



Tema 3.

RECEPTORES Y DIANAS FARMACOLÓGICAS.

Mecanismos de transducción y clasificación de los receptores.



TIPOS DE DIANAS FARMACOLÓGICAS

- **Receptores.**
- **Canales iónicos: Anestésicos locales**
- **Moléculas transportadoras: Bomba Na^+/k^+**
- **Enzimas: AINES, IMAO.**

TIPOS DE RECEPTORES



a) Receptores acoplados a un canal iónico

- Modificar el flujo iónico
- Modificar potenciales bioeléctricos

b) Receptores asociados a Proteínas G

c) Receptores ligados a Quinasas

- Mediar reacciones químicas
- Fosforilación de proteínas, hidrólisis de fosfoinosítidos

d) Receptores nucleares

- Modificar la síntesis y actividad de proteínas
- Modificar procesos de transcripción y síntesis de proteínas.



TIPOS DE RECEPTORES

a) Receptores acoplados a un canal iónico.

- **Receptores de membrana** acoplados a un canal iónico.
 - Subunidades que rodean un **poro central** de manera que el receptor forma parte de la estructura del canal.
 - Los fármacos \Rightarrow cambio en la conformación de las subunidades \Rightarrow cambio en la **permeabilidad de iones** a través del canal \Rightarrow potencial de acción.
 - Respuesta de estos receptores a los fármacos es muy **rápida**.
 - **Selectivos**: cationes o aniones; Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ; Cl^-
- Canales iónicos controlados por ligandos o **receptores ionotrópicos**
 - Canales iónicos **controlados por voltaje**

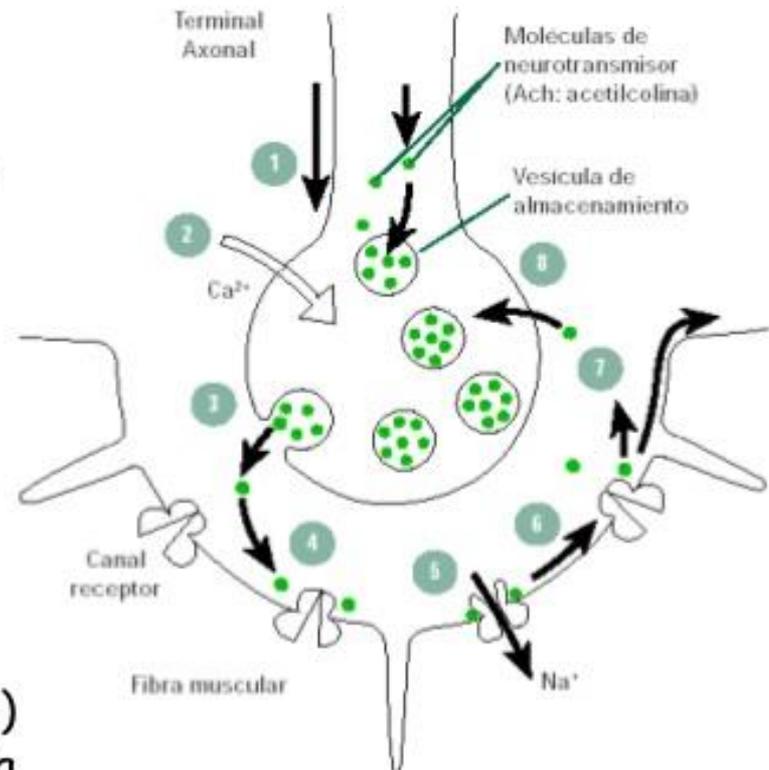
• Canales iónicos controlados por ligandos o receptores ionotrópicos

1) Llegada del Impulso nervioso al terminal presináptico.

2) Entrada masiva de iones Ca^{2+} al interior de la membrana presináptica.

3) Liberación por exocitosis, en el espacio sináptico de moléculas de neurotransmisor, Acetilcolina guardado hasta el momento en vesículas del citoplasma axónico.

4) Fijación de la Acetilcolina (Ach) sobre los canales de Na^+ de la membrana postsináptica, lo que provoca su apertura.

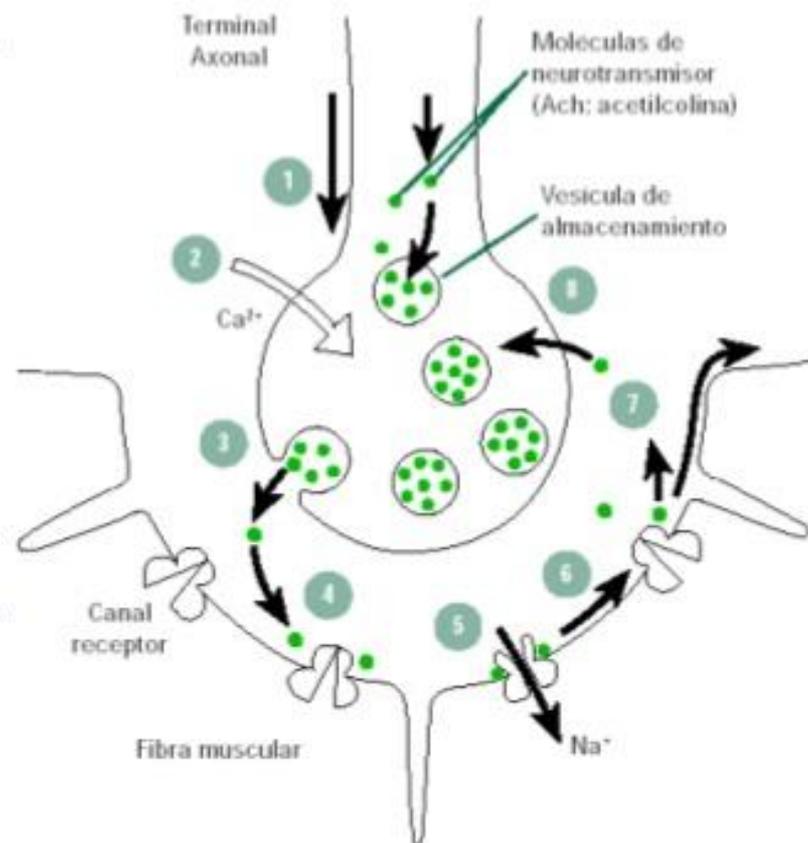


5) **Entrada masiva de Na⁺** que desencadena la **despolarización de la membrana postsináptica**.

6) **Nacimiento de un potencial de acción muscular postsináptico** que se propaga a lo largo de la membrana de la fibra muscular.

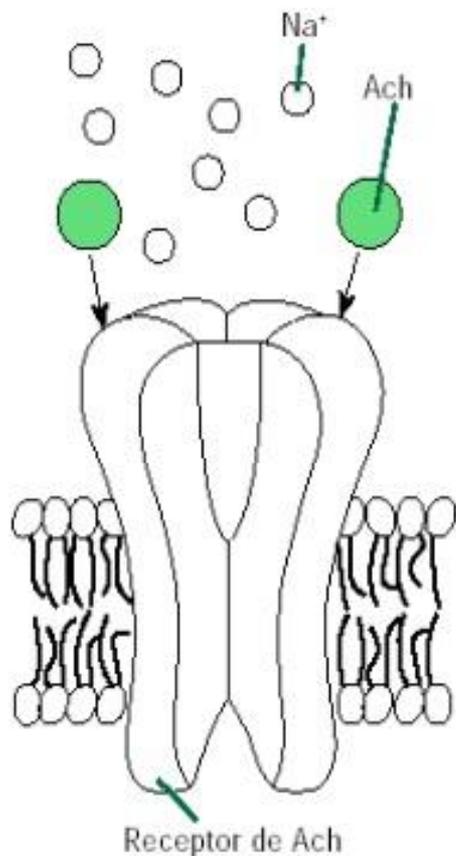
7) **Hidrólisis de la Acetilcolina** por la enzima **Acetilcolinesterasa**, cierre de los canales de Na⁺.

8) **Recaptura** por los terminales presinápticos de la colina liberada por la hidrólisis.

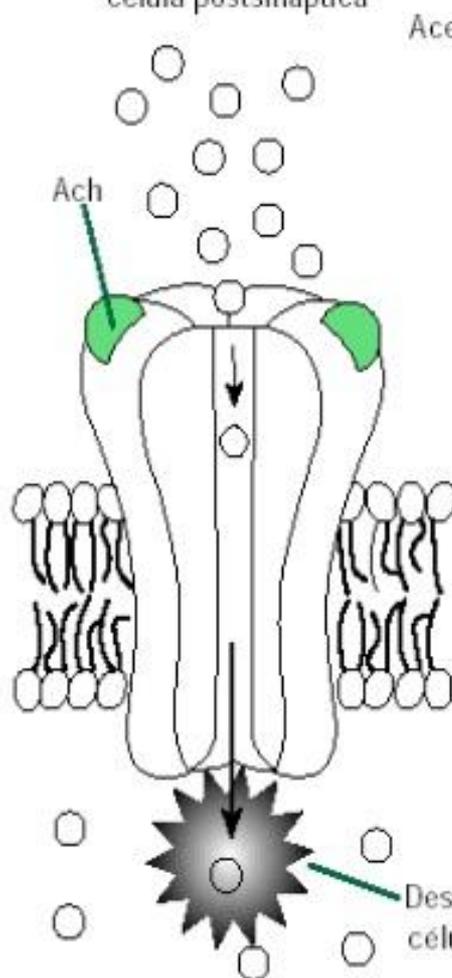


Detalle de las etapas 4, 5, 6 y 7

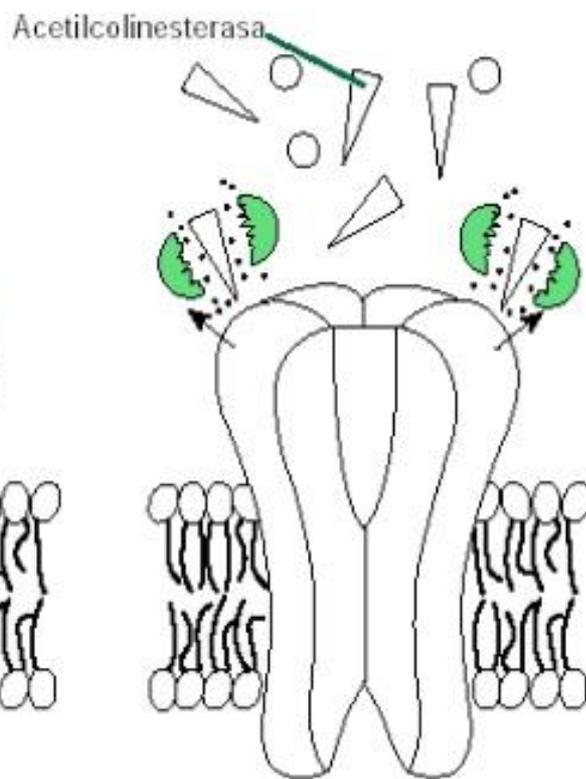
Canal receptor de Ach esta cerrado en condiciones normales



Cuando la Ach se adhiere al sitio específico en el receptor, el canal se abre, permitiendo que el Na^+ entre a la célula postsináptica



La Acetilcolinesterasa hidroliza a la Ach provocando el cierre del canal



Despolarización de la célula post-sináptica

b) Receptores relacionados con proteínas G (receptores metabolotrópicos)

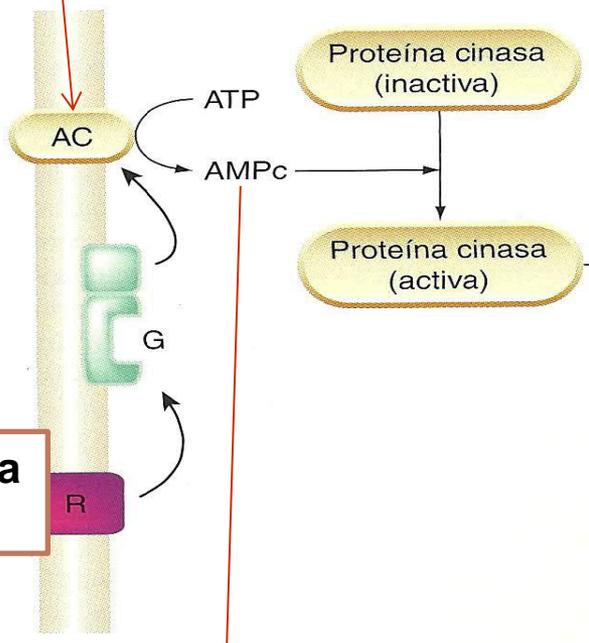
- Receptores con 7 dominios transmembranales (7TM) asociados a proteínas G, que tienen una cadena polipeptídica única que atraviesa la bicapa lipídica, hacia adentro y hacia afuera siete veces.
- Estas proteínas actúan como mediadores y amplificadores e interaccionan con distintos sistemas efectores como: AMP-cíclico/adenilato-ciclase, inositol-fosfato/fosfolipasa A2, fosfolipasa C
- El AMP-cíclico, el diacilglicerol y el inositoltrifosfato actúan como segundos mensajeros interaccionando con diferentes sistemas celulares y traduciendo el efecto del fármaco a nivel molecular.
- **El inositol trifosfato actúa sobre el retículo endoplasmático liberando el Ca^{+2} intracelular. El diacilglicerol, en presencia de Ca^{+2} , activa la proteinquinasa que fosforila la proteína y da lugar a la respuesta postsináptica.**



Bases xánticas **Fosfodiesterasas**
AMPc → AMP-5'

Adenilato-ciclasa

Agonista
β-adren



Metabolismo energético
División celular
Actividad nerviosa
Actividad cardiaca

Contracción muscular

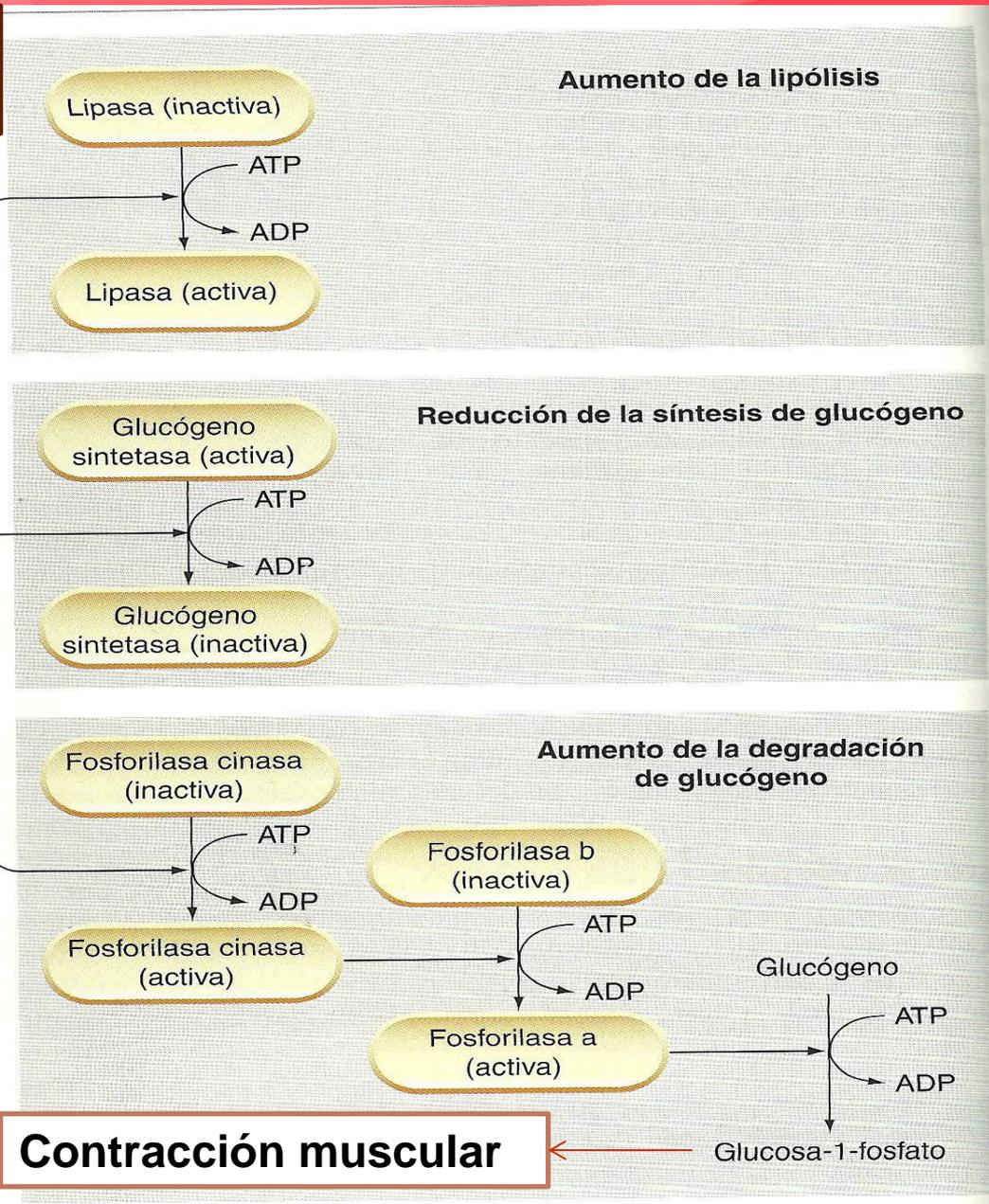


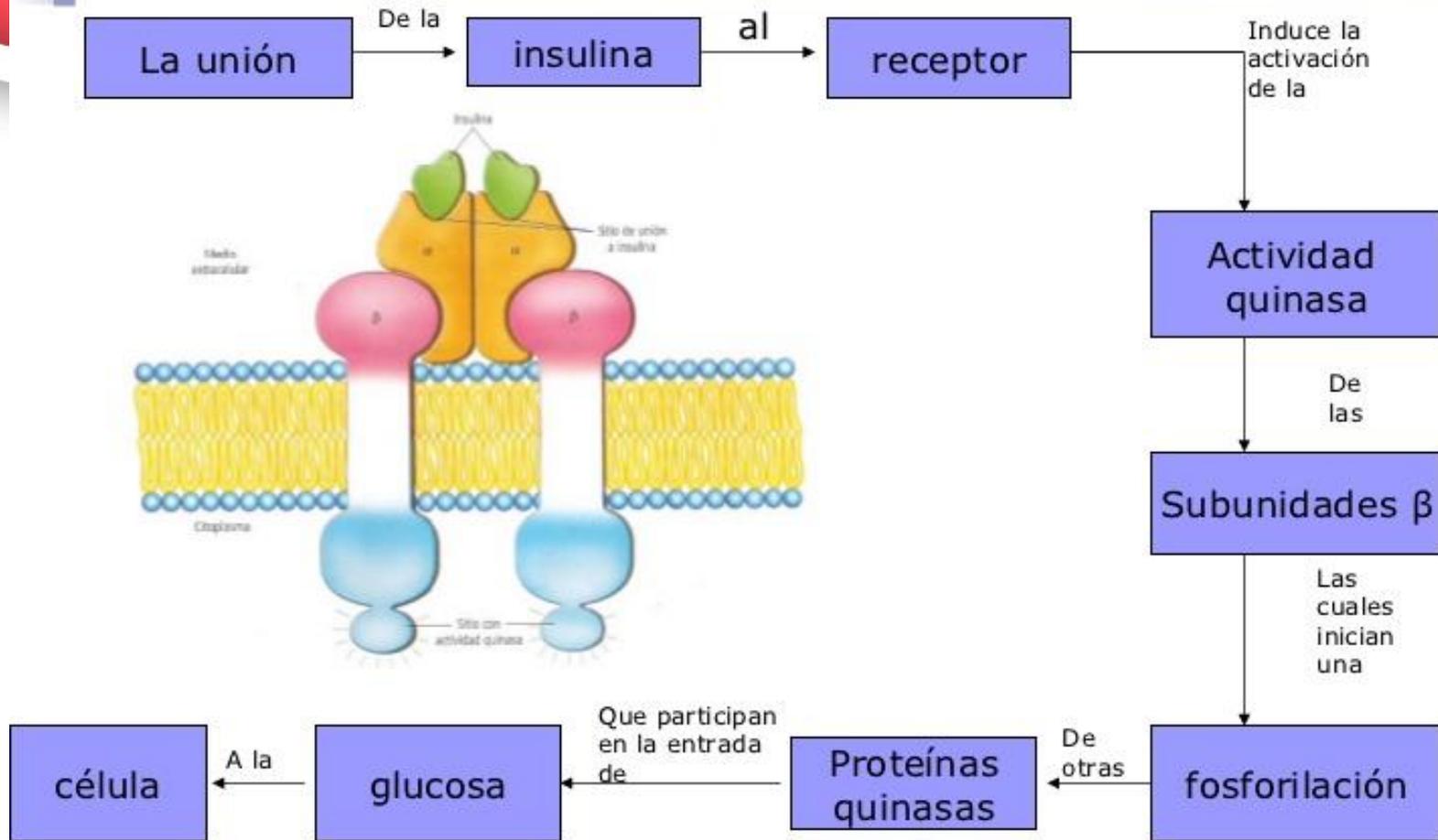
Figura 3.10 Regulación del metabolismo energético por el AMPc. AC, adenilato ciclasa.

c) Receptores ligados a cinasas.

- Son receptores de membrana que integran una proteín-quinasa en su estructura.
- Los dominios para la fijación del ligando y efector son muy grandes y con una **sola hélice transmembrana**.
- La señal producida por la activación del ligando se traslada al interior de la célula y produce la activación de proteínas intracelulares que actúan como segundos mensajeros y que a su vez interaccionan sobre otras proteínas dando lugar a un efecto en cascada.
- Van a actuar como enzimas de acción directa que catalizan **reacciones de fosforilación** o generación de segundos mensajeros.

En este grupo tenemos: • Receptores de insulina

c) Receptores ligados a cinasas.



Crecimiento y Diferenciación celular; Inflamación; Reparación tisular; Apoptosis; Respuestas inmunitarias

d) Receptores nucleares que regulan la transcripción génica

Se encuentran en el citosol y tienen una estructura monomérica con una zona de unión al ADN.

El receptor es una proteína bifuncional que reconoce y une al ligando con alta especificidad y responde a esta unión induciendo la respuesta celular.

La unión del ligando induce cambios en el receptor que se fija a secuencias específicas de ADN incrementando la producción de ARN-mensajeros específicos y con ello síntesis de proteínas.

- **Receptor de hormonas esteroideas, hormona tiroidea, vitamina D, retinoides.**

Funciones: crecimiento, reproducción, metabolismo, etc.

OTROS TRANSPORTADORES

Canales iónicos



Además de los canales iónicos modulados por receptor, hay otros sobre los que el fármaco se une directamente modificando su comportamiento.

Los canales iónicos están constituidos por moléculas proteicas que forman poros rellenos de agua que abarcan todo el espesor de la membrana y pueden abrirse y cerrarse.

La velocidad y dirección del movimiento iónico a través del poro dependen del gradiente de concentración químico y al estar cargados eléctricamente deben también hacerlo a favor del gradiente electroquímico.

Estos son canales asociados al voltaje.

El transporte de iones a través de estos canales es extremadamente rápido. Permiten flujos de iones de 10^6 a 10^7 /seg.



Canales iónicos

Los iones son moléculas hidrofílicas que atraviesan la bicapa lipídica-hidrofóbica a través de estructuras especializadas, los poros o *canales iónicos*.

Los canales iónicos son complejos formados por varias proteínas que se encuentran embebidas total o parcialmente en la membrana a las que denominamos *subunidades*.

Los canales constan de una subunidad que forma el poro hidrofílico que comunica los espacios intra y extracelular y permite el rápido paso de iones a través de las membranas celulares de determinados iones a favor de su gradiente electroquímico generando una *corriente iónica*.

En condiciones fisiológicas, los iones Na^+ y Ca^{2+} se mueven hacia el interior de la célula, generando una corriente de entrada que despolariza la membrana; la salida de iones K^+ hacia el medio extracelular y la entrada de iones Cl^- hacia el interior facilitan la repolarización celular y que el potencial de membrana alcance los niveles del potencial de reposo.

Canales iónicos

Sin embargo, los canales iónicos no son simples poros acuosos conductores, sino que, presentan: un filtro de selectividad y compuertas.

El filtro de selectividad determina qué ion se mueve a su través.

El mecanismo de selectividad se basa tanto en el tamaño del ion como en su carga, de modo que ciertos residuos del canal se alinean en el poro e interaccionan con los iones, formando barreras termodinámicas que favorecen el paso de un determinado ion.

Así los canales de K^+ , son 10000 veces más permeables para el K^+ que para el Na^+ .

En general, el poro de los canales voltaje-dependientes es altamente selectivo para un determinado ion, mientras que los activados por receptores presentan menor selectividad y pueden, en muchos casos, conducir aniones o cationes a su través.

Canales iónicos

Las Compuertas se abren o se cierran en respuesta a estímulos externos ya que las proteínas del canal son capaces de adoptar diversos estados o conformaciones estructurales controlando la permeabilidad de la membrana. El estado abierto permite el paso de iones a su través.

La apertura y cierre de los canales iónicos es controlada por un *sensor*. El movimiento del sensor de voltaje crea un movimiento de cargas que cambia la energía libre que modifica la estructura del canal abriéndolo o cerrándolo.

Canales iónicos



Su principal función es regular los gradientes iónicos entre ambos lados de la membrana, por tanto alterar el potencial electroquímico de ésta, hecho que se transformará en información para la célula.

En cualquier caso es siempre un transporte pasivo puesto que los iones siempre viajan a favor de gradiente de concentración y la selección de los iones por los distintos tipos de canales depende del diámetro del canal hidrofílico.

Hay una gran diversidad de canales: canales de sodio, de potasio, de calcio, de cloro, etcétera.

Realizan funciones trascendentales para el organismo como la excitabilidad neuronal, contracción muscular, etcétera.



CANAL DE Na⁺

Son proteínas de transmembrana que permiten el paso de iones sodio a través de la célula. El transporte de los iones sodio a través de estos canales es pasivo y solo depende del potencial electroquímico del ion (no requiere energía en la forma de ATP). En neuronas y células del miocardio, los canales de sodio son responsables de la fase ascendente del potencial de acción (despolarización).

CANAL DE K⁺

Los canales de K⁺ constituyen el grupo más heterogéneo de proteínas estructurales de membrana. En las células excitables, la despolarización celular activa los canales de K⁺ y facilita la salida de K⁺ de la célula, lo que conduce a la repolarización del potencial de membrana. Van a jugar un importante papel en:

Mantenimiento del potencial de reposo celular, Liberación de neurotransmisores, Secreción de insulina, Excitabilidad celular, Transporte de electrolitos por las células epiteliales, Contracción del músculo liso, Regulación del volumen celular.



CANAL DE Ca⁺⁺

Los iones de calcio promueven la fusión de la membrana de la vesícula sináptica con la membrana terminal del axón en la neurona, provocando la liberación de la acetilcolina a la hendidura sináptica por un mecanismo de exocitosis. La abertura de los canales de Ca⁺⁺ es regulada por voltaje.

Los canales de calcio se encuentran en todas las células excitables y cumplen funciones importantes como:

Mantener una corriente de entrada durante largos pulsos de despolarización, El ión Ca⁺⁺ actúa como segundo mensajero intracelular, Son el único punto de unión que puede traducir una señal de despolarización en todas las actividades no eléctricas que son controladas por excitación, como la secreción neuronal.



Canales de Ca⁺⁺



- Entrada de Ca⁺⁺ en células excitables
- Importante papel en procesos fisiológicos y fisiopatológicos

Regulación de su actividad:

- Neurotransmisores
- Hormonas

Bloqueantes de canales de Ca⁺⁺

- Dihidropiridinas (Nifedipino, nicardipino, lacidipino, isradipino, etc.)
- Verapamilo
- Diltiazem

Utilidad clínica: Arritmias cardiacas, HTA, angina de pecho y otras enfermedades vasculares



CANAL DE Cl⁻

Los canales de Cl⁻ juegan un importante papel en la regulación de la excitabilidad celular, el transporte transepitelial de agua y electrolitos y la regulación del volumen y del pH celulares. Los canales localizados en la membrana celular estabilizan el potencial de membrana en las células excitables.



CANALES IÓNICOS MECANOSENSIBLES

Estos canales iónicos se abren en respuesta a una acción mecánica.

Se encuentran en los corpúsculos de Pacini (receptores sensoriales de la piel), los cuales se abren por el estiramiento que sufre la membrana celular ante la aplicación de presión y/o tensión.



FUNCIONES DE LOS CANALES IONICOS

- La excitación del nervio y del músculo
- La secreción de hormonas y neurotransmisores
- La transducción sensorial
- El control del equilibrio hídrico y electrolítico
- La regulación de la presión sanguínea
- La proliferación celular y los procesos de aprendizaje y memoria



Proteínas transportadoras



El transporte de pequeñas moléculas orgánicas a través de las membranas precisa la ayuda de proteínas que reciben el nombre de transportadoras. Este tipo de movimiento se denomina difusión facilitada: difusión porque es un movimiento pasivo generado por el gradiente electroquímico existente y facilitada puesto que es el transportador el que la permite.

Este tipo de proteínas tiene un lugar de reconocimiento específico para una determinada especie de moléculas permeables.

Estos lugares de reconocimiento específico pueden ser dianas para los fármacos bloqueantes del sistema transportador o de recaptación de algunos neurotransmisores, como la serotonina por ejemplo.



Proteínas transportadoras

El mecanismo de transporte supone un reconocimiento de la molécula o moléculas a las que van a transportar y un cambio conformacional del transportador que posibilita el paso de las moléculas entre ambos lados de la membrana. El transporte puede ser de distintos tipos:

El transporte **uniporte** supone mover una molécula a favor de su gradiente de concentración.

El **cotransporte** permite la paso simultánea de dos moléculas entre ambos lados de la membrana.

- Si el sentido en el que viaja una moléculas es contrario al de la otra se denomina **antiporte**
- Si las dos moléculas viajan en el mismo sentido se denomina **simporte**.

En los movimientos de cotransporte uno de las moléculas suele pasar a favor de gradiente de concentración y utiliza esa fuerza para mover a la otra molécula que viaja en contra de su gradiente de concentración.





Los transportadores que realizan antiporte suelen intercambiar elementos parecidos: catión por catión, anión por anión, azúcar por azúcar, etcétera.

Sin embargo, en el simporte se pueden transportar moléculas diferentes. Por ejemplo, en las células intestinales se emplea el gradiente de Na^+ para incorporar D-glucosa.



bomba de Na⁺ / K⁺ ATP asa

La conc intracelular de sodio es alrededor de 5 mM mientras que la extracelular es mucho mayor (145 mM). Sin embargo, las concentraciones intra y extracelulares de potasio son 140 mM y 5 mM respectivamente. Esto nos indica que hay un fuerte gradiente electroquímico que impulsa a las dos sustancias a moverse: el sodio hacia adentro y el potasio hacia afuera de la célula. Como la membrana es impermeable a estos solutos, controlando la entrada y salida de estas sustancias (principalmente), la célula genera cambios de concentración de iones a ambos lados de la membrana, y como los iones tienen carga eléctrica, también se modifica el potencial a través suyo. Combinando estos dos factores, las células de un organismo son capaces de transmitirse señales eléctricas y comunicarse entre ellas

Un gradiente de concentración positivo en el interior de la membrana causa electronegatividad en el interior de la misma; esto explica que si hay por ejemplo una mayor concentración de iones potasio en el interior de la membrana, habrá por lo tanto mayor difusión del mismo, desde el interior hasta el exterior de la membrana, generando un déficit de cargas positivas en el interior de la membrana, lo cual dotará a dicho medio, de carga negativa. Los cambios rápidos de concentración de los iones sodio y potasio son los principales responsables de la transmisión nerviosa.

El desequilibrio iónico que produce la polarización de la membrana es debido a la distinta permeabilidad que presenta frente a cada uno de estos iones. El ion de potasio atraviesa la membrana libremente; la permeabilidad para el sodio es menor, y además es expulsado por medio de un transporte activo llamado bomba de sodio-potasio. Las proteínas, debido a su tamaño, no pueden atravesar libremente la membrana.

bomba de Na⁺ / K⁺ ATP asa

La bomba de Na⁺/K⁺ contribuye a equilibrar el potencial de membrana y mantener el potencial de reposo (es decir, las concentraciones constantes a ambos lados) cuando el impulso nervioso ya se ha transmitido.

Este impulso nervioso hace que los canales de Na⁺ se abran generando un desequilibrio en la membrana y despolarizándola, debido a la entrada de sodio a favor de gradiente, que al ser un catión revierte localmente el estado de electronegatividad del lado interno de la membrana.

Cuando el impulso ha pasado los canales de Na⁺ se cierran y se abren los de K⁺, que implica la salida de potasio de la célula restaurando la electronegatividad intracelular. Para que el potencial de membrana sea normal la bomba de Na⁺/K⁺ funciona manteniendo las concentraciones de los iones constantes (expulsando el sodio que entra e introduciendo el potasio que sale).

La existencia de este potencial de membrana es imprescindible para el origen y transmisión del impulso nervioso

bomba de Na⁺ / K⁺ ATP asa

Es una proteína integrada por cuatro subunidades, dos alfa y dos beta que se encuentra en las membranas de las células animales. Las subunidades beta poseen varias cadenas oligosacarídicas hacia la cara extracelular. Las subunidades alfa poseen sitios de unión para el potasio en su cara extracelular y para el sodio en su cara intracelular.



Su funcionamiento se debe a un cambio de conformación en la proteína que se produce cuando es fosforilada. La demanda energética es cubierta por la molécula de ATP, que al ser hidrolizada, separa un grupo fosfato, generando ADP y liberando la energía necesaria para la actividad enzimática.

La energía liberada induce un cambio en la conformación de la proteína una vez unidos los tres cationes de sodio a sus lugares de unión intracelular, lo que conlleva su expulsión al exterior de la célula. Esto hace posible la unión de dos iones de potasio en la cara extracelular que provoca la desfosforilación de la proteína, liberando los dos iones de potasio en el medio intracelular.



La bomba transporta ambos cationes en sentido opuesto (antiporte) y contra sus respectivos gradientes.

El Na^+ es transportado hacia el medio extracelular y el K^+ es transportado hacia el medio intracelular. El transporte de Na^+ y el de K^+ están acoplados, pues no pueden realizarse el uno sin el otro.

El sistema funciona con aporte de energía, proporcionada por la hidrólisis de ATP. La subunidad alfa posee, en su cara citosólica, un sitio para el ATP y cataliza su hidrólisis.

Cada ATP que se hidroliza posibilita el transporte de 3 Na^+ hacia el espacio extracelular y 2 K^+ hacia el citosol.

La bomba de Na^+ y K^+ es la responsable de la desigualdad en la distribución de estos cationes entre el líquido intracelular y el extracelular.

La bomba de Na^+ y K^+ también es **electrogénica**: genera una diferencia de voltaje o potencial eléctrico a ambos lados de la membrana. El potencial eléctrico se establece cuando las cargas eléctricas a uno y otro lado no están equilibradas. Como la bomba extrae tres cationes por cada dos que introduce, contribuye a que la membrana plasmática sea más negativa en su cara citosólica que en su cara extracelular.

Los procesos que tienen lugar en el transporte son:

- Unión de tres Na^+ a sus sitios activos.
- Fosforilación de la cara citoplasmática de la bomba que induce a un cambio de conformación en la proteína. Esta fosforilación se produce por la transferencia del grupo terminal del ATP a un residuo de ácido aspártico de la proteína. El cambio de conformación hace que el Na^+ sea liberado al exterior.
- Una vez liberado el Na^+ , se unen dos iones de K^+ a sus respectivos sitios de unión de la cara extracelular de las proteínas.
- La proteína se desfosforila produciéndose un cambio conformacional de ésta, lo que produce una transferencia de los iones de K^+ al interior, lo que mantiene el gradiente de solutos y la polaridad eléctrica de la membrana (escaso sodio y abundante potasio intracelulares)..

El Na^+ es impulsado hacia el interior de la célula tanto por las fuerzas resultantes del gradiente de concentración como por la diferencia de potencial. Mientras que en el caso del K^+ , la fuerza eléctrica es la misma que para el Na^+ pero el gradiente de concentración se produce en la dirección opuesta.

El funcionamiento de esta bomba es cíclico. El Na^+ se une a la bomba en los centros expuestos hacia el interior de la célula, activando la ATPasa. El ATP se hidroliza, liberando ADP y se transfiere un grupo fosfato a un enlace de alta energía de la propia bomba: se autofosforila.

La fosforilación provoca un cambio de conformación de la bomba, de manera que se libera el Na^+ hacia la superficie exterior de la célula y, a la vez, se expone un centro de unión para el K^+ en la misma superficie.

La unión del K^+ extracelular desencadena la eliminación del grupo fosfato, haciendo que la bomba retorne a su conformación original y descargando el K^+ en el interior de la célula para volver a repetir el ciclo.

Cada una de las etapas depende de la anterior (si se interrumpe alguna la bomba no funciona), por lo que sólo actúa cuando los iones apropiados están disponibles para su transporte. De esta forma no se gasta ATP inútilmente.



La bomba de Na⁺/K⁺ juega un papel muy importante en el mantenimiento del volumen celular. Entre el interior y el exterior de la célula existen diferentes niveles de concentración de solutos. Como quiera que la bomba extrae de la célula más moléculas de las que introduce tiende a igualar las concentraciones y, consecuentemente, la presión osmótica.

Sin la existencia de la bomba, dado que los solutos orgánicos intracelulares, a pesar de contribuir en sí mismos poco a la presión osmótica total, tienen una gran cantidad de solutos inorgánicos asociados, la concentración intracelular de estos (que generalmente son iones) es mayor que la extracelular.

Por ello, se produciría un proceso osmótico, consistente en el paso de agua a través de la membrana celular hacia el interior de la célula, que aumentaría de volumen y diluiría sus componentes. Las consecuencias serían catastróficas ya que la célula podría llegar a reventar (proceso conocido como lisis).





Proteínas transportadoras

Inhibidores

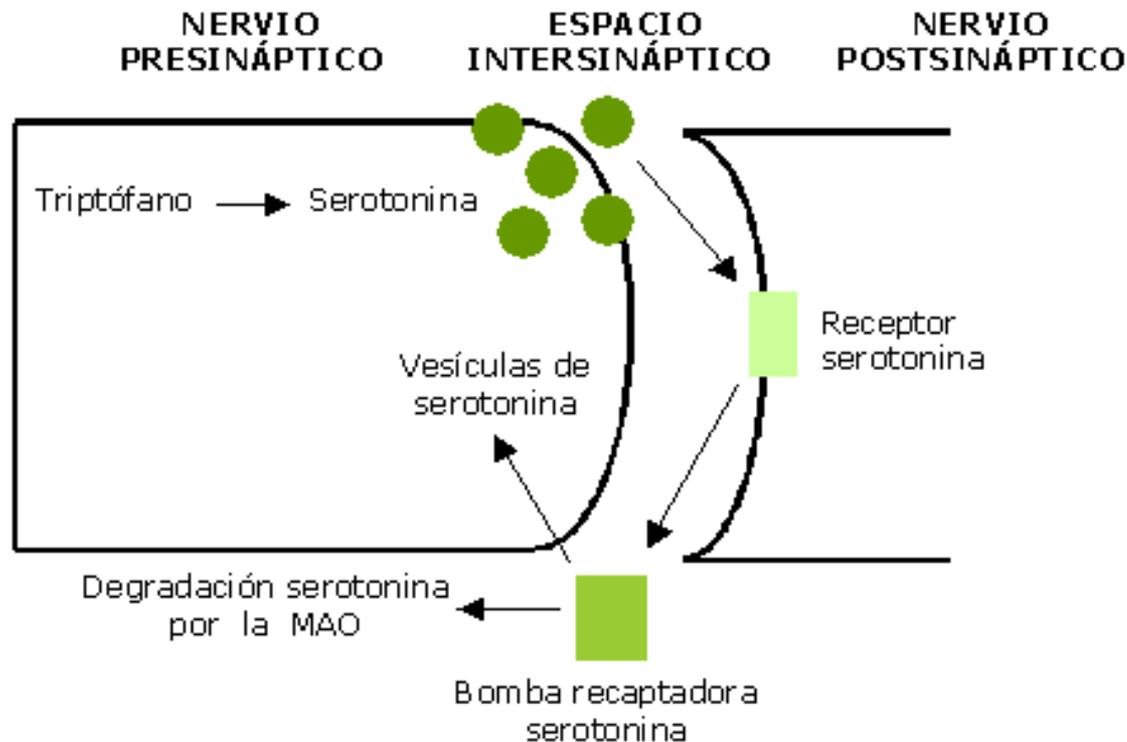
- Bomba Na^+/K^+  → Digoxina
- Bomba de protones  → Omeprazol
- Recaptación de NA  → Reboxetina
- Recaptación de serotonina  → Fluoxetina
- Recaptación de NA/5-HT  → AD tricíclicos

La bomba de sodio-potasio encontrada en la células del corazón es una diana importante para los glucósidos cardiacos (como digoxina y ouabaina), farmacos inotropicos positivas ampliamente usadas en la clínica para incrementar la fuerza de contracción.

Actúan inhibiendo la bomba Na/K ATPasa en el corazón, disminuyendo la salida de Na^+ y aumentando los niveles de Ca^{++} intracelular, por lo que tiene un efecto inotrópico positivo, aumentando la fuerza de contracción del músculo cardíaco

INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

La serotonina, sintetizada a partir del triptófano, es liberada al espacio intersináptico, estimulando al receptor postsináptico y continuando la neurotransmisión. Los **antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina** van a bloquear a la molécula transportadora de serotonina impidiendo que la serotonina sea recaptada, incrementando por ello su concentración en el espacio intersináptico.



Enzimas

Además de las estrategias anteriores utilizadas como dianas terapéuticas, la creación de fármacos que pudiesen actuar sobre las actividades enzimáticas que intervienen en la síntesis o en la transformación de los mediadores endógenos del propio organismo o de los agentes patógenos que lo invaden, ha dado lugar a excelentes resultados en terapéutica. En general la actividad encontrada se corresponde con una inhibición enzimática.

El fundamento de esta inhibición se basa en el hecho de que la inhibición de una enzima elegida como diana terapéutica adecuada, provoque la acumulación del sustrato y la reducción de los metabolitos de forma que uno de estos dos resultados represente la aparición de una respuesta clínicamente útil.

Hay varias maneras de lograr este objetivo:

- Inhibiendo directamente la enzima por la que el sustrato es metabolizado
- Inhibir una enzima dentro de una cadena metabólica larga de manera que se limite la inhibición a un determinado metabolito.
- Inhibir la enzima responsable de la síntesis de un cofactor para que se produzca la cadena de síntesis.
- Administrar, junto con el fármaco activo y útil, otro que inhiba las enzimas metabolizadoras del primero, potenciando su acción.

Enzimas

Sacar foto tabla 9,3 p. 119
rang

Ejemplos de actividad enzimática:

La molécula del fármaco puede ser análogo del sustrato que actúa como inhibidor competitivo de la enzima:

- Captopril sobre la enzima convertidora de angiotensina.

En otros casos la unión puede ser irreversible y no competitiva:

- Acido acetil salicílico que inhibe a la ciclooxigenasa.

Los fármacos también pueden actuar como falsos sustratos, es decir, la molécula del fármaco sufre una transformación química y da lugar a un producto anómalo que modifica la vía metabólica normal:

- Fluoruracilo que sustituye al uracilo en la síntesis de purina impidiendo la síntesis de ADN y la división celular.

Algunos fármacos pueden precisar de una degradación enzimática para pasar a la forma activa a partir de otra inactiva (serían profármacos).

- Cortisona en hidrocortisona

En otros casos, el fármaco se puede convertir en un metabolito reactivo que sea responsable de la toxicidad el fármaco original.

- Paracetamol y N-acetil-para-benzoquinona.



Inhibidores enzimáticos reversibles

- Acumulación de sustrato
- Disminución del metabolito

Enzimas	Inhibidores	Acción
Acetilcolinesterasa	Neostigmina	Anticolinesterásicos
DOPA descarboxilasa	Benzeracida Carbidopa	Antiparkinsonianos
Ciclooxigenasa	AINE	Analg, antiinflam
Xantinooxidasa	Alopurinol	Antigotoso
ECA	Captopril Enalapril	Antihipertensivos
HMG-CoA-reductasa	Lovastatina	Hipolipemiente

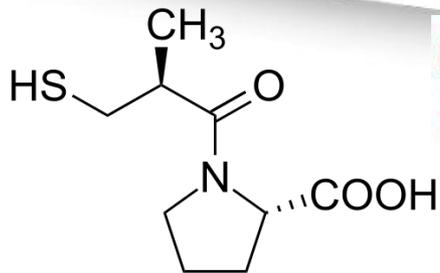
Inhibidores enzimáticos reversibles

<u>Enzimas</u>	<u>Inhibidores</u>	<u>Acción</u>
ATP asa Na ⁺ /K ⁺	Digitálicos	Antiarrítmicos
ATP asa H ⁺ /K ⁺	Omeprazol	Antiácido
DHFR	Trimetoprim	Antibacteriano
DHFR	Metotrexato	Antitumoral
DNA-polimerasa	Citarabina	Antineoplásico
Timidilato sintetasa	5-Fluoruracilo	Antitumoral

Inhibidores enzimáticos irreversibles

Enzimas	Inhibidores	Acción
Acetilcolinesterasa	organofosforados	Anticolinesterásicos
Ciclooxigenasa	AAS	Analgésico, antitérmico, antiinflam., antiagreg
Transpeptidasa bact	Beta-lactámicos	Antimicrobianos
Alanina racemasa	Cicloserina	Antimicrobiano
GABA transaminasa	Vigabatrina	Antiepiléptico
Beta-lactamasa	Ácido clavulánico	
Peptidil transferasa	Cloranfenicol	Antimicrobiano
DHPS	Sulfamidas	Antimicrobianos
MAO	Tranicipromina	Antidepresivo
MAO-B	Selegilina	Antiparkinsoniano

Inhibidores del ECA



Captopril



Angiotensinógeno

Renina

Angiotensina I

ECA

↓↓ Angiotensina

Receptores de AT

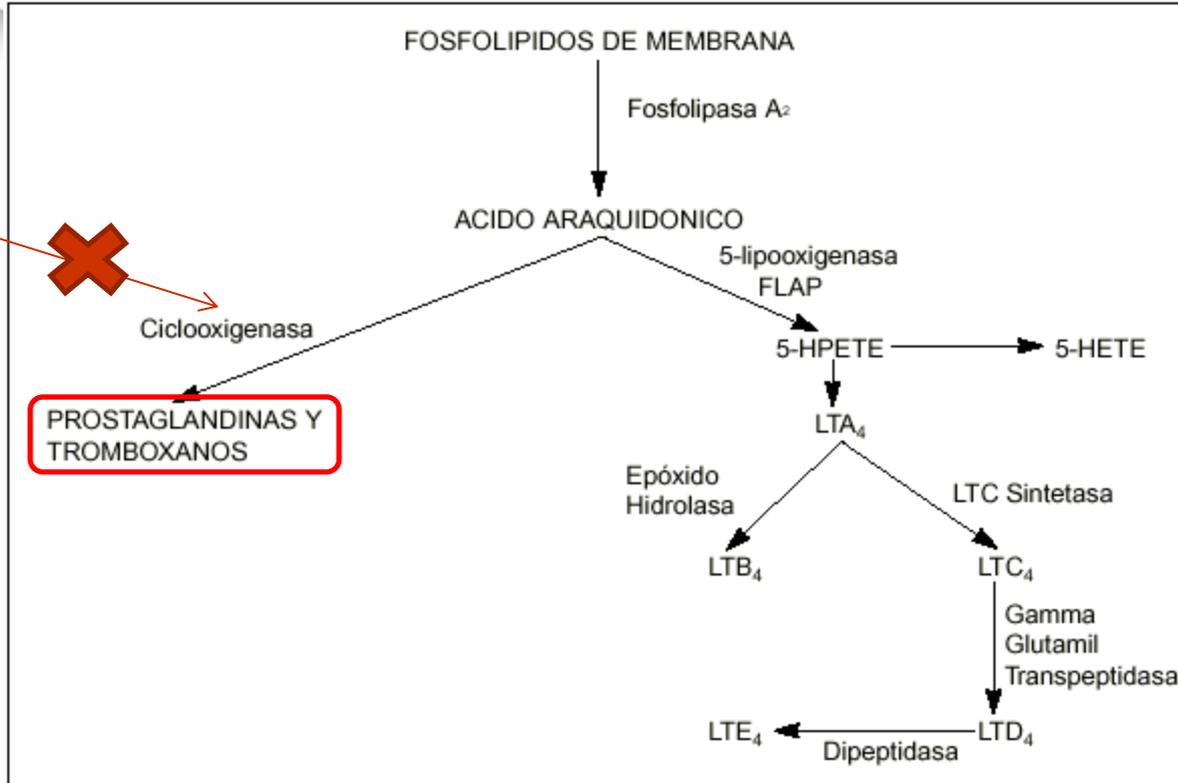
Vasoconstricción
Retención de Na⁺, H₂O y Cl⁻
Activación simpática



Inhibidores de la COX

Diana farmacológica: Control de la síntesis de PG

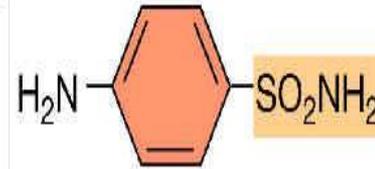
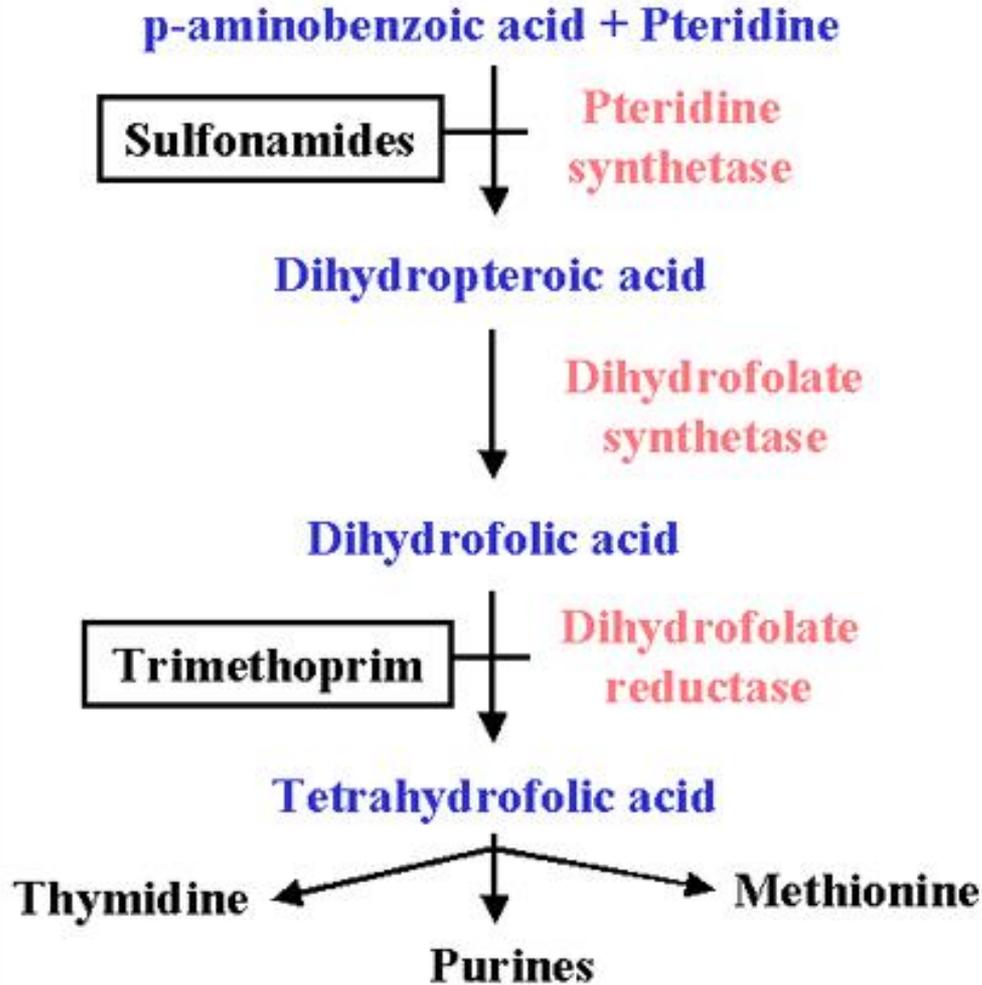
AINE



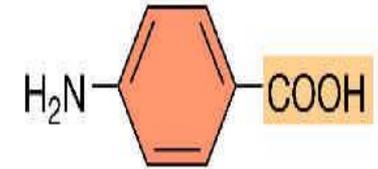
Fármacos con acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética

- Existencia de diferentes isoformas de la COX (COX-1, COX-2 y COX-3): Obtención de inhibidores selectivos de COX-2

Sulfamidas y trimetoprim



(a) Sulfanilamide



(b) p-Aminobenzoic acid

