

Quimio-Receptores y Mecanismos de Transmembrana

Carlos Javier Uribe Mutis ¹

Resumen

Las sustancias endógenas y exógenas actúan por interacción con estructuras biológicas, modificando de alguna forma su función. En este sentido, pueden afectar todo un sistema (acción inespecífica) o interactuar con una estructura específica (quimio-receptor) para generar cambios selectivos. La gran mayoría de los compuestos endógenos y exógenos actúan de ésta última forma, por lo cual, este artículo se refiere fundamentalmente a la interacción agonista-receptor. Para que se lleve a efecto dicha interacción debe haber una estrecha correlación químico estructural que posibilite la unión. Esta disposición de la sustancia a ligarse al quimio-receptor se denomina afinidad y, la capacidad posterior para producir cambios que se expresen en la acción y el efecto biológico, se denomina eficacia o actividad intrínseca .

Aquel compuesto, que con relación a un quimio-receptor posee afinidad y actividad intrínseca se le conoce como un agonista. Igualmente, aquellas sustancias que impiden la acción del agonista reciben el nombre de antagonistas, que pueden ser competitivos (actuando en el mismo receptor del agonista), no competitivos (actuando en receptores diferentes) y, agonistas parciales cuando poseen cierta eficacia, pero menor que la del agonista verdadero.

El estímulo generado por esta interacción agonista –receptor es transmitido al nivel intracelular mediante una serie de fenómenos transmembrana, actualmente muy bien conocidos, de los cuales los más relevantes son: Transferencia del agonista a través de la membrana celular e interacción con receptores intracelulares; interacción con

¹ M.Sc Coordinador del Area de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Medicina; Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB).

Correspondencia: Dr Uribe, Area de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga. A.A. 1642.

un receptor de membrana acoplado a un sistema enzimático (usualmente una proteincinasa); unión con un receptor de membrana acoplado a un canal iónico; enlace a receptores de membrana acoplados a una proteína reguladora (proteína G), que activa una enzima efectora de membrana, y como consecuencia, genera la producción de un segundo mensajero que actuando sobre una proteincinasa evidencia modificaciones al nivel de efectores.

El conocimiento cada vez más íntimo de la acción de los agonistas ha hecho posible descifrar la causa de algunas patologías frecuentes y diseñar nuevos fármacos, usualmente más eficaces y selectivos que los medicamentos tradicionales.

PALABRAS CLAVE

Quimio-receptor, agonista, antagonista, afinidad, eficacia, mecanismo de transmembrana, proteína G, segundo mensajero.

INTRODUCCION

Nuestras sustancias endógenas al ser liberadas interactúan con estructuras biológicas, modificando de alguna forma su función. En este sentido, pueden actuar de manera inespecífica afectando todo un sistema o interactuando con una estructura específica (quimio-receptor), produciendo cambios biológicos selectivos.

Las sustancias que actúan de forma inespecífica alteran el medio ambiente fisicoquímico de ciertas estructuras biológicas por cualquiera de las siguientes formas: Ejerciendo sus propiedades osmóticas, actuando como ácido o base, formando barreras físicas comportándose como oxidante o reductor, actuando como surfactantes, actuando como quelantes de metales, interactuando con lípidos o proteínas de las membranas biológicas, etc.¹

Sin embargo, la gran mayoría lo hacen interactuando con quimio-receptores celulares. Por este motivo, trataremos la interacción sustancia endógena quimio-receptor como el mecanismo de acción biológica más importante

NATURALEZA DEL QUIMIO-RECEPTOR

El quimio-receptor es el elemento biológico con el cual la sustancia liberada interactúa, de un modo relativamente selectivo, para provocar una determinada respuesta biológica. Si no se produce respuesta alguna, el sitio de unión no es un receptor y se denomina simplemente como un ACEPTOR ó "receptor silencioso" para dicha sustancia²

Estos quimio-receptores están presentes en el organismo para interactuar con las sustancias endógenas biológicamente activas, las cuales median los procesos biológicos del individuo. Las sustancias exógenas que ingresan al organismo (por ej. los fármacos), eventualmente interactúan con dichos receptores y evidencian efectos similares a los esperados con las sustancias endógenas.²

LOCALIZACION DE LOS QUIMIO-RECEPTORES

Se concibe como una pequeña región de una macromolécula (generalmente de naturaleza proteica), presente en la membrana celular, en una enzima fácilmente aislable o en un elemento intracelular específico^{1,2}

Los quimio-receptores de membrana se pueden encontrar embebidos en ella o sobresaliendo por uno o ambos lados de dicha membrana. En algunos casos, la molécula que conforma este receptor de membrana está compuesto de varias subunidades, y la unión entre ellas permite la conformación de canales, a través de los cuales puede ocurrir el movimiento de ciertos iones. El ejemplo más característico lo constituye el modelo de receptor nicotínico para la acetilcolina.^{2,3}

En otras circunstancias, los receptores son los sitios activos de algunas enzimas, o pueden estar asociados, en ciertas ocasiones, con los sitios alostéricos de determinadas enzimas. Un ejemplo ilustrativo corresponde a la acción de la insulina sobre sus quimio-receptores.³

Otras sustancias cruzan la membrana celular y actúan sobre quimio-receptores intracelulares. Su activación por agonistas específicos (que incluye: glucocorticoides, mineralocorticoides, esteroides sexuales, vitamina D y hormona tiroidea) estimula la transcripción de genes en el núcleo, al unirse a secuencias específicas del DNA cerca del gen cuya expresión será regulada.³

El quimio-receptor para glucocorticoides está ubicado en el citoplasma hasta que se une con el agonista y el complejo así formado se desplaza hacia el interior del núcleo donde produce su acción. Los quimio-receptores para estrógenos y hormonas tiroideas están ubicados directamente en el núcleo de la célula.

LIGANDOS, AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

Aquella sustancia endógena o exógena que se liga al receptor y no genera ningún tipo de respuesta, simplemente recibe el nombre de LIGANDO. De la misma forma, cualquier sustancia que al interactuar con el receptor esté en condiciones de generar acciones y efectos biológicos, recibe la designación de AGONISTA.

Con base en lo anterior, un agonista debe poseer la capacidad para unirse al receptor (AFINIDAD), y como consecuencia de esta unión, producir cambios conformacionales en el receptor que lleven a la generación de la acción y el efecto biológico (ACTIVIDAD INTRINSECA). En otras palabras, la condición para que un compuesto sea considerado un agonista sobre cierto receptor biológico es que posea afinidad y actividad intrínseca (o eficacia) sobre él. La figura 1A pretende esquematizar esta característica^{2,4}.

Por el contrario, aquél compuesto endógeno o exógeno, que impide la acción del agonista, se denomina ANTAGONISTA. Dependiendo de la forma como impiden la acción del agonista, los antagonistas se pueden clasificar en: antagonista competitivo, antagonista no-competitivo y agonista parcial.

El antagonista competitivo se combina con el mismo receptor que el agonista, pero a diferencia de este último, no provoca respuesta. De esta forma, impide la acción del agonista y compite por el lugar de fijación sobre el receptor. Sin embargo, este antagonismo se puede remontar al aumentar la concentración del agonista en la biofase (espacio físico que conforma los alrededores del receptor), lo cual equivale a una disminución aparente de la afinidad del agonista. En conclusión, el antagonista competitivo reduce la afinidad aparente del agonista pero no modifica su actividad intrínseca (Figura 1B)^{4,5,6}.

Los agonistas parciales son compuestos con afinidad por el receptor, pero con una menor eficacia que el agonista. Bajo esta consideración, un agonista parcial con alta afinidad puede inhibir competitivamente la acción del agonista verdadero. Sin embargo, dependiendo de la concentración en la biofase, esta sustancia puede actuar como agonista o antagonista (Figura 1D). Como en el caso anterior, el antagonismo de este compuesto se puede superar con la elevación de la concentración^{5,6,7}.

El antagonista no-competitivo (ó alostérico), no actúa en el receptor del agonista R_A sino en otro receptor (R_B) íntimamente relacionado con él y necesario para que el agonista pueda desencadenar su efecto (Figura 1C). Este tipo de antagonismo no se puede revertir al aumentar la concentración del agonista; por consiguiente, el antagonista no-competitivo da lugar a una disminución progresiva del efecto máximo, sin modificar la afinidad del agonista por el receptor^{6,7}.

La identificación de estas dos funciones del receptor: la fijación del ligando (afinidad) y la generación de respuestas (actividad intrínseca), ha permitido postular la existencia de dominios funcionales dentro de cada receptor: un dominio de fijación al ligando y un dominio efector. Estas afirmaciones han sido comprobadas con la elucidación de la estructura de algunos receptores bien caracterizados molecularmente, que permite la identificación de es-

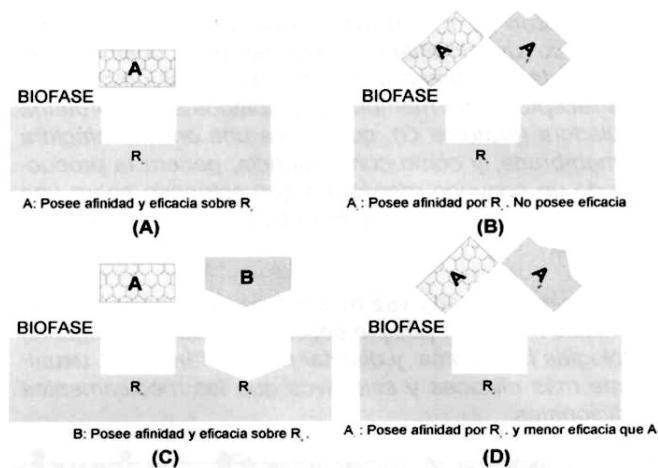


Figura 1. Sustancias que intervienen en la interacción Agonista-receptor: A: Agonista; A1: Antagonista competitivo; A2: Agonista parcial; B: Antagonista no competitivo

tos dominios especializados dentro de la secuencia de aminoácidos o de la estructura tridimensional de la proteína^{8,9}.

MECANISMOS GENERALES DE TRADUCCION DE LA ACTIVACION DEL RECEPTOR: FENOMENOS DE TRANSMEMBRANA

Hasta aquí se ha considerado la interacción con el receptor. Para un conocimiento más integrador y prospectivo, también se deben comprender los mecanismos moleculares por los cuales el agonista genera la respuesta celular. La investigación, durante esta última década, ha clarificado con detalle los procesos moleculares que transforman las señales extracelulares en mensajes intracelulares que controlan la función celular. En este sentido, a continuación se describen los mecanismos de traducción de la información química a través de la membrana plasmática, y su expresión en acciones intracelulares mediante la formación de segundos mensajeros citoplasmáticos u otros procesos.^{10,11}

Se conocen cuatro mecanismos básicos de señalización de transmembrana. Cada uno emplea una estrategia diferente para separar la barrera interpuesta por la doble capa de lípidos de la membrana plasmática. Estas estrategias son (Figura 2):

A. Participación de un agonista liposoluble que atraviesa la membrana y actúa sobre un receptor intracelular.

B. Intervención de una proteína receptora de transmembrana, cuya actividad enzimática intracelular es regulada de manera alostérica por un agonista que se fija en un sitio sobre el dominio extracelular de la proteína.

C. Presencia de receptores directamente acoplados a canales iónicos que pueden inducir la apertura o el cierre del canal por fijación de un agonista en dicho receptor.

D. Empleo de una proteína receptora de transmembrana para estimular a una proteína transductora de señal (proteína G) fijadora de GTP, que a su vez genera un mensajero secundario intracelular.

Acción sobre receptores intracelulares

Varios agonistas hormonales (corticoides, esteroides sexuales, hormonas tiroideas) se solubilizan en los lípidos de la membrana y actúan sobre receptores intracelulares. El complejo fármaco-receptor activado es traslocado al núcleo donde se combina con la cromatina. Allí modifica la velocidad de transcripción del ADN, dando lugar a la producción de RNAm que codifica específicamente para nuevas proteínas o un aumento de las ya existentes. De esta forma actúan los corticosteroides. Para otros agonistas, como los estrógenos y la hormona tiroidea, sus receptores están localizados directamente en el núcleo (Figura 2A)³.

Modificación enzimática

Algunas sustancias actúan directamente sobre sistemas enzimáticos, pueden hacerlo mediante modificación de actividades enzimáticas con localizaciones diversas, bien en la membrana celular o bien en el interior de la célula.

El efecto inhibitor puede ser de carácter competitivo (en el centro activo de la enzima), o de carácter no-competitivo (en sitios alostéricos de la enzima). La consecuencia de la inhibición enzimática, y por lo tanto el efecto del fármaco, dependerá del tipo de enzima y de su función

Otras sustancias modifican ciertas actividades enzimáticas de forma indirecta, mediante la unión a quimio-receptores de membrana que están ligados a la tirosincinasa (Figura 2B). Estos receptores median las acciones de la insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), ciertas linfoquinas y varias otras hormonas tróficas.¹²

De acuerdo con su localización en la membrana celular, la estructura básica de estos receptores incluye dominios definidos extra e intracelularmente. El dominio extracelular (fijador del ligando), está conectado a un dominio intracelular (catalítico de una proteincinasa) mediante una secuencia relativamente corta de residuos de aminoácidos hidrófobos que atraviesan la membrana. Estos dominios, que han sido expresados separadamente, presentan actividades independientes.^{13,14}

La estructura de los dominios, descritos anteriormente, varía para otros receptores que utilizan diferentes señales efectoras. En el receptor para el péptido natriurético auricular, el dominio intracelular no es la proteincinasa sino la guanilciclase que sintetiza el segundo mensajero GMP cíclico. Es posible que existan otras variaciones; por ejemplo, las moléculas de adherencia celular tienen un dominio catalítico de tirosina fosfatasa.^{13,15}

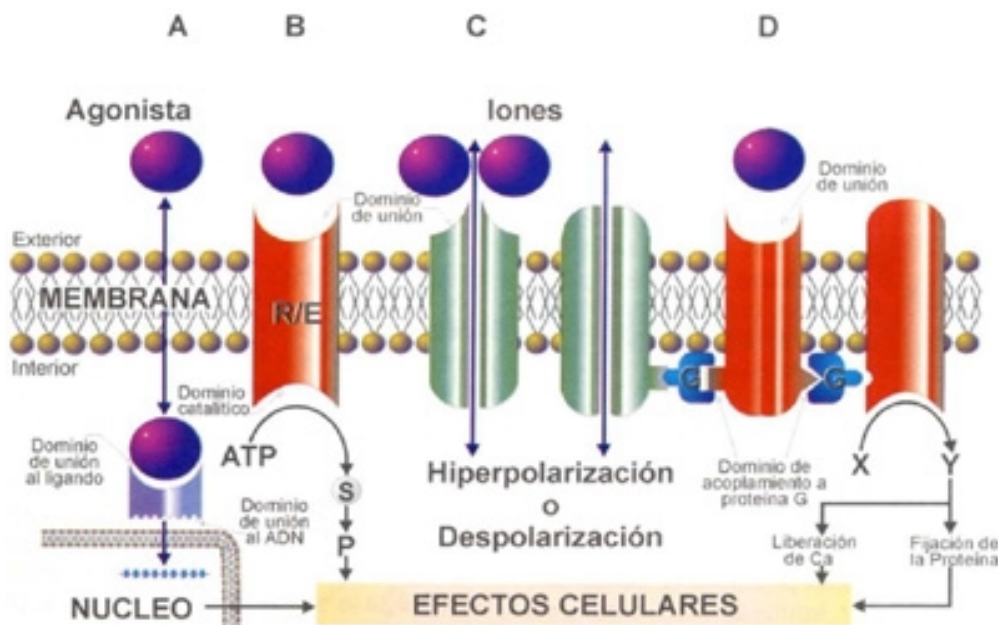


Figura 2. Mecanismos de transmembrana.

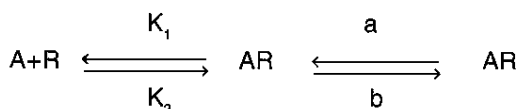
(Modificado de KATZUNG B.G.; Basic and Clinical Pharmacology; Fifth, Edition; Lange Medical Book; pp 18; 1992)

Acción sobre receptores acoplados a canales iónicos

Los quimio-receptores para varios neurotransmisores forman canales selectivos para iones en la membrana plasmática y transmiten sus señales por modificación del potencial de membrana o la composición iónica de la célula. Este grupo incluye los receptores colinérgico nicotínico, GABA, de glicina, glutamato y aspartato. Son proteínas con múltiples subunidades que separan la membrana plasmática para formar el canal. Aunque presentan cierta semejanza en la secuencia de aminoácidos, no tienen dominios estructurales fácilmente identificables¹⁶.

Este tipo de quimio-receptores designados como inotrópicos controla los eventos más rápidos del sistema nervioso. Allí, el neurotransmisor actúa como ligando de receptores de membrana postsináptica ubicados en nervio o placa neuromuscular. De esta forma, incrementa en forma transitoria su permeabilidad a determinados iones como sodio ó potasio y desencadena una red de sucesos internos que conlleva a cambios en el estado de polarización de la célula y generación de potenciales de acción (Figura 2C)¹⁷.

Los estudios realizados con diferentes agonistas de acción similar a la acetilcolina suelen confirmar que las conductancias del canal son muy similares, y las variaciones se presentan en la vida media del canal. A continuación, se plantea una expresión sencilla que da una explicación física de la eficacia de este tipo de respuesta farmacológica¹⁸.



La conformación R, que representa el estado abierto del canal iónico, se presume que es la misma para todos los agonistas, lo que explica que la conductancia del canal no varía. Desde el punto de vista cinético, la vida media del canal está determinada por la constante de velocidad de cierre, a, y varía de un fármaco a otro. En este sentido, un agonista de gran eficacia, que active una buena proporción de los receptores que ocupa, estará caracterizado por $b > a$, mientras que para un fármaco de baja eficacia $a > b$; y para un antagonista puro, $b = 0$.^{18,2}

Acción sobre receptores acoplados a proteínas G

Existe un buen número de receptores de membrana que regulan distintos efectores mediante un grupo de proteínas fijadoras de GTP denominadas proteínas G. De estos receptores merece destacar aquellos para aminas biógenas, eicosanoides y numerosas hormonas peptídicas.

Con el concurso de las proteínas intermediarias G, la activación de estos receptores modifica la actividad de diversas enzimas y canales iónicos de la membrana celular. Las diversas posibilidades de regulación que realizan las proteínas G, aparecen reflejadas en la figura 2-D, mientras que su mecanismo de acción se explica en los párrafos siguientes.

Características de estos receptores

Las proteínas G y los receptores ligados a ellas constituyen familias de proteínas homólogas. Estos receptores son moléculas hidrófobas que separan la membrana plasmática en siete segmentos alfa-helicoidales e interaccionan con las proteínas G en su región citoplasmática. El sitio para la fijación del ligando consiste en una cavidad formada dentro de este haz de hélices. Mediante el empleo de quimeras y de otras técnicas genéticas y bioquímicas, ha sido posible definir una región específica responsable de la regulación y selectividad entre las diferentes proteínas G.¹⁹

La porción intracelular involucra un dominio de unión a proteínas G y un dominio C terminal citoplasmático. Este dominio actúa como centro de fosforilación donde ciertas cinasas específicas catalizan el acoplamiento de grupos fosfatos, disminuye la interacción del receptor con la proteína G y de esta forma se comporta como un importante mecanismo de desensibilización inducido por agonistas.

Proteínas G reguladoras

Denominadas proteínas G por su interacción con los nucleótidos de guanina, GTP y GDP, comprenden una familia de cinco proteínas (designadas como Gs, Gi, Gq, Go y Gt), descritas con base en criterios funcionales y estructurales. Todas ellas poseen una estructura heterotrimérica, con tres subunidades designadas a, b, g y, en orden decreciente de su masa molecular²⁰.

Las subunidades b y g son hidrofóbicas y se asocian como un complejo bg con la superficie interna de la membrana. Los nucleótidos de guanina se unen a la subunidad a, portadora de la actividad enzimática, catalizando la conversión de GTP a GDP. La figura 3 esquematiza el papel funcional de la proteína G. El complejo dimérico bg sirve de anclaje de la proteína G a la membrana. El acoplamiento de la subunidad a a un receptor ocupado por un agonista permite el intercambio del GDP unido con el GTP intracelular; el complejo a-GTP se disocia entonces del receptor e interactúa con una proteína efectora (una enzima como la adenilciclase ó un canal iónico). La subunidad a cataliza la hidrólisis del GTP unido a GDP, después de lo cual la subunidad a se reúne con bg y se reanuda el proceso que permite la activación del efector^{20,17}.

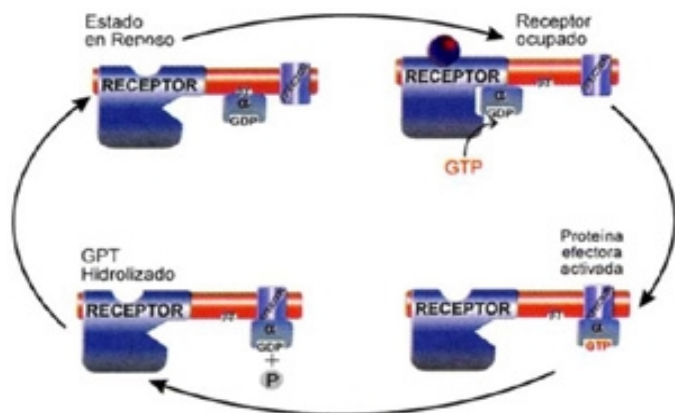


Figura 3 Funcionamiento de la proteína G.
 Fuente: RANG H. P., DALE M. M.; Pharmacology; Churchill Livingstone; Second Edition; pp 39; 1992

Cada tipo de proteínas G, interactúa con un diferente receptor y de esta forma se controlan distintos efectores. Por ejemplo dos variedades diferentes de proteínas G (Gs y Gi) producen, respectivamente, la estimulación o la inhibición de la adenilciclase (Figura 4)²¹.

La subunidad α presenta una considerable variabilidad, por ello se cree que participa en la heterogeneidad de las proteínas G, lo cual permite a diferentes receptores (activados por diversos agonistas) ejercer efectos opuestos sobre una proteína efectora^{20,17}.

Proteínas efectoras

El lugar de acción de las proteínas G es una proteína efectora ubicada en la membrana celular, activándola para propiciar una reacción catalizada (en el caso de que sea una enzima) ó para favorecer un intercambio de iones en el caso de un canal iónico.

La mayoría de los agonistas (primeros mensajeros) que actúan sobre receptores ligados a proteínas G, activan como proteínas efectoras a dos sistemas enzimáticos claves: la adenilciclase y la fosfolipasa C. Sin embargo, los receptores ligados a las proteínas G, también controlan:^{22, 23, 24}

- * La fosfolipasa A₂ (y por lo tanto la formación del ácido araquidónico y los eicosanoides).
- * La guanilciclase (que forma GMPc, el cual es similar al AMPc pero controla funciones diferentes).
- * Los canales iónicos (por ejemplo: los canales de potasio y calcio que afectan, por consiguiente, a la excitabilidad de la membrana, la liberación de transmisores, contractilidad, etc).

La tabla 1 relaciona varios agonistas (primeros mensajeros), la proteína G que interviene y la proteína efectora que es activada.

Segundos mensajeros

Como consecuencia de la activación de las proteínas efectoras, se estimula la formación de diferentes mensajeros intracelulares.

La estimulación de la adenilciclase, cataliza la formación de AMPc. Este segundo mensajero activa varias proteínas controladoras de la función celular mediante la fosforilación de enzimas, transportadores y otras proteínas.

La activación de la guanilciclase provoca la síntesis, como segundo mensajero del GMPc (similar al AMPc) que controla múltiples funciones como: Activación de canales iónicos (p. ej. los canales de potasio y calcio) que regulan

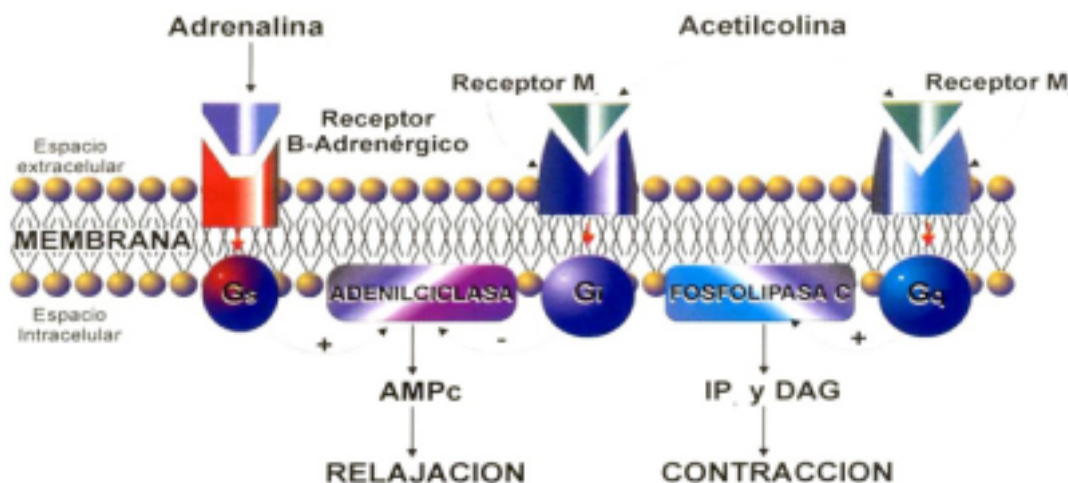


Figura 4 Control bidireccional del efector por Gs y Gi.
 Fuente: EGLÉN et al; TIPS; Vol 15; pp 118; 1994.

Figura 4 Control bidireccional del efector por Gs y Gi.
 Fuente: EGLÉN et al; TIPS; Vol 15; pp 118; 1994.

Tabla 1. Activación de efectores de membrana por acción de proteínas G.

| AGONISTA (Primer mensajero) | PROTEINA G | PROTEINA EFECTORA |
|-----------------------------|------------|--|
| Epinefrina, Glucagón | Gs | Adenilciclase |
| Hormona luteinizante | Gs | Adenilciclase |
| Hormona antidiurética | Gs | Adenilciclase |
| Acetilcolina | Gi | Canales de Potasio |
| Encefalinas, Endorfinas | Gi/Go | Canales de calcio y potasio, Adenilciclase |
| Angiotensina | Gq | Fosfolipasa C |
| Estímulo luminoso | Gt | GMPc, Fosfodiesterasa |

la excitabilidad de la membrana, la liberación de transmisores, la contractilidad muscular, etc.

A partir de fosfolípidos de membrana, la fosfolipasa C cataliza la formación de dos segundos mensajeros intracelulares, el trifosfato de inositol (IP_3) y el diacilglicerol. El trifosfato de inositol, IP_3 incrementa el calcio citosólico libre mediante la liberación del calcio de los depósitos intracelulares. Este incremento del calcio libre inicia varios eventos, como la contracción del músculo liso, el aumento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco, la secreción de glándulas exocrinas, la liberación de neurotransmisores y hormonas y la activación de algunos sistemas enzimáticos^{22,23}.

El diacilglicerol (DAG) afecta directamente la actividad de una proteincinasa unida a la membrana, la proteincinasa C (PKC), controlando la fosforilación de residuos de serina y treonina de varias proteínas intracelulares. Los efectos fisiológicos producidos por la activación de la proteincinasa C son múltiples y variados. Entre estos efectos se destacan los siguientes: la liberación de hormonas de diversas glándulas endocrinas, el aumento o disminución en la liberación de neurotransmisores, la modificación de la excitabilidad neuronal, contracción o relajación del músculo liso, la estimulación del transporte de iones por el epitelio, la disminución en la sensibilidad del receptor a los agonistas (desensibilización del receptor), la génesis de tumores y algunas de las respuestas inflamatorias^{24, 25}.

La estimulación de la fosfolipasa A2 propicia la formación, como segundos mensajeros, del ácido araquidónico, (A.A) y los eicosanoides.

La figura 5 integra todos los elementos que son activados por mediación de las proteínas G.

SIGNIFICADO CLINICO DE LOS AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LOS QUIMIO-RECEPTORES Y SUS MECANISMOS DE TRANSMEMBRANA

Los recientes hallazgos sobre la acción molecular de los fármacos han permitido el conocimiento más íntimo y preciso de muchas patologías cotidianas, y como consecuencia, la posibilidad de diseñar y obtener nuevos medicamentos que, con frecuencia, son más eficaces y selectivos que los anteriores.

Patologías relacionadas con alteración al nivel de receptores

Además de la variación individual con respecto a su respuesta frente a los fármacos, existen diversas patologías que han sido vinculadas con trastornos primarios en los receptores o en los sistemas de transmembrana receptor-efector. En la etiología de estos trastornos se han vinculado mecanismos genéticos, bioquímicos ó inmunológicos⁷.

Algunas de las anomalías más estudiadas están relacionadas con:

- **Alteración en la densidad de los receptores:** En cerebros obtenidos en la necropsia de pacientes que sufrían de esquizofrenia se ha encontrado consistentemente una elevación en la densidad de receptores dopaminérgicos
- **Aparición de receptores aberrantes como producto de oncogenes:** El producto del oncogen erbA es una forma alterada de un receptor para la hormona tiroidea, constitutivamente inactivo debido a la pérdida de su dominio fijador del ligando.

- **Internalización (u oclusión) de los receptores:** En ciertos tipos de diabetes insulino-resistente existe una reducción en el número de receptores de la superficie de la membrana celular, probablemente, por profundización o internalización de una buena cantidad de ellos.
- **Generación de anticuerpos contra el receptor:** En la miastenia gravis, la presencia de anticuerpos frente a los receptores nicotínicos de la placa motora es la responsable del cuadro clínico.
- **Anormalidad en los mecanismos de transmembrana:** La deficiencia heterocigota de Gs y la proteína G que activa la adenilciclase en todas las células. La enfermedad se denomina pseudohipoparatiroidismo tipo la.

Otras enfermedades han sido relacionadas con alteración al nivel de los receptores; por ejemplo, el asma, la fibrosis quística, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, etc.

Diseño y obtención de nuevos fármacos

La existencia de quimio-receptores múltiples para cada ligando endógeno genera numerosas oportunidades para

el desarrollo de medicamentos. Es así como, diferencias estructurales sutiles en los sitios de fijación de dos receptores para un mismo agonista, permiten la unión con ellos, de análogos químicos del agonista que posean afinidades específicas para cada receptor. Si las afinidades de cada agonista varían lo suficiente, es posible diseñar fármacos que actúen de manera selectiva, produciendo sus efectos a través de un solo receptor, pero no de múltiples receptores, como lo hacen la mayoría de los agonistas endógenos. Por otra parte, el conocimiento de la estructura del receptor endógeno permite crear nuevos fármacos que posean mejores cinéticas de interacción con el receptor, lo cual redundará en una mayor eficacia con relación a los agonistas endógenos y exógenos conocidos. En síntesis: los avances en el conocimiento de los quimio-receptores hace posible el advenimiento de nuevos medicamentos más eficaces, potentes y selectivos que la mayoría de los fármacos originales²⁶.

El desarrollo de nuevos medicamentos no está restringido solamente a sustancias que actúen sobre el receptor, sino, que actualmente se están diseñando fármacos que modifican selectivamente los procesos de señalización de transmembrana. Por ejemplo, se tiene en perspectiva agentes clínicamente eficaces que actúen selectivamente sobre proteínas G específicas, cinasas, fosfatasa o las enzimas que degradan los segundos mensajeros²⁶.

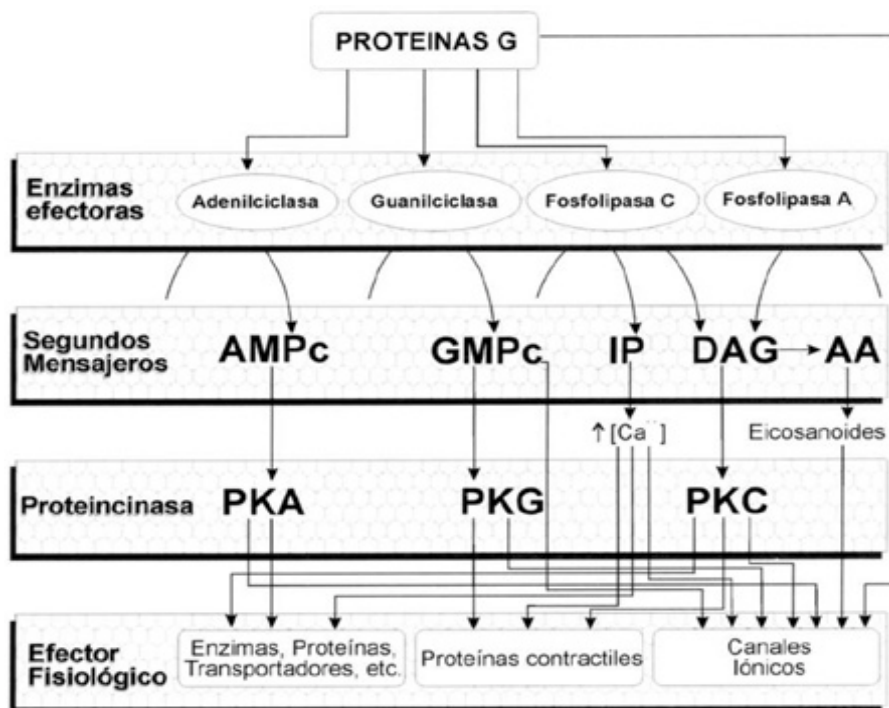


Figura 5. SISTEMAS EFECTORES CELULARES CONTROLADOS POR PROTEÍNAS G. Adaptado de: RANG H. P., DALE M. M.; Pharmacology; Churchill Livingstone; Second Edition; pp 47; 1992.

Con certeza, la medicina en general y la terapéutica en particular, serán las más beneficiadas con el surgimiento de estos nuevos compuestos que con respecto a los anteriores serán¹ más selectivos, eficaces, y potentes; y por ello, cada vez menos tóxicos y mejor tolerados.

SUMMARY

Endogenous and exogenous substances act by interacting with biological structures, modifying in some way their function. In these terms they can affect a complete system (non-specific action) or interact with a specific structure (chemoreceptor) to generate selective changes. Most of the endogenous and exogenous compounds act in this last mentioned way; for this reason this article refers basically to the agonist-receptor interaction.

To carry out this interaction there must be a strong chemical-structural correlation which makes this junction possible. This disposition of a substance for ligating to a chemoreceptor is called affinity and the posterior capacity to produce changes that express an action and a biological effect is called efficacy or intrinsic activity. Any compound that in relation to a chemoreceptor has affinity and intrinsic activity is known as an agonist.

Those substances that block the action of the agonist are called antagonists; they can be competitive (those that perform their function on the same receptor of the agonist), uncompetitive antagonist (those that perform their function on different receptors) and partial agonists if they have some efficacy but this is lower than the one of the proper agonist.

The stimulation that is generated because of this agonist-receptor interaction is transmitted to the intracellular level by a series of transmembrane signalling actually very well known and identified.

Some of the most relevant processes are:

-Transference of the agonist through the cell membrane and its interaction with intracellular receptors.

-Interaction with a cell surface receptor associated to an enzymatic system (usually a Protein-Kinase).

-Linkage with a cell surface receptor associated to an ionic channel.

-Linkage with cell surface receptors associated to a regulator protein (G protein) which activates a membrane effector enzyme and as a result generates the production of a second messenger that acts on a protein-kinase and makes evident the modifications at the level of receptors.

The intimate knowledge of the agonists activity has made possible to decipher the cause of some of the most common pathologies, and this has also helped to design more efficient and selective new drugs.

KEY WORDS: Chemoreceptor, Agonist, Antagonist, Affinity, Efficacy, Transmembrane mechanism, G protein, Second Messenger.

BIBLIOGRAFIA

- Kalant H.; Specificity of Drug Action; in Kalant & Roschlau: Principles of Medical Pharmacology; Fifth Edition. B. C. DECKER, Toronto. 1989; pág 100-108.
- Rang H.P., Dale M. M.; Modo de Acción de los Fármacos: Principios Generales; en Rang & Dale: Farmacología; (Churchill Livingstone). 1992; pág 3-23.
- Evans R.M; The Steroid and Thiroid Hormone Receptor Superfamily; Science 1988; 240: 889-895.
- Ross E. M.; Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effects; in Goodman & Gillman 's: The Pharmacological Basis of Therapeutics; Ninth Edition; The Mc Graw Hill Book. 1996; pág 29-41.
- Seeman P.; Drug Receptors; in Kalant & Roschlau: Principles of Medical Pharmacology; Fifth Editions; (B.C. Decker, Toronto). 1989; pág 84-99.
- Ariens E.J; Receptors: From Fiction to Fact; Trends in Pharmacological Science 1979; 1: 11-15.
- Bourne H. R., Roberts J. M.; Drug Receptors & Pharmacodynamics; in Katzung B. G: Basic and Clinical Pharmacology; Sixth Edition; A Lange Medical Book. 1995; pág 9-32.
- Ariens E.J., Beld A. J.; The Receptor Concept in Evolution; Biochemical Pharmacology 1977; 26:913-918.
- Kenakin T.P, Bond R.A., Bonner T. I; Definition of Pharmacological Receptors; Pharmacological Reviews 1992; 44: 351-362.
- Lefkowitz R.J., Caron M.G., Stiles G.L.; Mechanisms of Membrane Receptor Regulation; The New England Journal of Medicine 1984; 310: 1570-1578.
- Michell R. H.; How Do Receptors at the Cell Surface Send Signals to the Cell Interior; British Medical Journal; 1 987; 295: 1320-1323.
- Hollenberg M.D.; Tyrosine Kinase Pathways and The Regulation of Smooth Muscle Contractility; Trends in Pharmacological Science 1994; 15: 108-112.
- Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT . Signally by Receptor Tyrosine Kinase. Annual Review of Biochemistry 1993; 62: 453-481.
- Hanks S.K., Quinn A.M. , Hunter T; The Protein Kinase Family: Conserved Features and Deduced Phylogeny of the Catalytic Domains; Science 1988; 241: 42-52.
- Waterfield M.D.; Epidermal Growth Factor and Related Molecules; Lancet 1989; 1: 1243-1246.
- Ackerman M.J., Clapham D.E.; Ion Channels: Basic Science and Clinical Disease; The New England Journal of Medicine 1997; 334:1575-1686.
- Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M.; Modulación de la Transmisión Sináptica: Sistemas de Segundos Mensajeros; en Neurociencia y Conducta; Prentice-Hall International. 1997; pág 261-287.
- Changeux J.P, Giraudat J., Dennis M.; The Nicotinic Acetylcholine Receptor: Molecular Architecture of a Ligand-regulated Ion channel; Trends in Pharmacological Science 1987; 8: 459-465.
- Birnbaumer L.; G Proteins in Signal Transductions; Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1990; 30: 675 - 706.
- Linder M.E., Gilman A-G.; G Proteins; Scientific American 1992; 26: 36-43.
- Gilman A.G.; G Proteins and Regulation of Adenyl Cyclase; Journal of American Medical Association 1989; 262: 1819-1825.
- Bourne H. R., Sanders D. A., Mc Cormick F.; The GTP-ase Superfamily: A Conserved Switch for Diverse Cell Functions; Nature 1990; 348: 125-132.
- Axelrod J., Burch R.M., Jelselma C. I.; Receptor-mediated Activation of Phospholipase A2 via GTP-binding Proteins: Arachidonic Acid and its Metabolites as Second Messengers; Trends in Neurosciences 1.988; 11: 117-123.
- Sternweis P.C., Pang I. H., The G Proteinchannel Connection; Trends in Neurociencia 1990; 13: 122-126;
- Eglen R.M., Reddy H., Watson N., Challiss R.A.J.; Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtypes in Smooth Muscle; Trends in Pharmacological Science 1994; 15: 114-119.
- Andrews P.; Functional Groups, Drug Receptor Interactions and Drug Design; Trends in Pharmacological Science 1982; 7:148-151.