $\beta\gamma$.
5. **Activación del Efector:** El complejo α -GTP interactúa y activa una enzima efectora intracelular (ej. **Adenilato Ciclasa**).
6. **Generación del Mensajero Secundario:** El efector activado produce un **mensajero secundario** (ej. Adenilato Ciclasa produce **AMPc** a partir de ATP).

• **Transducción de la Señal:**

- El **mensajero secundario** (AMPc) activa otras moléculas intracelulares (ej. **Proteína Quinasas** como PKA).
- Estas quinasas **fosforilan** otras proteínas/enzimas, desencadenando la respuesta celular final.

• **Terminación de la Señal:**

- La subunidad α hidroliza el **GTP** de nuevo a **GDP**.
- El complejo α -GDP se re-asocia con las subunidades $\beta\gamma$, volviendo al estado inactivo inicial.

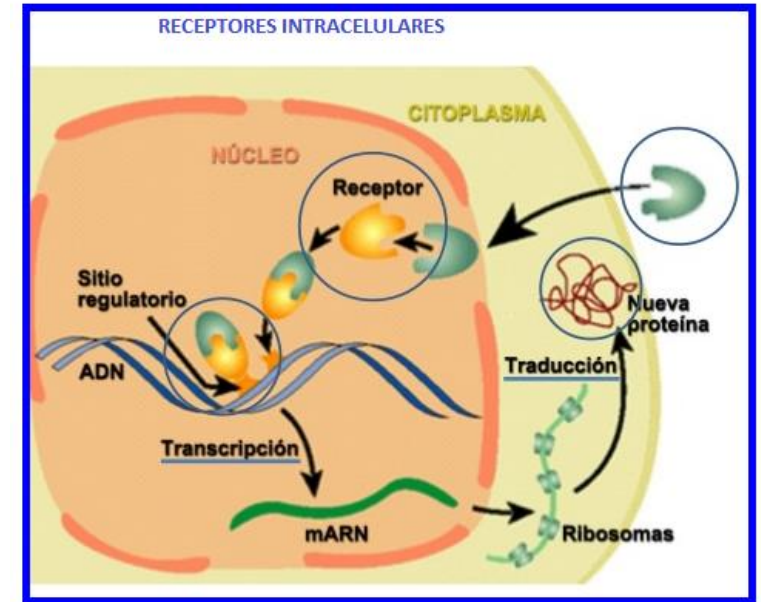




2.- TIPOS DE RECEPTORES

RECEPTORES INTRACELULARES

- **Tipo de Ligandos:** Principalmente hormonas esteroideas (y otras moléculas lipofílicas como hormonas tiroideas, vitamina D, ácido retinoico).
- **Localización del Receptor:** Intracelular (pueden estar en el citoplasma o directamente en el núcleo celular).
- **Mecanismo de Acción:**
 1. La hormona (lipofílica) atraviesa la membrana celular.
 2. Se une a su receptor específico dentro de la célula.
 3. El complejo Hormona-Receptor se une a secuencias específicas del ADN (elementos de respuesta hormonal - HREs) en la cromatina.
 4. Esta unión modula la transcripción génica (activa o reprime la lectura de genes específicos).
 5. Altera la síntesis de proteínas específicas.
- **Función Principal:** Actúan como reguladores de la expresión génica.
- **Característica Temporal:** La respuesta suele ser más lenta en inicio y más duradera en comparación con los receptores de membrana (implica procesos de transcripción y traducción).

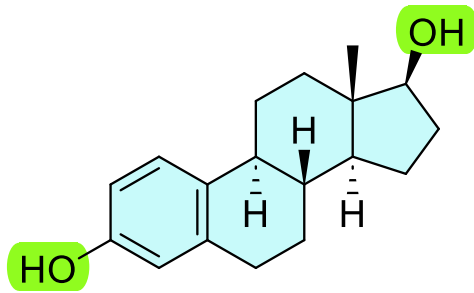




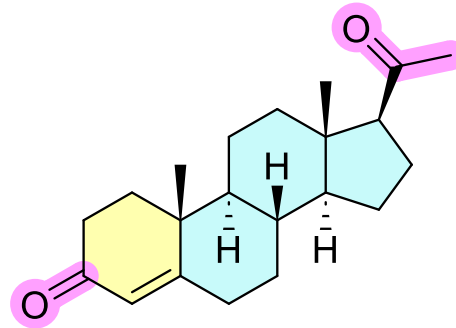
2.- TIPOS DE RECEPTORES

RECEPTORES INTRACELULARES - LIGANDOS

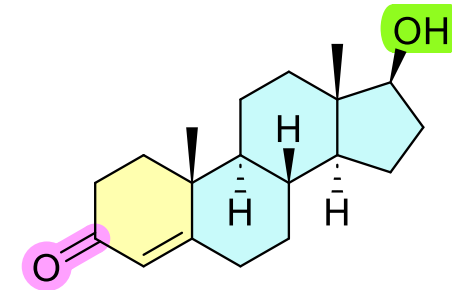
hormonas esteroideas



ESTRADIOL

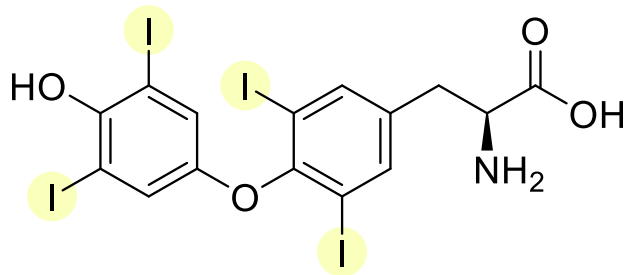


PROGESTERONA

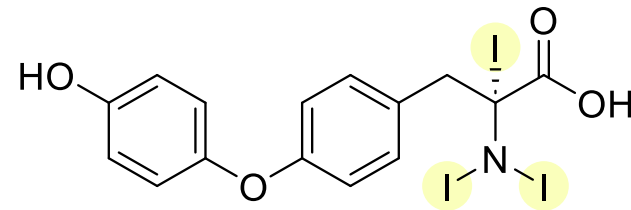


TESTOSTERONA

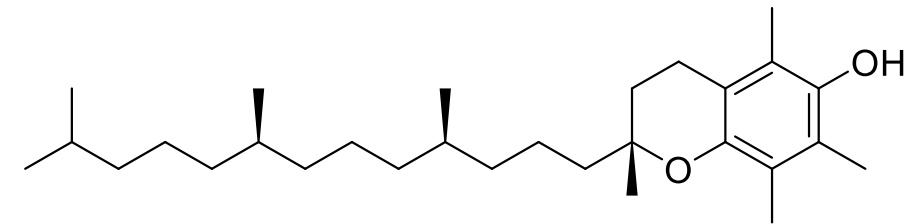
hormonas tiroideas



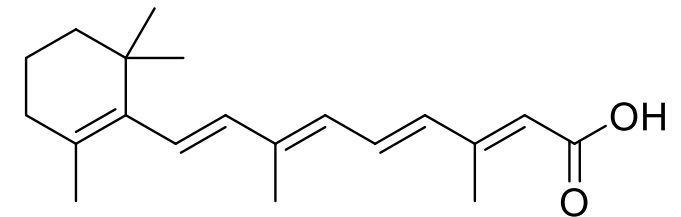
TIROXINA (Thyroxine)



TRIYODOTIRONINA (Triiodothyronine)



VITAMINE D

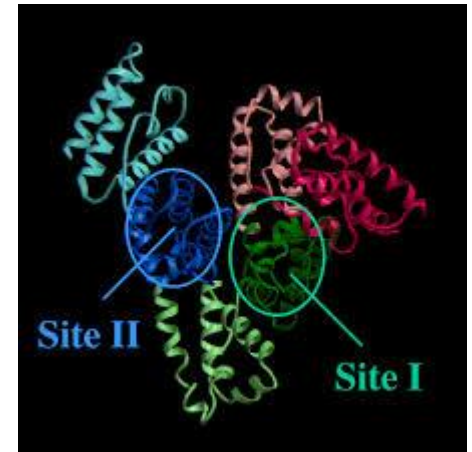


RETINOIC ACID



3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

1. ENLACE COVALENTE
2. ENLACE IÓNICO
3. INTERACCIONES DIPOLO-DIPOLO
4. ENLACES POR PUENTES DE HIDRÓGENO
5. ENLACES POR TRANSFERENCIA DE CARGA
6. ENLACE DE VAN DER WAALS
7. ENLACE HIDROFÓBICO



El RCSB PDB proporciona acceso a una vasta colección de estructuras del archivo del Banco de Datos de Proteínas (PDB) y Modelos de Estructura Computada (CSM) de AlphaFold DB y ModelArchive.

<https://www.rcsb.org/>



3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACES COVALENTES

Fortaleza: El más fuerte de los enlaces químicos (**40-110 Kcal/mol**).

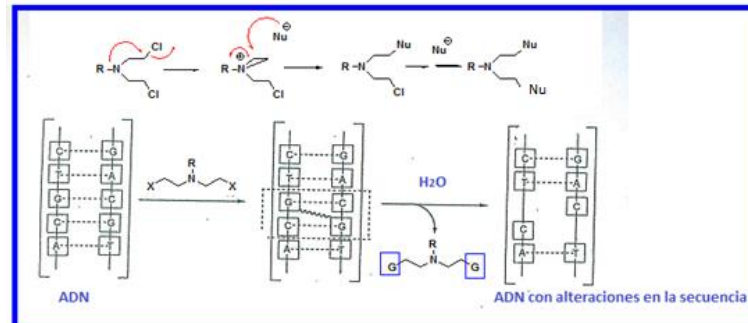
Naturaleza: Prácticamente irreversible debido a su alta estabilidad.

Implicaciones Terapéuticas:

1. Ideal para lograr inhibición irreversible de la diana (ej. enzimas).
2. Utilizado en fármacos quimioterápicos (antineoplásicos, antibacterianos) donde se busca la destrucción selectiva y permanente de sistemas bioquímicos del agente patógeno o célula cancerosa.

Ejemplo Clásico: Mostazas Nitrogenadas (β -haloalquilaminas) – Fármacos Antineoplásicos Alquilantes:

1. Diana: ADN.
2. Mecanismo: Forman enlaces covalentes con bases nitrogenadas del ADN (especialmente Guanina). Pueden crear entrecruzamientos (cross-links) entre las cadenas del ADN. Esta alquilación altera la estructura del ADN.
3. Consecuencia: Interfiere con la replicación y transcripción, provoca errores, lleva a la síntesis de proteínas no funcionales y, finalmente, a la muerte celular.





3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACES COVALENTES

Oncología:

- *Ibrutinib* (BTK, **Cys**): Cánceres sanguíneos; *Osimertinib* (EGFR, **Cys**): Cáncer pulmón no microcítico (CPNM); *Neratinib* (EGFR/HER2, **Cys**); *Sotorasib* (KRAS G12C, **Cys** mutante): CPNM.

Antiinflamatorio/Analgésico:

- *Aspirina* (COX, Ser): Inhibe prostaglandinas.

Enfermedades Infecciosas:

- *Penicilinas* (Transpeptidasa/PBPs): Inhiben pared bacteriana.
- *Rifampicina* (ARN Polimerasa bacteriana).

Cardiovascular:

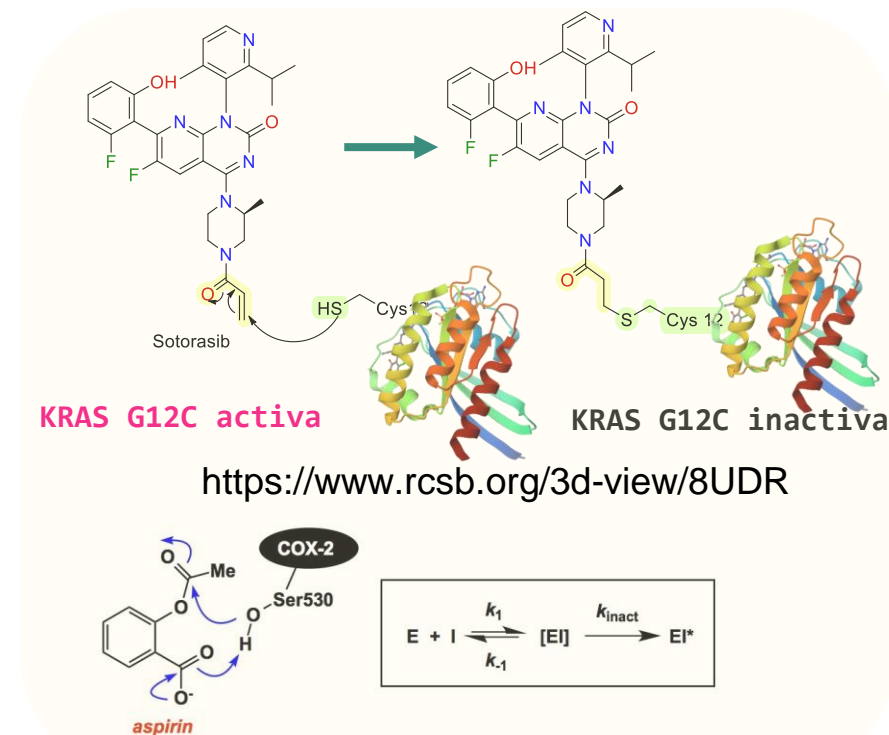
- *Clopidogrel* (Receptor P2Y₁₂): Antiagregante plaquetario.

Neurología:

- *Rivastigmina* (AChE, Ser): Demencia.
- *Selegilina* (MAO-B): Parkinson.

Gastrointestinal:

- *Omeprazol* (Bomba H⁺/K⁺ ATPasa, **Cys**): Reduce acidez gástrica.



Importancia y Tendencias:

Diseño cada vez más **racional** (no solo serendipia), dirigido a **Cys** no catalíticas y otros residuos nucleofílicos.

- Muy valiosos por su eficacia y duración, aunque requieren un diseño cuidadoso para optimizar la seguridad.

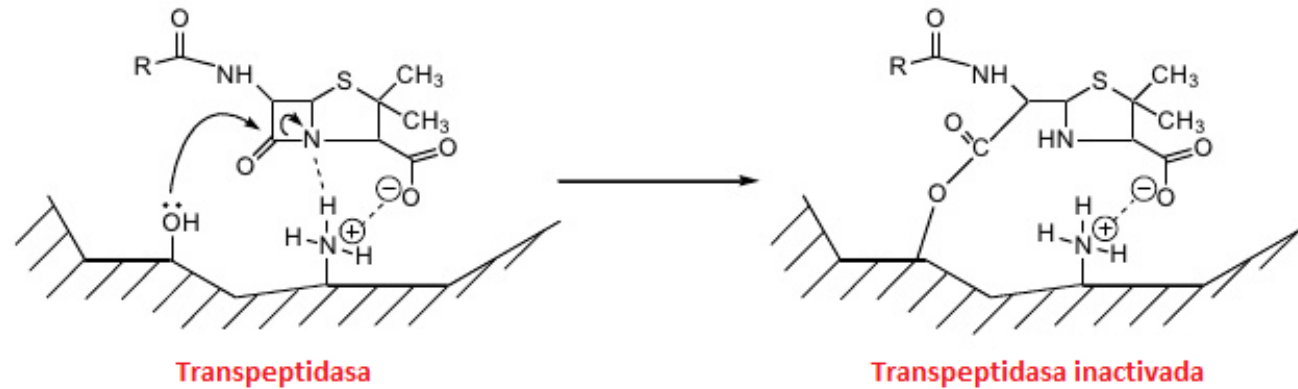


3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACES COVALENTES

- **Fármacos:** Penicilinas y derivados (β -lactámicos).
- **Diana:** Enzima Transpeptidasa bacteriana (síntesis de pared celular).
- **Mecanismo:** El anillo β -lactámico (electrófilo) reacciona con un grupo -OH (nucleófilo) de la enzima.
- **Resultado:** Acilación covalente e irreversible de la transpeptidasa -> Inhibición de la síntesis de pared -> Muerte bacteriana.

MECANISMO DE INACTIVACIÓN DE LA ENZIMA TRANSPEPTIDASA POR ACCIÓN DE UN ANTIBIÓTICO β -LACTÁMICO



Beta lactamase mutant E166A/R274N/R276N -benzyl penicillin complex

<https://www.rcsb.org/3d-view/5KMW/1>



3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACES IÓNICOS

- **Necesidad de Reversibilidad:** La mayoría de los fármacos buscan restaurar la función fisiológica normal de forma temporal. Esto requiere una interacción reversible con la diana.
- **Base de la Reversibilidad:** Se logra mediante enlaces relativamente débiles.
- **Enlace Iónico:**

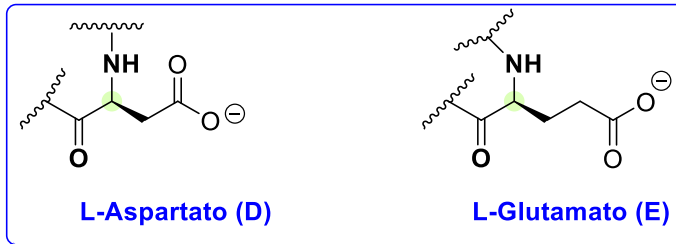
Fortaleza: Moderada (**~ 5 Kcal/mol**).

Formación: Se establece entre grupos con cargas opuestas presentes en el fármaco y en la macromolécula receptora (diana).

- **Origen de las Cargas en la Diana (Proteínas):**

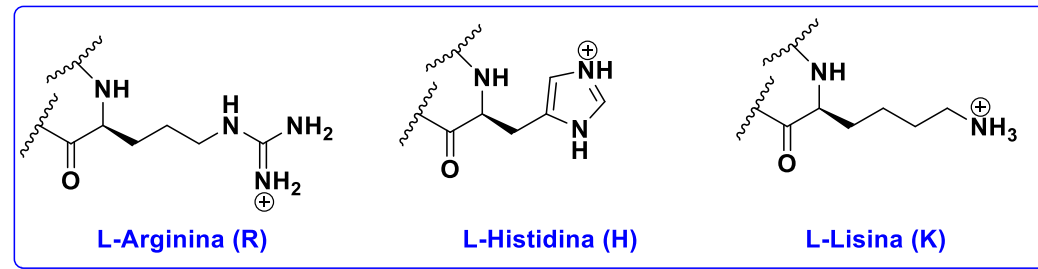
Grupos Aniónicos (-): Cadenas laterales de aminoácidos ácidos desprotonados.

- Ácido Aspártico (Aspartato)
- Ácido Glutámico (Glutamato)



Grupos Catiónicos (+): Cadenas laterales de aminoácidos básicos protonados (a pH fisiológico).

- Lisina
- Arginina
- Histidina



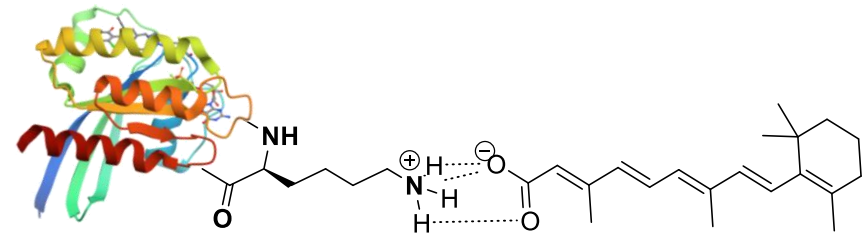
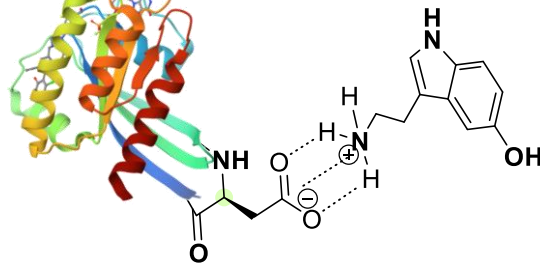


3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACES IÓNICOS

- **Grupos Comunes Ionizados en Fármacos (a pH fisiológico):**
 - Amonio cuaternario (+)
 - Grupos Amino (protonados, +)
 - Grupos Carboxilo (desprotonados como Carboxilato, -)
 - Grupos Sulfonamido (pueden ser aniónicos, -)
 - Muchos Heterociclos Nitrogenados (pueden estar protonados, +)
- **Formación del Enlace Iónico:** Atracción electrostática entre el ión del fármaco y el ión de carga opuesta en el sitio de unión del receptor.
- **Fuerza del Enlace Iónico Estándar:** Aproximadamente 20 KJ/mol (ó ~5 Kcal/mol).
- **Concepto de "Enlace Iónico Reforzado":**

Ocurre cuando, además de la atracción iónica, se pueden establecer simultáneamente enlaces de hidrógeno entre los grupos cargados que interactúan. Puede alcanzar hasta 40 KJ/mol, contribuyendo significativamente a la afinidad de unión.

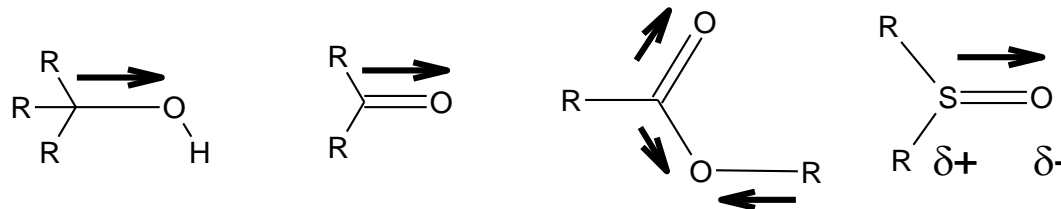




3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

INTERACCIONES DIPOLO-DIPOLO

- **Origen:** Presencia de dipolos electrónicos en enlaces formados por átomos con diferente electronegatividad. Esto crea una distribución asimétrica de la carga (extremos con carga parcial positiva $\delta+$ y negativa $\delta-$).
- **Grupos Comunes que forman Dipolos Intensos:**
 1. C-OH (Alcoholes, Fenoles)
 2. C=O (Cetonas, Aldehídos, Ácidos Carboxílicos y derivados)
- **Mecanismo de Interacción:**
 1. Atracción electrostática entre el extremo parcialmente positivo ($\delta+$) de un dipolo (en el fármaco o receptor) y el extremo parcialmente negativo ($\delta-$) de otro dipolo cercano (en el receptor o fármaco).
- **Características:**
 1. Son interacciones muy frecuentes en la unión fármaco-receptor.
 2. Son relativamente débiles (**Fuerza: ~ 1 a 7 Kcal/mol**).

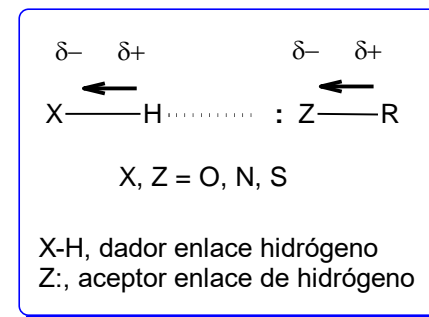




3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACES POR PUENTES DE HIDRÓGENO

- **Definición:** es la fuerza eminentemente electrostática atractiva entre un **átomo electronegativo** y un **átomo de hidrógeno unido covalentemente a otro átomo electronegativo**
- **Componentes Requeridos:**
 1. **Dador de H:** Un átomo de **hidrógeno (H)** unido covalentemente a un átomo electronegativo (como O, N, o S), haciéndolo parcialmente positivo (débilmente ácido).
 2. **Aceptor de H:** Un átomo electronegativo con un **par de electrones no compartido** (actúa como base).
- **Grupos Comunes que Actúan como Dadores de H:**
 - -OH (alcoholes, fenoles, oximas)
 - -NH (aminas, amidas, algunos heterociclos como imidazol)
 - -SH (tioles)
- **Grupos Comunes que Actúan como Aceptores de H:**
 - Oxígeno en: -OH, C=O (carbonilos), éteres, aniones (carboxilato, fosfato, sulfato)
 - Nitrógeno en: Aminas, algunos heterociclos
- **Papel del Agua:** Molécula clave que puede actuar tanto como **dadora** como **aceptora** de enlaces de hidrógeno.
- **Importancia:**
 - Fundamental para la **solubilidad en agua** de los fármacos.
 - Crucial para la estructura de biomoléculas (proteínas, ADN) y la interacción fármaco-receptor.
- **Fuerza:** Más fuertes que las interacciones dipolo-dipolo estándar (aunque la fuerza exacta no se especifica en este texto, generalmente **3-10 Kcal/mol**).





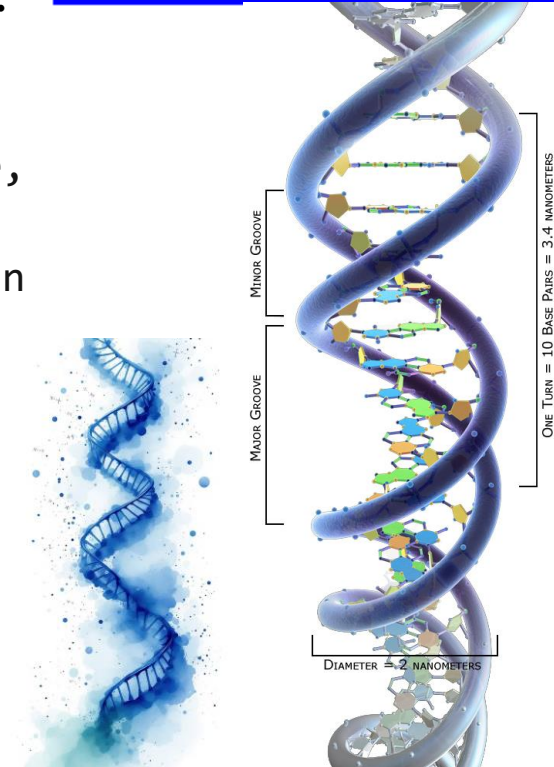
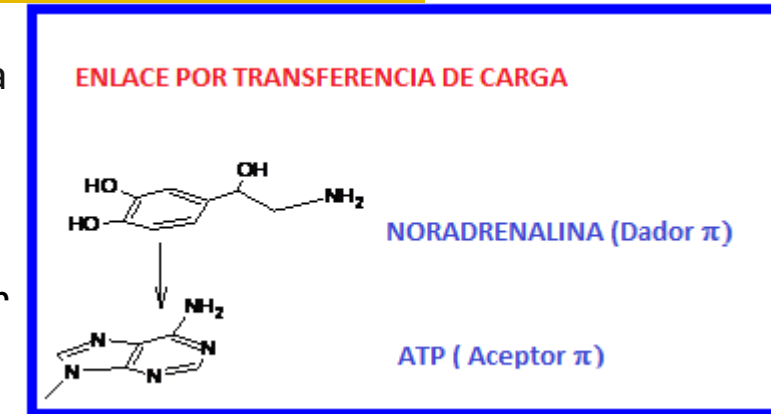
3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACES POR Transferencia de Carga (Complejos π)

- **Definición:** Atracción electrostática que surge entre una molécula dadora de electrones π y una molécula aceptora de electrones π .
- **Mecanismo Molecular:**
 1. Se debe al solapamiento (recubrimiento) de orbitales π .
 2. Específicamente, implica el solapamiento del HOMO (Orbital Molecular Ocupado de Más Alta Energía) de la molécula dadora con el LUMO (Orbital Molecular Vacío de Menor Energía) de la molécula aceptora.
- **Ejemplo Específico:**

Interacción entre:

 - Dador:** Anillo de catecol de la Noradrenalina (sistema π -excedente, rico en electrones).
 - Aceptor:** Anillo de adenina del ATP (sistema π -deficiente, pobre en electrones).
- **Características:**
 1. Común entre sistemas aromáticos/planos.
 2. Contribuye a las interacciones de **apilamiento** (π -stacking).
 3. Generalmente son interacciones débiles, pero importantes en conjunto.

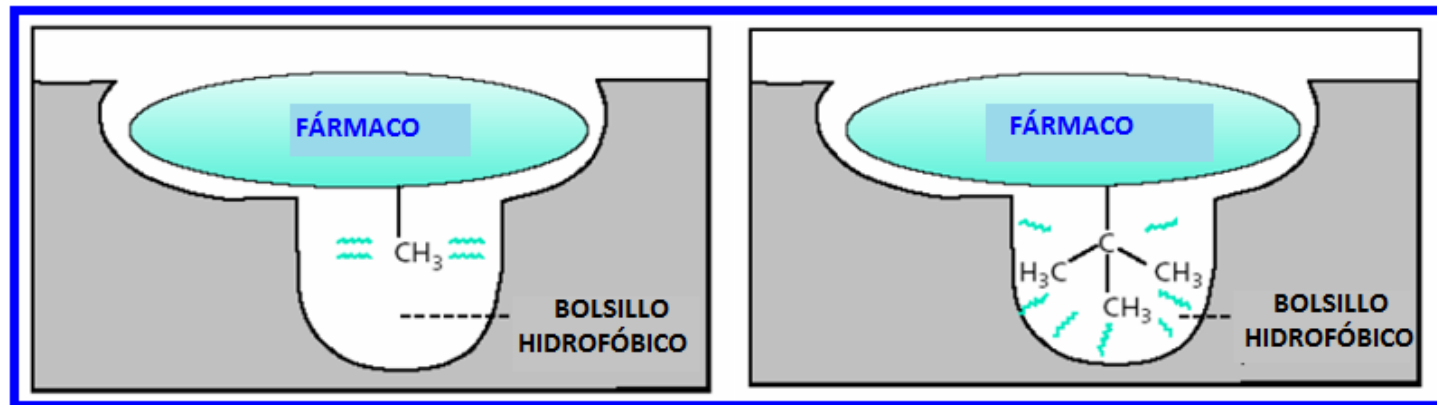




3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACES POR FUERZAS DE VAN DER WALLS (o fuerzas hidrofóbicas)

- **Origen:** Interacciones débiles y no específicas que ocurren entre todas las moléculas, pero son particularmente relevantes para las **cadena hidrocarbonadas (apolares)**.
- **Fortaleza:** Son las **más débiles** de las interacciones intermoleculares (**~ 1 Kcal/mol** por interacción individual).
- **Dependencia de la Distancia:** Su fuerza **decae muy rápidamente** con la distancia. Son efectivas solo cuando las moléculas (fármaco y receptor) están en **contacto muy cercano**.
- **Importancia Acumulativa:** Aunque débiles individualmente, la **suma** de muchas interacciones de Van der Waals a lo largo de grandes superficies apolares (moléculas con muchos carbonos) puede contribuir **significativamente** a la energía total de unión fármaco-receptor.





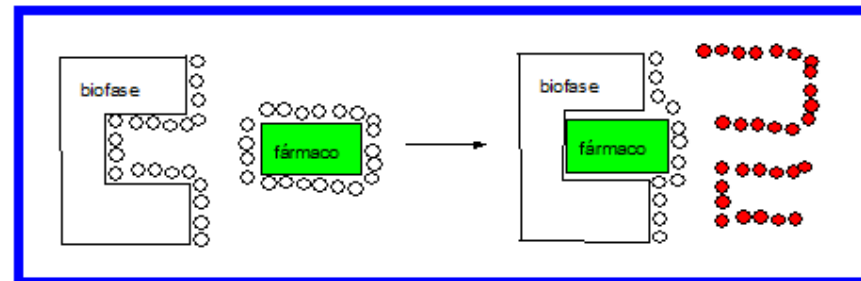
3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

ENLACE HIDROFÓBICO

- Contexto:** Ocurre en medios acuosos (como los sistemas biológicos).
- Naturaleza:** No es un enlace nuevo, sino un refuerzo de las Fuerzas de Van der Waals entre partes lipófilas (hidrofóbicas) de las moléculas.

- Mecanismo (Impulsado por la Entropía):**

1. Moléculas de agua alrededor de superficies lipófilas están muy ordenadas (baja entropía).
2. Cuando dos superficies lipófilas se acercan en agua, desplazan estas moléculas de agua ordenadas.
3. Las moléculas de agua liberadas pasan al seno del disolvente, volviéndose más desordenadas (aumento de la entropía del sistema).
4. Este aumento de entropía es termodinámicamente favorable y "empuja" a las partes lipófilas a unirse, maximizando las interacciones de Van der Waals entre ellas.



- Importancia Biológica Fundamental:**

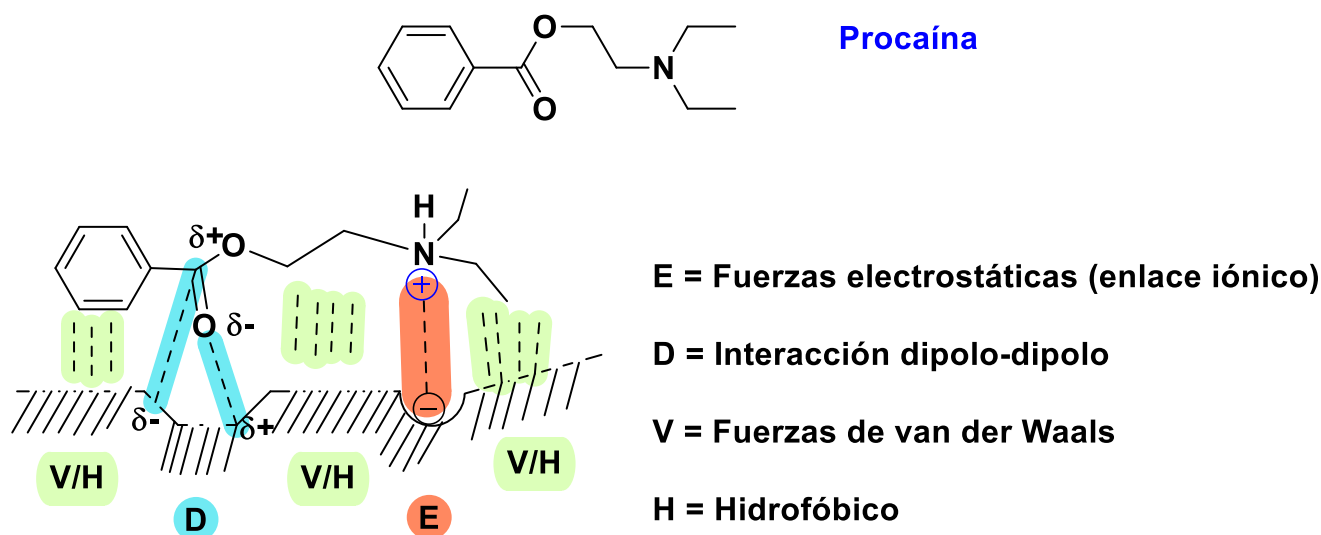
1. Ayuda a mantener la conformación tridimensional de muchas proteínas (plegamiento proteico).
2. Esencial para la estabilización de las membranas lipídicas.



3.- TIPOS DE ENLACES ENTRE EL FÁRMACO Y EL RECEPTOR

EJEMPLO: PROCAINA

INTERACCIONES QUÍMICAS ENTRE LA PROCAÍNA Y EL CENTRO ACTIVO DE SU RECEPTOR



• **Afinidad Global (Fuerza de Unión F-R):**

- Resulta de la **suma** de todas las interacciones débiles (iónicas, puentes de hidrógeno, dipolo-dipolo, Van der Waals, hidrofóbicas) entre el fármaco y su diana.

• **Importancia de Cada Interacción:**

- La **eliminación** o alteración de *cualquier* punto de interacción (sitio de unión) **debilita** la afinidad global del complejo F-R.

• **Relación Unión-Potencia:**

La **capacidad del fármaco para unirse a su diana** (su afinidad) es un factor determinante clave de su **potencia** farmacológica. (Mayor afinidad generalmente implica mayor potencia).