



# UDS

## Mi Universidad

*Alejandro García García*

*Farmacodinamia*

*Segundo Parcial*

*Farmacología I*

*Dr. Alan de Jesús Morales Domínguez*

*Lic. Medicina Humana*

*Tercer Semestre*

*Comitán de Domínguez Chiapas ha 05 de Abril de 2025*

- Agonistas: Se unen al receptor y activan una respuesta.
- Agonistas totales → Activan completamente el receptor.
- Agonistas parciales → Activan el receptor, pero con una respuesta menor.

- Antagonistas: Se unen al receptor pero bloquean la acción del agonista.
- Competitivos → Compiten con el agonista por el mismo sitio de unión.
- No competitivos → Se unen a un sitio diferente e impiden la activación.

Son esenciales para la transducción de señales y la acción de muchos fármacos.

- Características de los GPCRs
- Son receptores transmembrana con siete hélices alfa que atraviesan la membrana celular.
  - Se activan por ligandos como neurotransmisores, hormonas y fármacos.
  - Acoplan su señal a una proteína G heterotrimérica (subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ).
  - Regulan funciones clave como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la visión y la respuesta inmune.

- Mecanismo de Acción
1. Un ligando (fármaco, hormona, neurotransmisor) se une al receptor GPCR.
  2. Esto induce un cambio conformacional, activando la proteína G.
  3. La subunidad  $\alpha$  intercambia GDP por GTP y se disocia de  $\beta\gamma$ .
  4. La subunidad  $\alpha$  o  $\beta\gamma$  activan efectores como:
    - Adenilato ciclasa → Aumenta o disminuye AMPc.
    - Fosfolipasa C → Genera  $IP_3$  y DAG, aumentando el  $Ca^{2+}$  intracelular.

- Actúan como receptores para diversas sustancias endógenas y fármacos.

- Se clasifican en cinco tipos:
  1. receptor guanilato ciclasa
  2. receptor tirosina cinasa
  3. Receptor asociado a tirosina cinasa
  4. receptor tirosina fosfatasa
  5. Receptor serina/treonina cinasa.

**Guanilato ciclasa:** receptor guanilato ciclasa, es la diana del péptido natriurético auricular (PNA) y péptidos afines, y consta de una sola proteína transmembrana

**1. Receptores del PNA (péptido natriurético auricular):**

- Al unirse a su receptor, activa directamente la guanilato ciclasa.
- Esto aumenta los niveles de GMPC (guanosin monofosfato cíclico) intracelular.
- El GMPC, como el AMPc, activa cinasas específicas dependientes de GMPC, que desencadenan respuestas celulares.

**2. Receptores tirosina cinasa:**

- Son receptores transmembrana con actividad enzimática tirosina cinasa en su dominio intracelular.
- Ligandos importantes: insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso (NGF).
- La unión del ligando provoca:
  - Fosforilación de residuos de tirosina del receptor.
  - Dimerización de los receptores.
  - Fosforilación de otras proteínas intracelulares, activando cascadas de señalización.

**3. Otros receptores enzimáticos de membrana:**

- Funcionan de forma similar a los tirosina cinasa, pero con diferentes ligandos y sustratos.

- **Eficacia (o actividad intrínseca):** Es la capacidad de un fármaco para activar un receptor y producir una respuesta celular.
  - La eficacia está relacionada con la afinidad, pero no son lo mismo.

**Tipos de fármacos según afinidad y eficacia:**

- Agonistas:
  - Tienen afinidad (se unen al receptor).
  - Tienen eficacia (activan el receptor y generan respuesta).
  - Ej: adrenalina en receptores adrenérgicos beta.
- Antagonistas:
  - Tienen afinidad (se unen al receptor).
  - No tienen eficacia (no lo activan, bloquean su acción).
  - Ej: propranolol en receptores adrenérgicos beta.

Se pueden evaluar diferentes dosis de un fármaco en un grupo de sujetos o en órganos, tejidos o células aislados

La relación existente entre la concentración de un fármaco en la localización del receptor y la magnitud de la respuesta se denomina relación dosis-respuesta.

**Respuesta escalonada (continua):**

- La respuesta varía en intensidad según la dosis.
- Se representa como una curva dosis-respuesta (generalmente sigmoidea).
- Permite evaluar:
  - Potencia (concentración necesaria para lograr un efecto dado).
  - Eficacia máxima del fármaco.

**Respuesta cuántica (todo o nada):**

- Se analiza si ocurre o no ocurre un efecto en una población.
  - Ejemplo: porcentaje de individuos que presentan alivio del dolor con cierta dosis.
  - Útil para determinar:
    - Dosis efectiva 50 (DE50): dosis que produce el efecto deseado en el 50% de los individuos.
    - Dosis letal 50 (DL50): dosis que causa la muerte en el 50% de los individuos (en estudios experimentales).

**Tipos de Fármacos Según su Acción en el Receptor**

**Receptores acoplados a proteínas G (GPCR)**

○ Receptores de membrana con actividad enzimática

○ Eficacia de los fármacos

○ Relación dosis y respuesta

**FARMACODINAMIA**

○ Estudia

- Los fármacos producen sus efectos farmacológicos.
- Comienza en la unión del fármaco al receptor, enzima u otro tipo de proteína diana.

○ Naturaleza de los receptores

- interactuar con moléculas celulares específicas llamadas receptores.

○ Tipos de receptores farmacológicos y clasificación

La familia más extensa es de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR).

Clasifican en función de su especificidad por el fármaco, su localización Y secuencia de aminoácidos

- Enzimas
- Proteínas transportadoras
- Proteínas Estructurales
- Canales iónicos
- Proteínas Acoplados con Proteínas G
- Proteínas con unión enzima
- Proteínas Intracelulares

○ Unión al receptor y afinidad

- Afinidad: Es la fuerza con la que un fármaco se une a su receptor.
- Especificidad: Se refiere a qué tan selectivo es un fármaco para un receptor específico.

○ Transducción de señales

Describe la vía que empieza por la unión del ligando y que origina cambios conformacionales en el receptor.

interacción del receptor con una molécula efectora y con otras moléculas que participan en una cascada de señalización llamadas segundos mensajeros.

○ Canales iónicos dependientes de ligando

- son una extensa clase de **proteínas de membrana**

- Comprtan subunidades similar, que se **ensamblan** formando estructuras **tetraméricas o pentaméricas**.

La **unión** del fármaco y los Cligando, alteran la **conductancia** de los iones a través de la proteína de canal.

- Ningún **Segundo mensajero** es **activado** por el **fármaco** en el canal iónico.

- sino que los **cambios** resultantes, regulan otras cascadas **enzimáticas de señalización**.

○ Receptores nucleares

**Tipo I – Receptores citoplasmáticos**

- Ligandos: Hormonas esteroideas
- Ej: Andrógenos, estrógenos, progesterona, glucocorticoides, mineralocorticoides
- Ubicación: En el citoplasma, unidos a proteínas de shock térmico (HSP)
- Mecanismo:
  1. El esteroide entra a la célula por difusión.
  2. Se une al receptor → HSP se disocia.
  3. El receptor dimeriza y entra al núcleo.
  4. Se une al ADN y activa la transcripción.

**Tipo II – Receptores nucleares**

- Ligandos: No esteroideos
- Ej: Hormona tiroidea, vitaminas A y D, retinoides
- Ubicación: Ya están dentro del núcleo.
- Mecanismo:
  1. El ligando entra al núcleo por los poros nucleares.
  2. Activa al receptor.
  3. El receptor se une al ADN y activa la transcripción.

- Los receptores pueden cambiar en:
- Densidad (cantidad por célula)
  - Afinidad por los ligandos

**Exposición a agonistas:**

- Desensibilización (taquifilaxia):
- Efecto a corto plazo por exposición repetida a agonistas.
- Se produce por fosforilación del receptor (residuos de serina/treonina en GPCR).
- Disminuye la eficacia del receptor (menos respuesta).
- Regulación a la baja:
  - Efecto a largo plazo.
  - El receptor es internalizado y se reduce su expresión en la membrana.
  - Resultado: Menor respuesta al fármaco con el tiempo.

**Tolerancia farmacológica:**

- Se produce cuando:
  - Una misma dosis pierde efecto.
  - Se necesitan dosis mayores para lograr el mismo efecto.
- Tipos:
  - Tolerancia farmacodinámica: Adaptación del receptor o tejido al fármaco.
  - Ej: Regulación a la baja.
  - Tolerancia farmacocinética: Aumento en la eliminación del fármaco.
  - Por aumento en enzimas metabolizadoras.

**Las enfermedades pueden alterar el número y la función de los receptores, afectando así su respuesta a los fármacos.**