

FARMACODINAMIA

- Estudia los mecanismos de acción de los fármacos y los efectos bioquímicos-fisiológicos que desarrollan los fármacos

Los efectos de casi todos los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo

El mecanismo de acción de los fármacos se analiza a nivel molecular y la FARMACODINAMIA estudia como una molécula de un fármaco o sus metabolitos interactúan con otras moléculas originando una respuesta (acción farmacológica).

Farmacología- Mabel Valseca

FARMACODINAMIA: MECANISMO DE ACCIÓN

RECEPTOR FARMACOLÓGICO

Mecanismos de acción no mediados por receptores:

- Interacciones con enzimas
- Efectos osmóticos
- Radioisótopos
- Quelación
- Efectos indirectos

Farmacología- Mabel Valseca

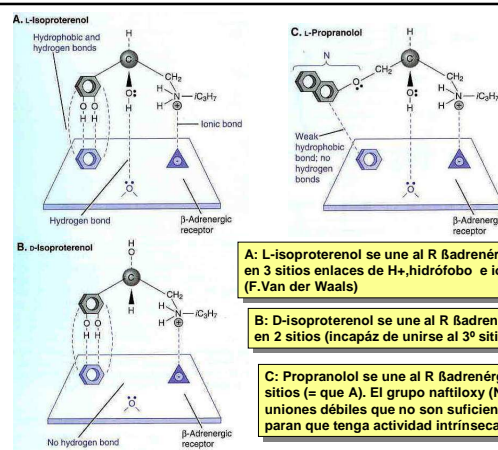
Receptor farmacológico:

Molécula, generalmente proteica, ubicada en la célula, estructuralmente específica para un autoide o un fármaco cuya estructura química sea similar al mismo.

Fármaco → luego de absorción → distribución → espacio intersticial → afinidad → moléculas receptoras → complejo FARMACO-RECEPTOR

Uniones químicas generalmente lábiles y reversibles: fuerzas de Van der Waals, puentes H+, interacciones hidrófobas (raro: uniones covalentes)

Farmacología- Mabel Valseca



Receptor farmacológico: localización

- Membrana celular o en la superficie
- Intracelular: intracitoplasmático, intranuclear, mitocondrial (esteroides, tiroxina, vitamina A)

Receptor de membrana:

- Asociados a canales iónicos: GABA, Benzodiacepinas
- Asociados a Proteína G: beta 1, beta 2, montelukast, misoprostol
- Con actividad enzimática intrínseca: guanilatociclasa, tirosinkinasa: insulina, interleukinas.
- Asociados a tirosinkinasa, pero sin actividad catalítica intrínseca: eritropoyetina, vitamina D, interleukinas, interferones (el receptor al ser activado interactúa con tirosinkinasa y se fosforila)

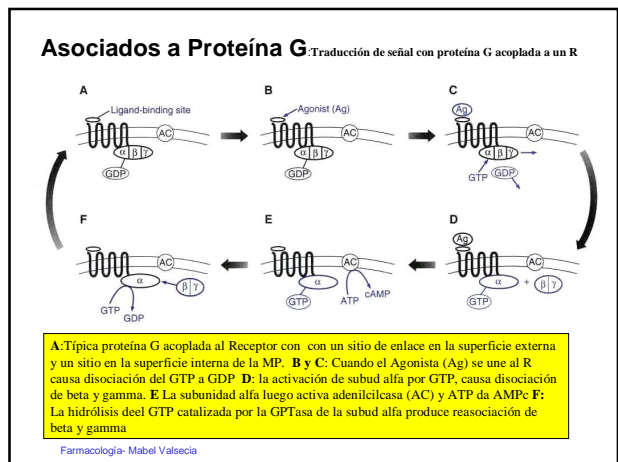
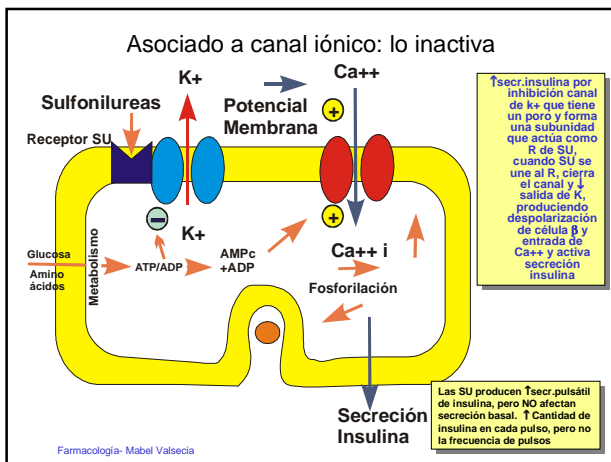
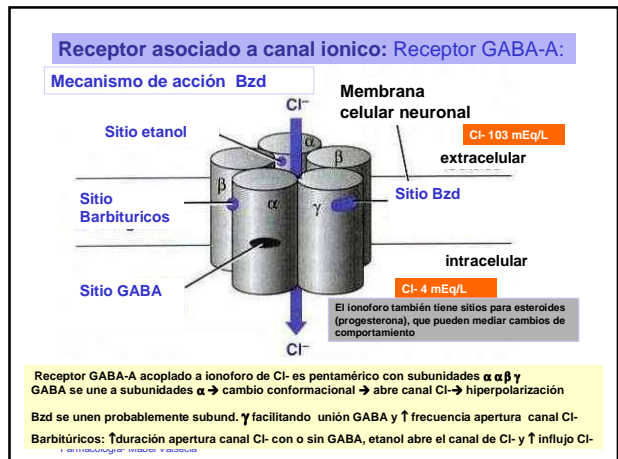
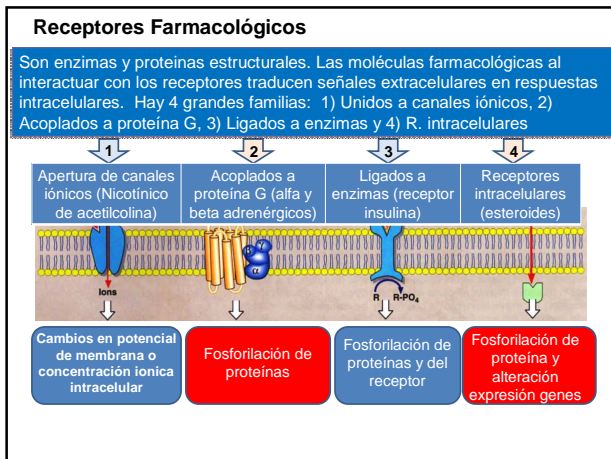
Farmacología- Mabel Valseca

Receptor farmacológico:

- La mayoría son receptores de ligandos endógenos aunque las posibilidades de unión de los fármacos con otras moléculas del organismo son infinitas:

- Canales iónicos (de membrana o intracelulares)
- Proteínas bombas de transporte activo de iones (ATPasa)
- Enzimas intra y extracelulares

Farmacología- Mabel Valseca



Receptores asociados a Proteína G: beta adrenérgico

no \rightarrow dimerización del R p/ transducir la señal.

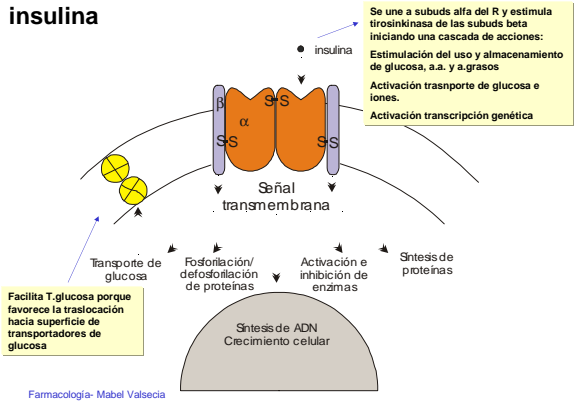
En presencia de ligando realiza un cambio esteérico \rightarrow afecta la configuración del dominio citoplasmático \rightarrow activa proteína G \rightarrow activa adenilciclasa \rightarrow ATP en 3'5' AMP cíclico \rightarrow proteínquinas \rightarrow fosforilaciones

Farmacología- Mabel Valsecía

- ### Receptores asociados a Proteína G
- Muscarínicos
 - Catecolaminas (todas)
 - Histamina y 5HT (-5HT3 es un canal)
 - Eicosanoides
 - GABA-A
 - Glutamato
 - Canabinoides
 - Opiodes
- Facilita unión a efectores como adenilciclasa, fosfolipasas, canales iónicos
- Gs= activa adenilciclasa
Gi= inhibe adenilciclasa
Golf= activa adenilciclasa en neuronas olfatorias
Gq= Activa fosfolipasa C
Gt= (transductina) activa GMP-fosfodiesterasa en conos y bastones
G0= activa canales iónicos
- Farmacología- Mabel Valsecía

Con actividad enzimática intrínseca: insulina

insulina



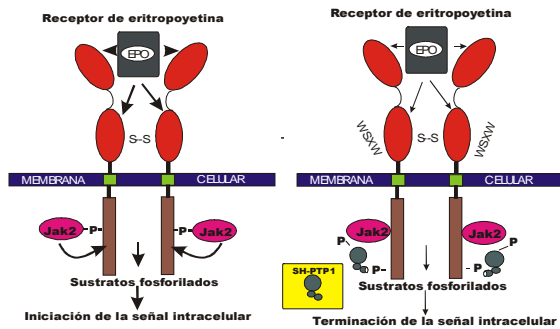
Receptor de insulina

- interacción insulina_subunidades alfa → desplazamiento lateral de los R, y **agregación**, indispensable p/acción de insulina.
- **INTERNALIZACIÓN** o **endocitosis** que ocurre en lugares especiales llamados "hoyos recubiertos" (coated pits).
- Endocitosis**: similar a pinocitosis, la invaginación de la membrana sólo tiene lugar cuando el **ligando**, se une al receptor. Una vez formada la **vesícula endocítica** está se une a otras vesículas para formar una estructura mayor llamada **endosoma**.
- En el **endosoma** se separa el ligando del R: Los receptores son devueltos a la membrana, el ligando se fusiona con un lisosoma siendo degradado enzimáticamente. (la insulina desencadena su acción y es degradada por proteólisis, el R, libre de insulina, es devuelto a la membrana celular).
- R de insulina, sintetizado en RE, organizado en A. Golgi y por mecanismos similares a proteínas celulares, se desplazan y ubican en la membrana celular.

Farmacología- Mabel Valsecía

Asociados a tirosinasa: receptor Eritropoyetina

sin actividad catalítica intrínseca, interactúa con tirosinasa y se fosforila)



Receptores asociados a tirosinasa:

La secuencia de eventos es la siguiente:

- Los ligandos se unen al dominio extracelular del R
- activación del dominio tirosin-kinasa en la otra punta del receptor que se encuentra en el lado citoplasmático.
- tirosin-kinasa activada → fosforila proteínas citoplasmáticas → proteínas activadas →
- señales al núcleo que dan como resultado síntesis proteica

Farmacología- Mabel Valsecía

Receptor Eritropoyetina

Forma parte de la superfamilia de **receptores para citoquinas**: para IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, CSF-GM, CSF-G, LIF (Leukemia Inhibitory Factor), GH (somatotrofina), Prolactina, y otros.

507 aa c/ 3 dominios: extracelular, transmembrana, citoplasmático

tiene 4 cisteínas y un "motif" triptofan-serina-X-triptofan-serina (WSXWS), X es un aminoácido cualquiera, en el dominio exoplasmático.

Ep, se une en el dominio extracelular a 2 moléculas R (dímero) → interacciones proteína-proteína en el dominio transmembrana → estimula protein-kinasas en la región citoplasmática del receptor → fosforilación de ambos receptores y → tirosin-fosforilaciones de proteínas celulares .. también → protein-kinasa C nuclear, en los progenitores eritroides.

Fosforilación del receptor de Ep → fosforilaciones de proteínas de membrana o citoplasmáticas, el resto no bien conocido...?

Farmacología- Mabel Valsecía

Interacción fármaco- receptor

- Afinidad**: capacidad de unión o fijación del fármaco al receptor
- Eficacia o actividad intrínseca**: capacidad para producir la acción fisis-farmacológica después de unión del fármaco

Fármaco agonista: posee afinidad y eficacia.

Antagonista: tiene afinidad pero no eficacia.

Agonista parcial: afinidad y cierta eficacia.

Agonista-antagonista: dos fármacos tienen afinidad y eficacia, pero uno de ellos tiene mayor afinidad, ocupa el receptor, tiene eficacia (es agonista) pero bloquea la acción del segundo fármaco (es antagonista).

Agonista inverso: Tiene afinidad y eficacia, pero el efecto que produce es inverso al del agonista.

Farmacología- Mabel Valsecía

Regulación de receptores

Autoregulación:

Internalización – degradación- reciclado (ej fosforilación receptor beta adrenérgico, receptor insulina)

En ascenso (up regulation) ↑ del N° de R disponibles, ↑ de síntesis de receptores o ↑ de afinidad por los agonistas (bloqueadores beta)

En descenso (down regulation) modula la respuesta celular ante la sobre estimulación o sobreocupación (estimulantes beta2, busserelín, goserelin...)

Farmacología- Mabel Valsecía

Otros mecanismos de Acción no mediados por receptores

1) Efectos sobre enzimas: Inhibición enzimática

Acetilcolinesterasa: inhibición reversible por **neostigmina**, fisostigmina → efectos parasimpaticomiméticos, inhibición irreversible por los organofosforados → intoxicación

Transpeptidasa bacteriana: inhibida por penicilinas y las cefalosporinas → interfiere la síntesis pared bacteriana

Ciclooxigenasa: inhibida por AINEs, efecto analgésico, antipirético, antiinflamatorio

Farmacología- Mabel Valsecía

Otros mecanismos de Acción no mediados por receptores

2) Dependientes de las propiedades Físico-Químicas no específicas del fármaco:

-Propiedades osmóticas: Manitol: Diurético osmótico, expansor plasmático

-Radioisótopos y material radiopaco

-Agentes quelantes: fuertes uniones con cationes metálicos.
ej: BAL o dimercaprol se une al mercurio o al plomo → quelación

-Efectos de tipo Indirecto: Tiramina, Efedrina, Amfetamina:
→ desplazamiento del pool móvil de catecolaminas, del axoplasma al espacio intersináptico

Farmacología- Mabel Valsecía