

4. Ikasgaia

Farmakodinamia

Farmakologia Fisioterapian

OpenCourseWare

UPV/EHU OCW-2018

OCW
OpenCourseWare

Iván Manuel Vicente
María Torrecilla Sesma
Farmakologia Saila UPV/EHU

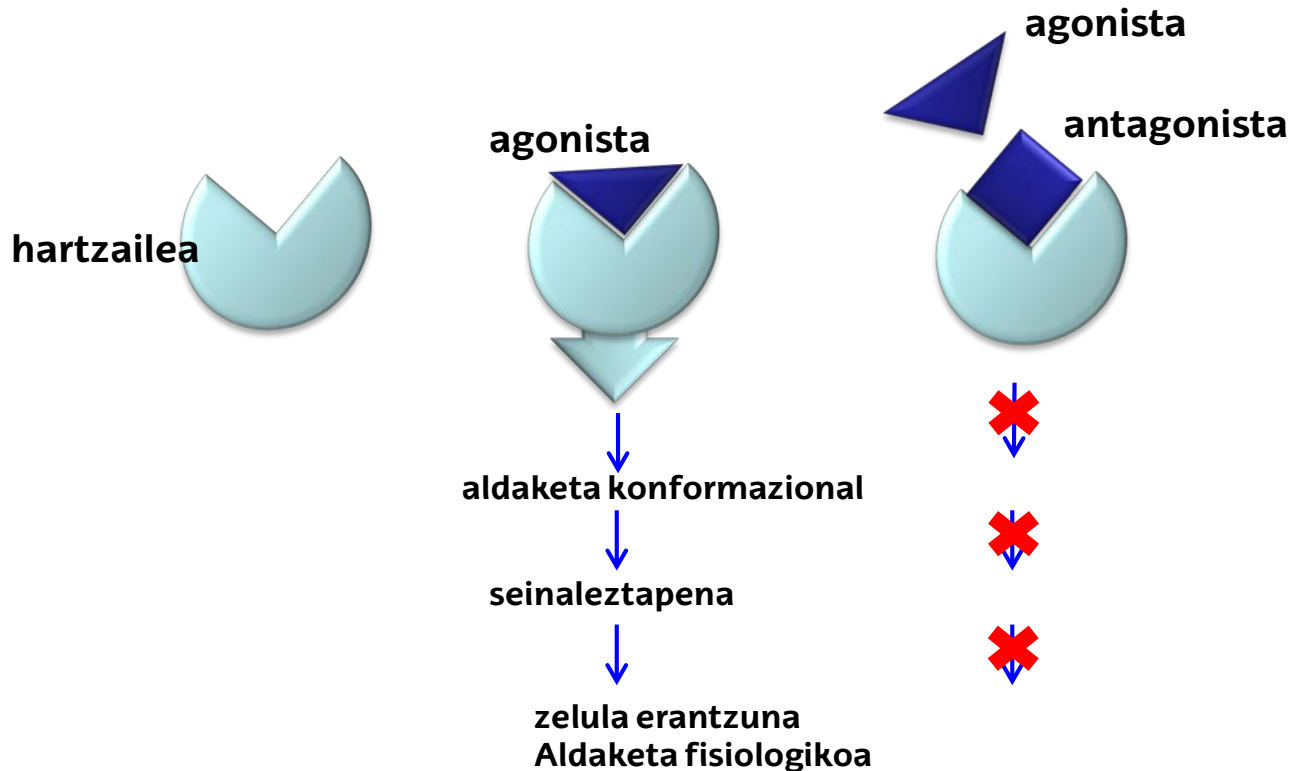


Edukiaren laburpena

- 1.- Farmakodinamiaren definizioa
- 2.- Itu farmakologikoaren sailkapena: hartzaile definizioa
- 3.- Hartzaile farmakologikoak: ezaugarri orokorrak
 - 3.1. Hartzaile ionotropikoak (estekatzailez aktibatutako ioi-erretenak)
 - 3.2. G proteinekin elkartutako hartzaileak
 - 3.3. Ekintza entzimatikoa duten hartzaileak
 - 3.4. Zelula barneko hartzaileak
- 4.- Beste itu farmakologikoak: entzimak, garraiatzaileak, ADN...
- 5.- Farmako eta hartzailearen arteko elkarrekintza: afinitatea eta berezko aktibitatea
- 6.- Sailkapen farmakodinamikoak: agonista osoa, agonista partziala eta antagonista
- 7.- Dosi eragin erlazioa: potentzia eta eraginkortasuna
- 8.- Hartzaileen erregulazioa

1.- Farmakodinamiaren definizioa

Farmakodinamia: farmakoen eraginak eta ekintza mekanismoak ikasten dituen zientzia.



Itu eta farmakoaren arteko elkarrekintza

2.- Itu farmakologikoaren sailkapena

HARTZAILEA:

Farmakoarekin eta sunstantzia endogenoarekin espezifikoki lotzen den egitura zelularra (proteina) eta elkarrekinta horren ondorioz erantzun espezifikoa eta egonkorra eragiten da funtzio zelularrean.

Itu farmakologikoaren SAILKAPENA:

✓ IOI-ERRETENAK

- ESTEKATZAILEZ AKTIBATUTAKO IOI-ERRETENAK (Hartzaile IONOTROPIKOAK)
 - BOLTAI-MENPEKORRAK
 - beste batzuk

✓ G-PROTEINEKIN ELKARTURIKO HARTZAILEAK

✓ EKINTZA ENTZIMATIKOA DUTEN HARTZAILEAK

✓ ZELULABARNEKO HARTZAILEAK (NUKLEARRAK)

✓ GARRAIATZAILEAK

✓ ENTZIMAK

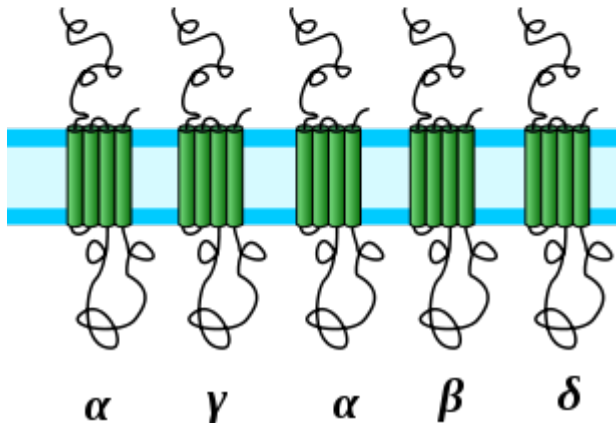
✓ BESTAK

3.- Hartzaille farmakologikoak: ezaugarri orokorrak

3.1.- Hartzaille ionotropikoak



Hartzaille nikotinikoa



azpiunitateak

- Estekatzailez aktibatutako hartzailleak
- loi-korrenteak baimentzen dituzte
- Transmision azkarra (ms)
- Azpiunitate desberdinez osatutakoak

- Egituraren arabera 3 familia daude:

Bost azpiunitatekoak: GABA_A, nikotinikoak, 5HT₃

Lau azpiunitatekoak: NMDA, AMPA, KA

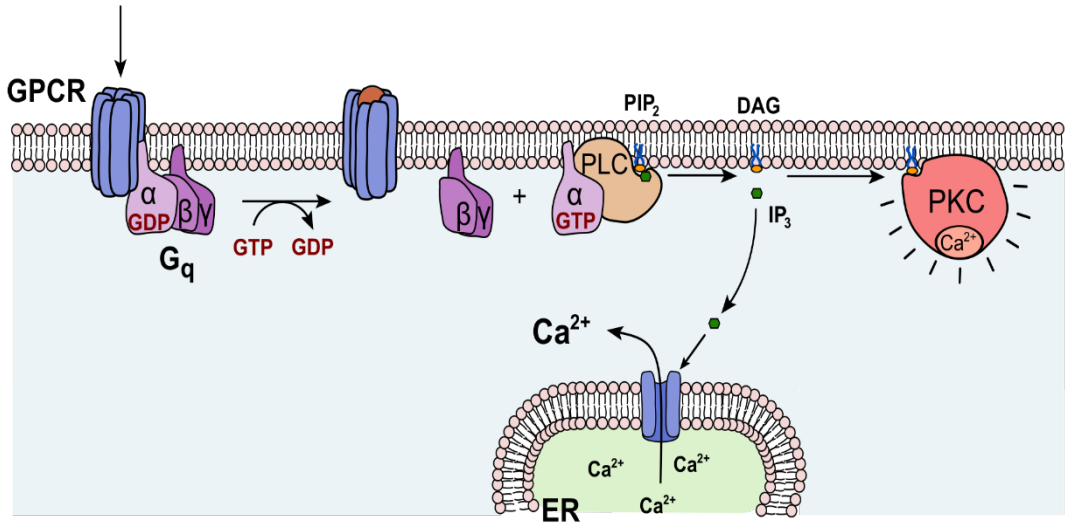
Hiru azpiunitatekoak: purinergikoak (P2X)

- **Farmako asko: Benzodiazepinak, sukzinilkolina, kurare eratorriak...**

3.- Hartzaille farmakologikoak: ezaugarri orokorrak

3.2.- G proteinekin elkartutako hartzailleak (GPCR)

Hartzaille eta eragilearen arteko lotura zeharkakoa



PKC eta kaltzio kontzentrazioaren aldaketak PLC estimulazioaren bidezkoak dira, hau da, zeharkakoak. Alfa1 hartzaillearen (GPCR) aktibazioak Gq proteinaren banaketa eragiten du. Ondorioz, PLC kitzikatzen da eta fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) hidrolisia sortuz inositol 1,4,5-trifosfatoa (IP3) eta diazilglicerola(DAG) sintetizatzen dira. Biek bigarren mezulari bezala ari dira.

- 7 mintz-zeharkako eremuak
- G proteina - bitartekaria
- Bigarren mezularien sistema
- Eragileak - kinasak, erretenak
- Transmisio motelagoa (s)

- Era askotako estimuluak: NT, hormonak, estimulu sentsorialak
- Agonistak eta antagonistak

Adibide batzuk:

✓ Agonistak adrenergikoak:

- ez-selectiboak ($\alpha + \beta$): **adrenalina** → shock anafilaktikoan
- selektiboak $\alpha 1$: **fenilefrina** → kongestio-kontrakoa, midriatika
- selektiboak $\alpha 2$: **clonidina** → hipertentsio-kontrakoa, abstinentzia sindromean
- selektiboak $\beta 1$: **dobutamina** → bihotzeko gutxiegitasuna akutua
- selektiboak $\beta 2$: **salbutamol** → antiasmatika

✓ Antagonistak adrenergikoak:

- selektiboak $\alpha 1$: **prazosin** → hipertentsio-kontrakoa,
- selektiboak $\alpha 2$: **mirtazapina** → antidepresibo
- β ez- selektiboak : **propranolol** → hipertentsio-kontrakoa, antiaritmiko...

✓ Antagonistak dopaminergikoak: **haloperidol** → antipsikotikoa

✓ Antagonistak histaminergikoak:

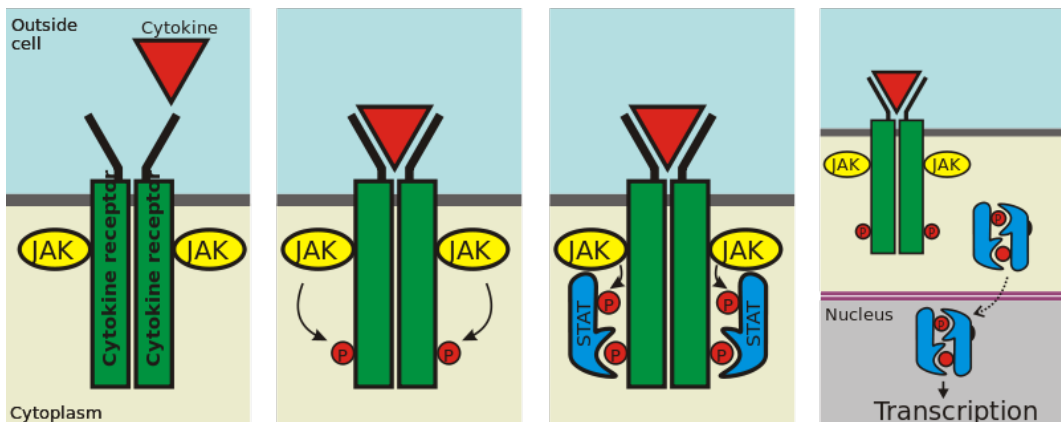
- Anti H1: **klorfeniramina** → antizinetosikoa, vs erreakzio alergikoetan (rinitis..)
- Anti H2: **ranitidina** → ultzera knotrakoa

✓ Agonistak opiodeoak: **morfina** → analgesikoa

✓ Antagonistak opiodeoak : **naloxona** → gaindosietan

3.- Hartzaike farmakologikoak: ezaugarri orokorrak

3.4.- Ekintza entzimatikoa duten hartzaikeak (berezkoa edo elkartua)



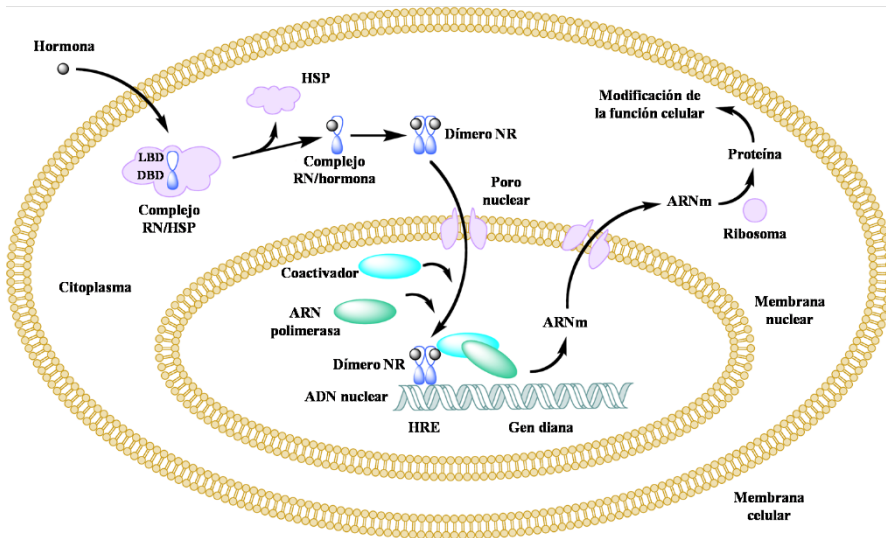
Ekintza entzimatiko elkartua duten hartzaikeak. Estekatzailea lotzean hartzaikearen dimerizazioa suspertzen da. Ondorioz, JAK kina fosforilazilatzen da eta horren bitartez STAT proteinaren dimerizazioa egiten da, transkripzio-faktore bezala nukleoan eragiten.

- Dimerokoak dira
- Berezko ekintza entzimatikoa
 - Berezko fosforilazioa (TK)
 - "G proteina": Ras
 - Seinaleztapena, MAPK bidezkoa
- Ekintza entzimatiko elkartua
 - Fosforilazioa: tirosin kinasas (JAK)
 - Seinaleztapena, JAK-STAT dimero bidez
 - Nukleora igaro eta ADN lotu

- Barneko estekatzaileak: hormonak (intsulina), zitozinak, hazkuntza faktoreak.
- Zelula-metabolismoa, ugalketa, bereizketa, biziraupena erregulatu.

3.- Hartzaille farmakologikoak: ezaugarri orokorrak

3.4.- Zelula barneko hartzailleak



- Zelula barneko proteinak
- Estekatzaille lipidikoak: hormonak, prostaglandinak, gantz-azidoak, D Bit...
- Hartzaille dimeriko aktibatua = transkripzio-faktorea
- ADN lotura = adierazpen genetikoa

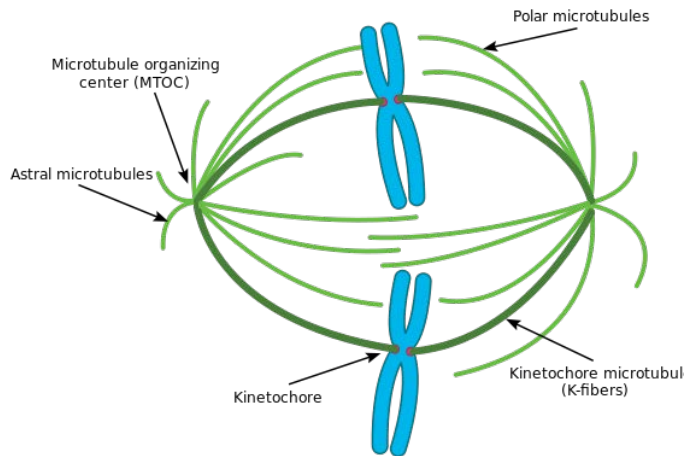
1. motatako zelula barneko hartzaillearen ekintza mekanismoa.

Estekatzaille barik hartzaillea zitosolean dago, estekatzaillea hartzailarekin lotuta denean, HSP proteinen banaketa sortuz, hartzaille dimerizazioa eta nukleora igarotzea suspertzen da.

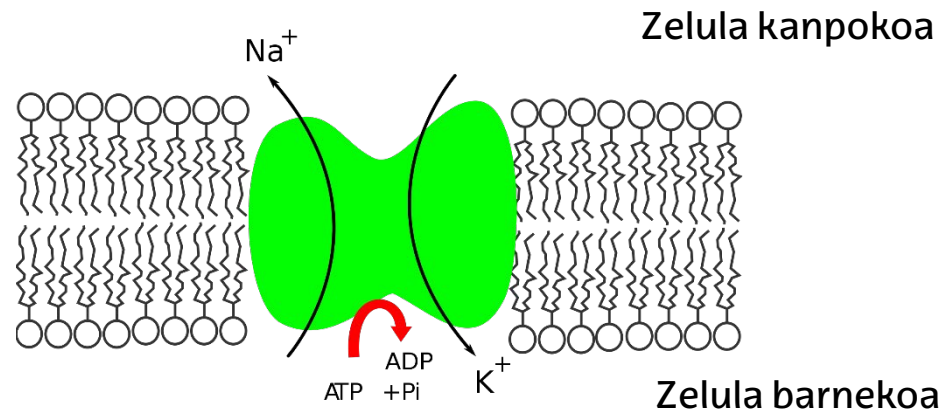
Dimeroa ADNarekin elkartuz, transkripzio faktore bezala ari da adierazpen genetikoa eraldatzen.

4.- Beste itu farmakologikoak:

- Entzimak: COX, xantinooxidasa, kolinesterasa...
- Zelula-egiturak: ADN, mikrotubuluak...
- Garraitzaileak: protoi ponpa, noradrenalina garraiatzailea, Na^+/K^+ ponpa...
- Erreakzio kimikoak: urdaileko pH-a...



Mikrotubuluak



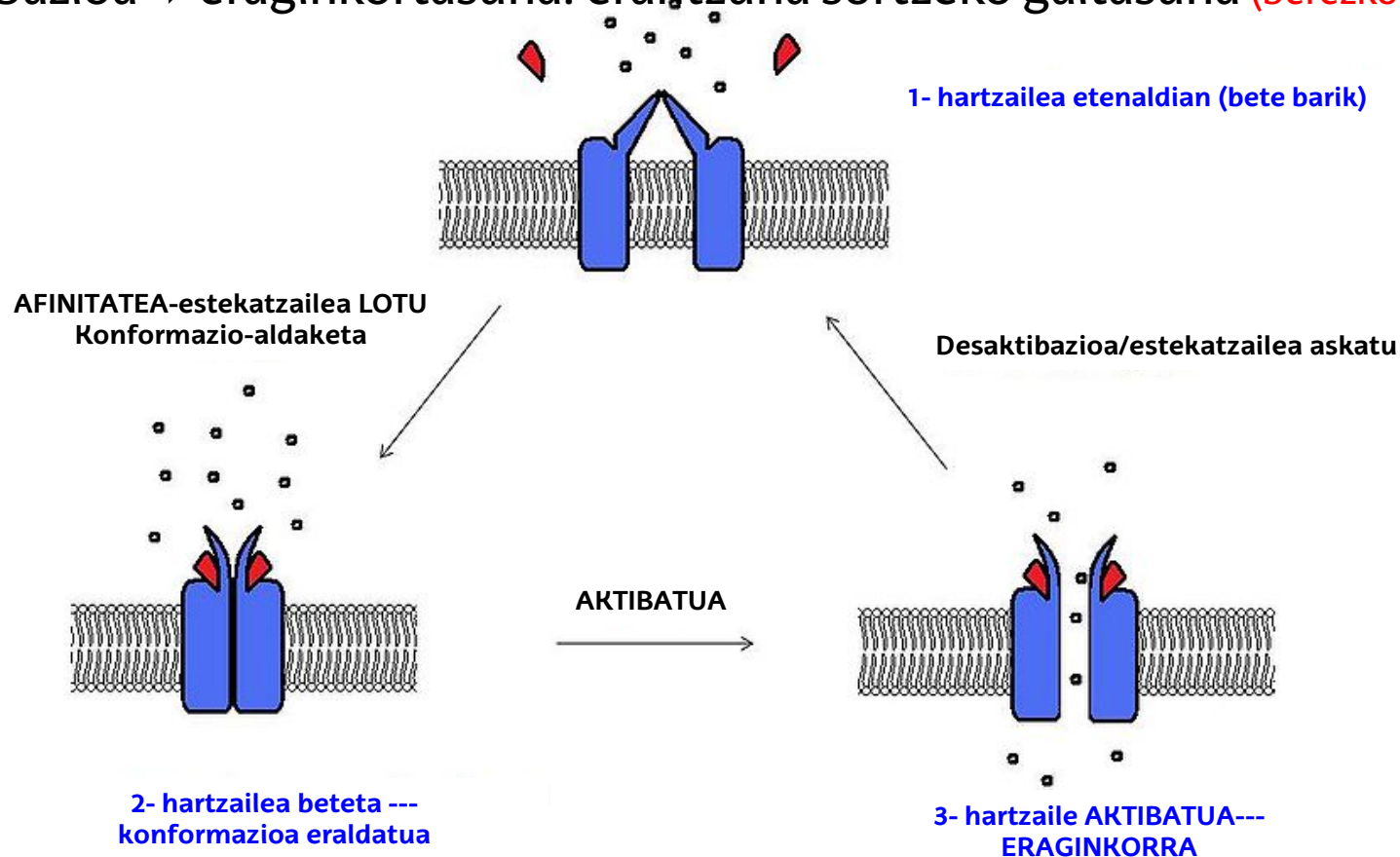
Na^+/K^+ ponpa

5.- Farmako eta hartzailearen arteko elkarrekintza:

afinitatea eta berezko aktibitatea

1.-Lotura ➔ afinitatea: hartzailearekin elkartzeko joera

2.-Aktibazioa ➔ eraginkortasuna: erantzuna sortzeko gaitasuna (berezko jarduera)



Konformazio hiru egoera

6.- Sailkapen farmakodinamikoa

Berezko jardueraren arabera, $\alpha = 0-1$

Erantzun zelularra sortzeko gaitasunarekin erazionatua
Gehienezko eragina zehazten du

AGONISTA – afinitatea zein eraginkortasun handikoa
- eragin maximoa sustatzeko gai dena, $\alpha = 1$

ANTAGONISTA – afinitate hadia
- Eraginkortasun hutsa $\alpha = 0$
- Lotu baina ez aktibatu

AGONISTA PARTZIALA- erdi mailako eraginkortasuna
 $0 < \alpha < 1$

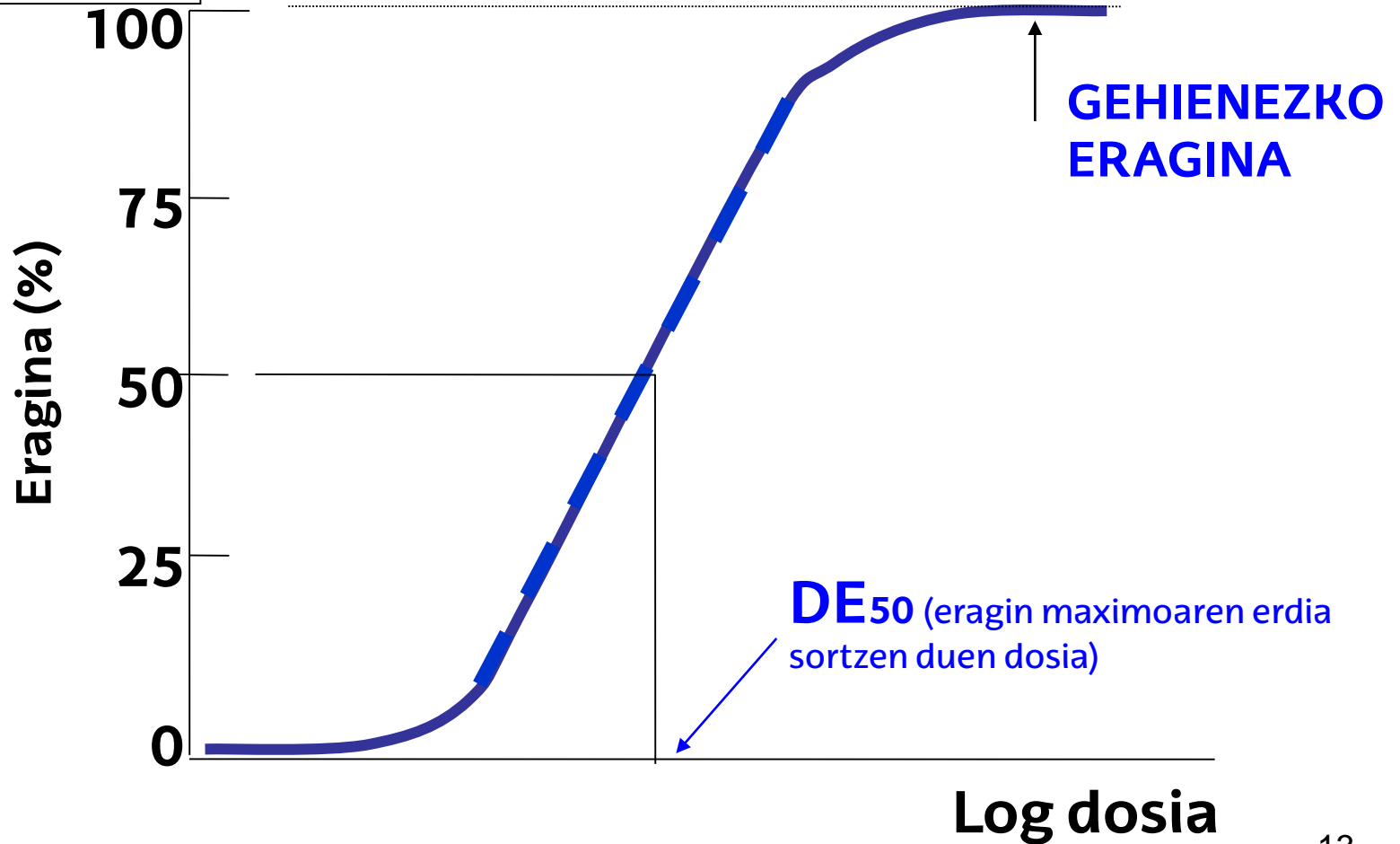
7.- Dosi eragin erlazioa: potentzia eta eraginkortasuna

$$E = \frac{F \times \alpha E_{\max}}{DE_{50} + F}$$

$E_{\max} \Rightarrow$ gehienezko eragina

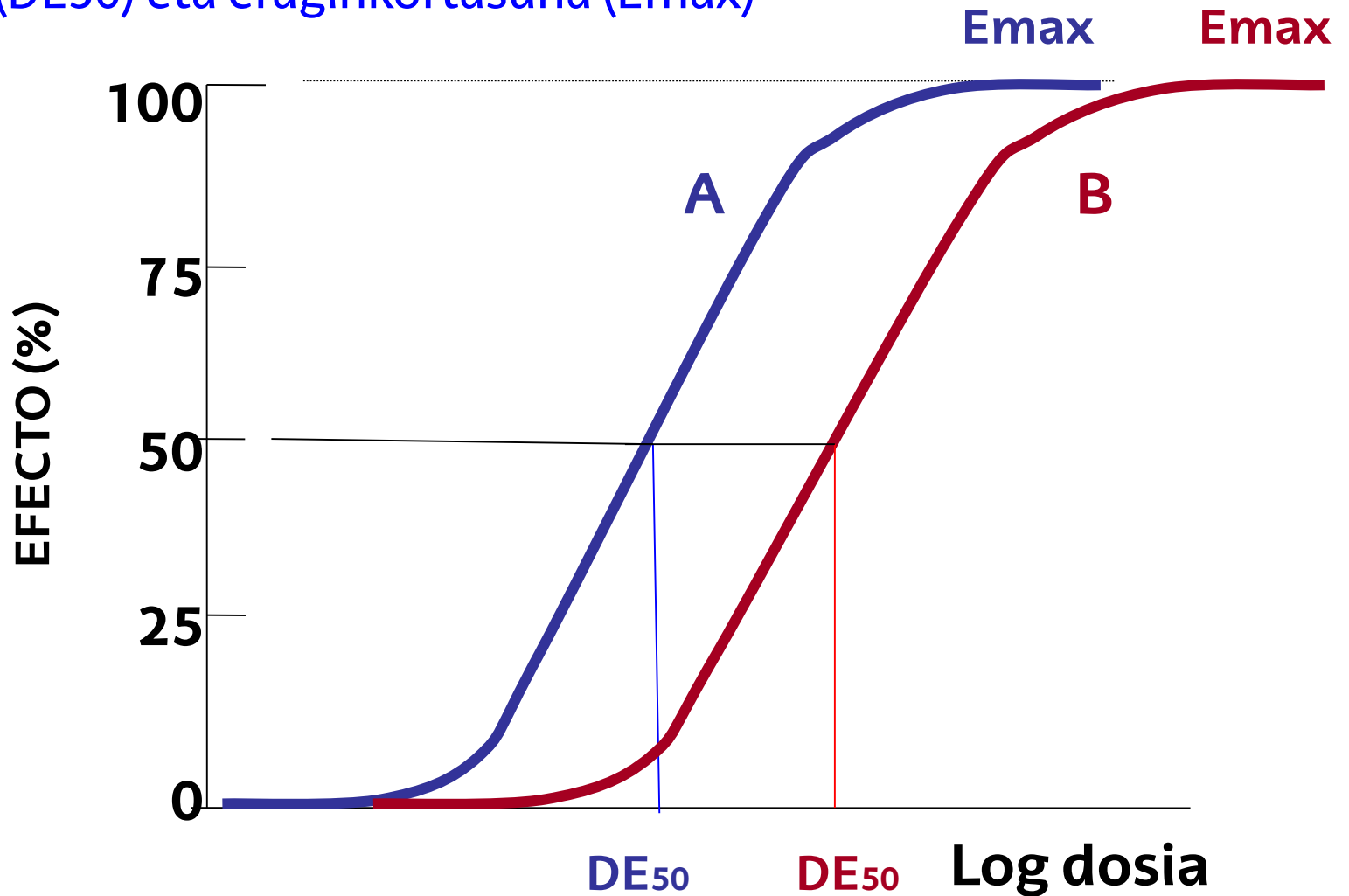
$\alpha \Rightarrow$ berezko jarduera (eraginkortasuna)

$DE_{50} \Rightarrow$ kontzentrazio eraginkor-50 (potentzia) *



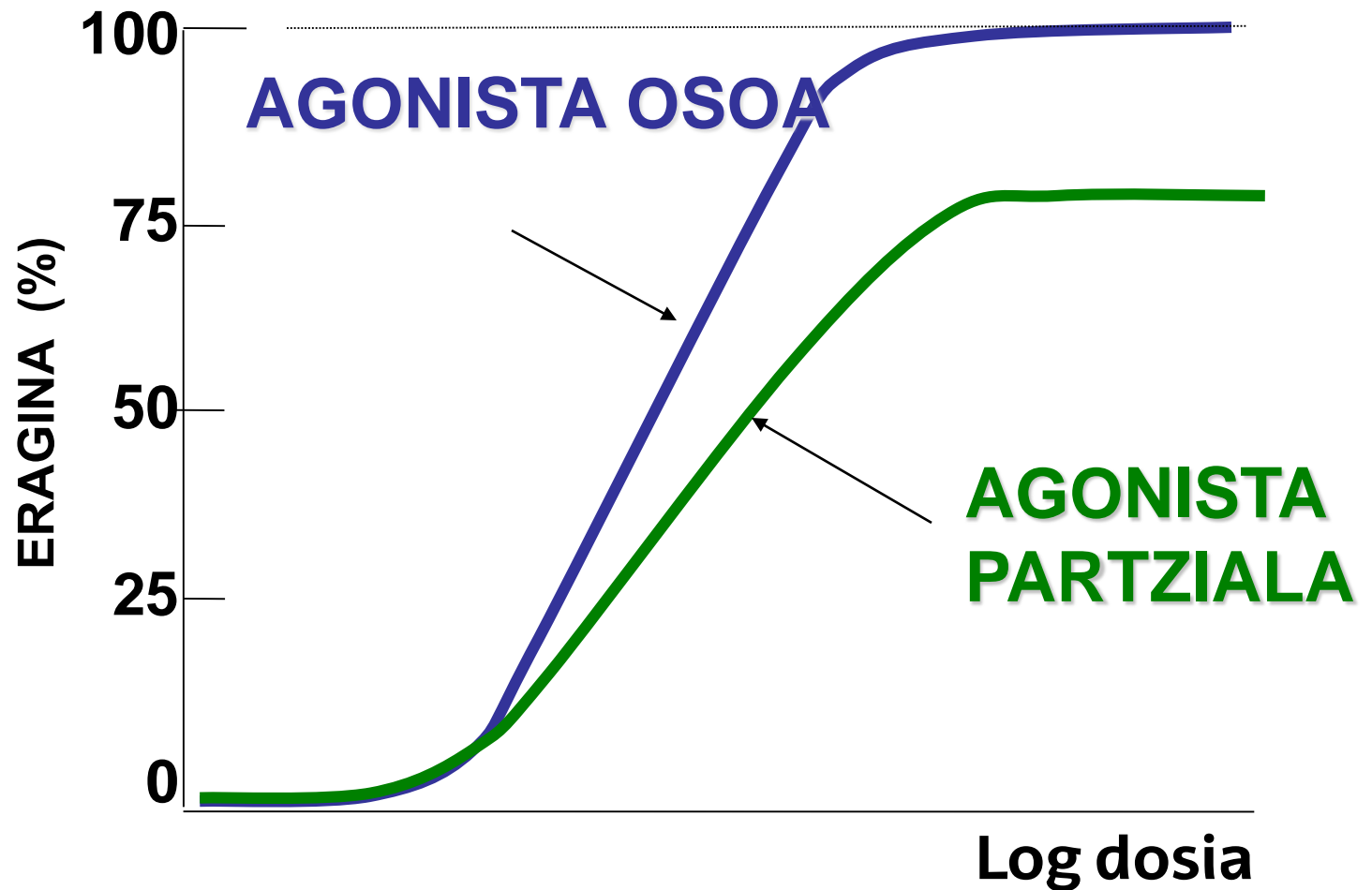
7.- Dosi eragin erlazioa: potentzia eta eraginkortasuna

Potentzia (DE50) eta eraginkortasuna (Emax)



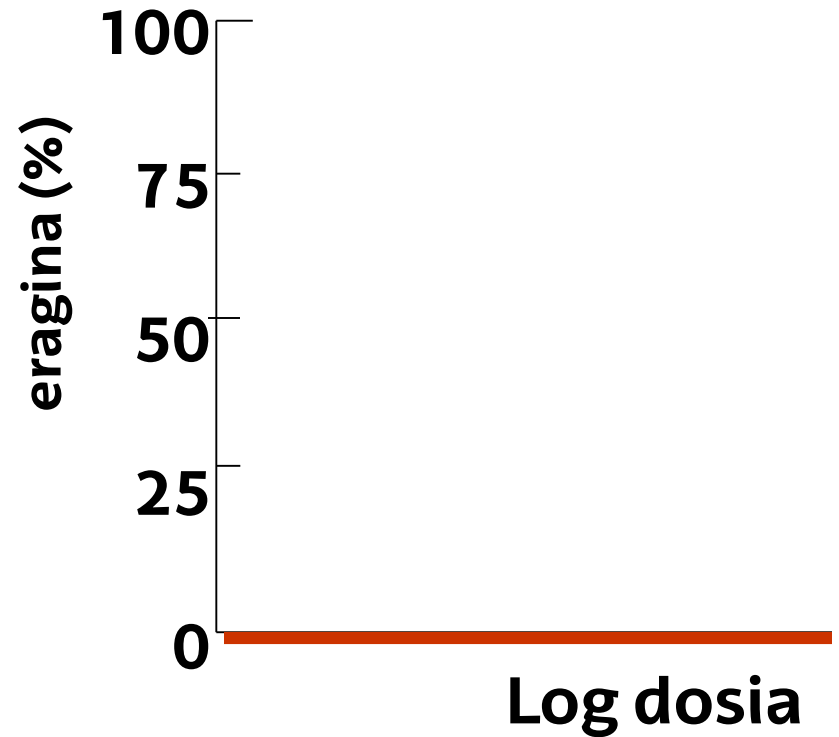
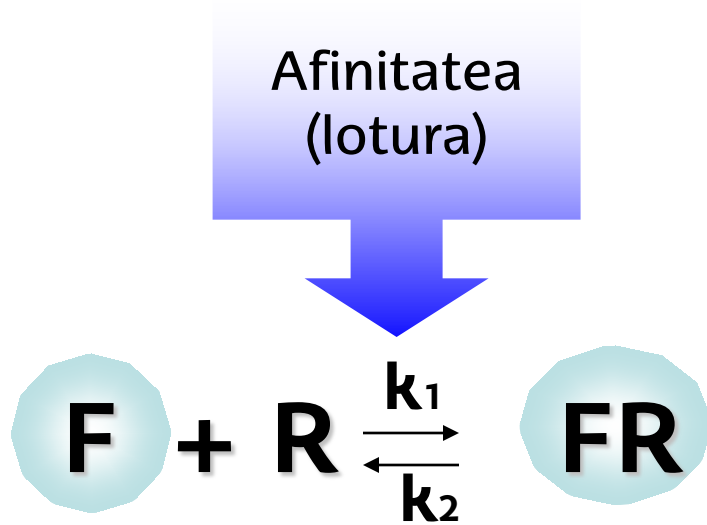
A, B baino potenteagoa da ----> afinitate handiagoa (DE50 txikiagoa)
A eta B eraginkortasun berdina ----> berezko jarduera berdina ¹⁴

Agonista partziala



A. PARTZIALA $\rightarrow 0 < \text{ERAGINKORTASUNA} < 1$

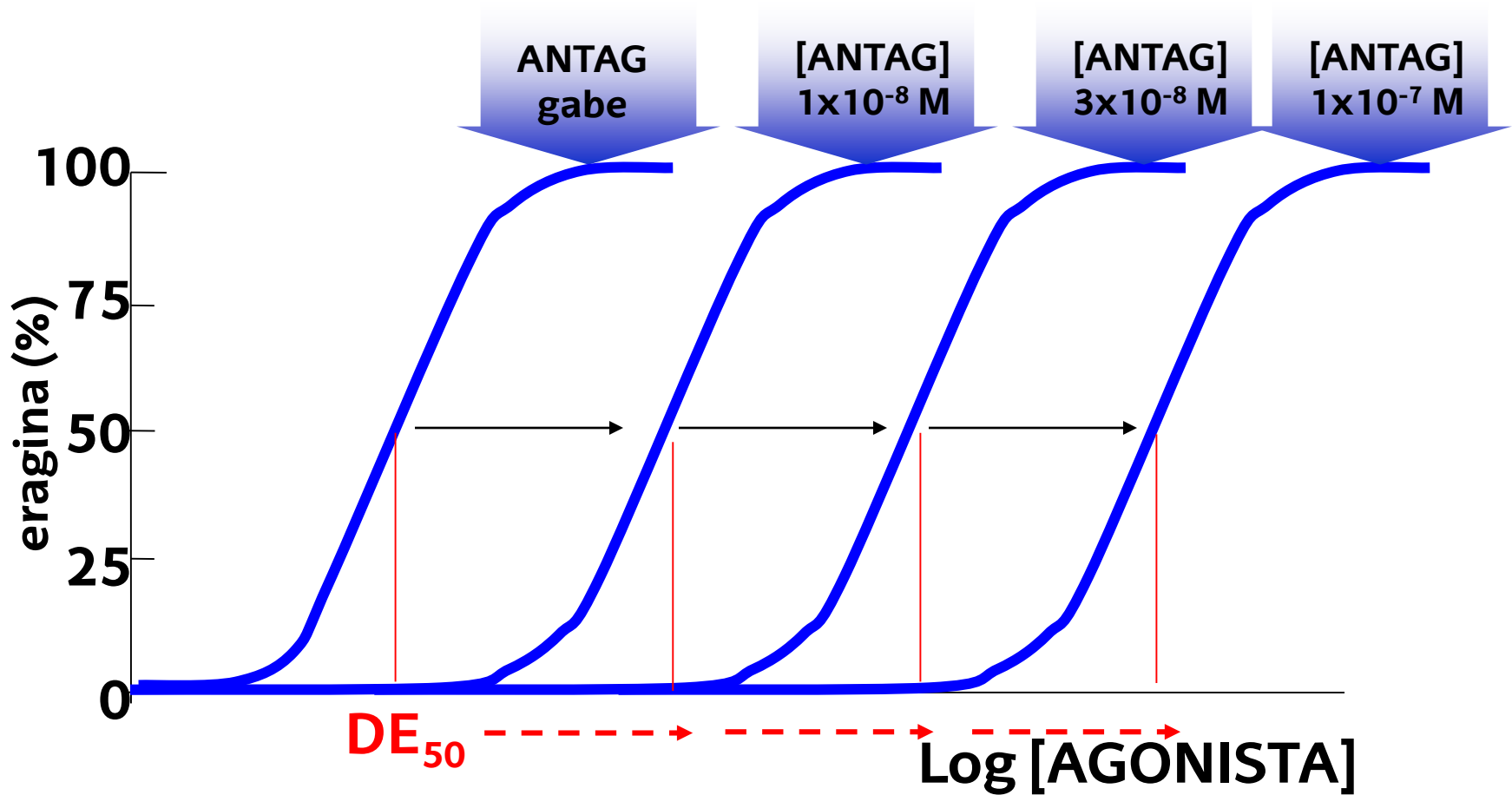
Antagonista



ANTAGONISTA -> eraginkortasuna = 0

Antagonista lehiakorra eta itzulgarria

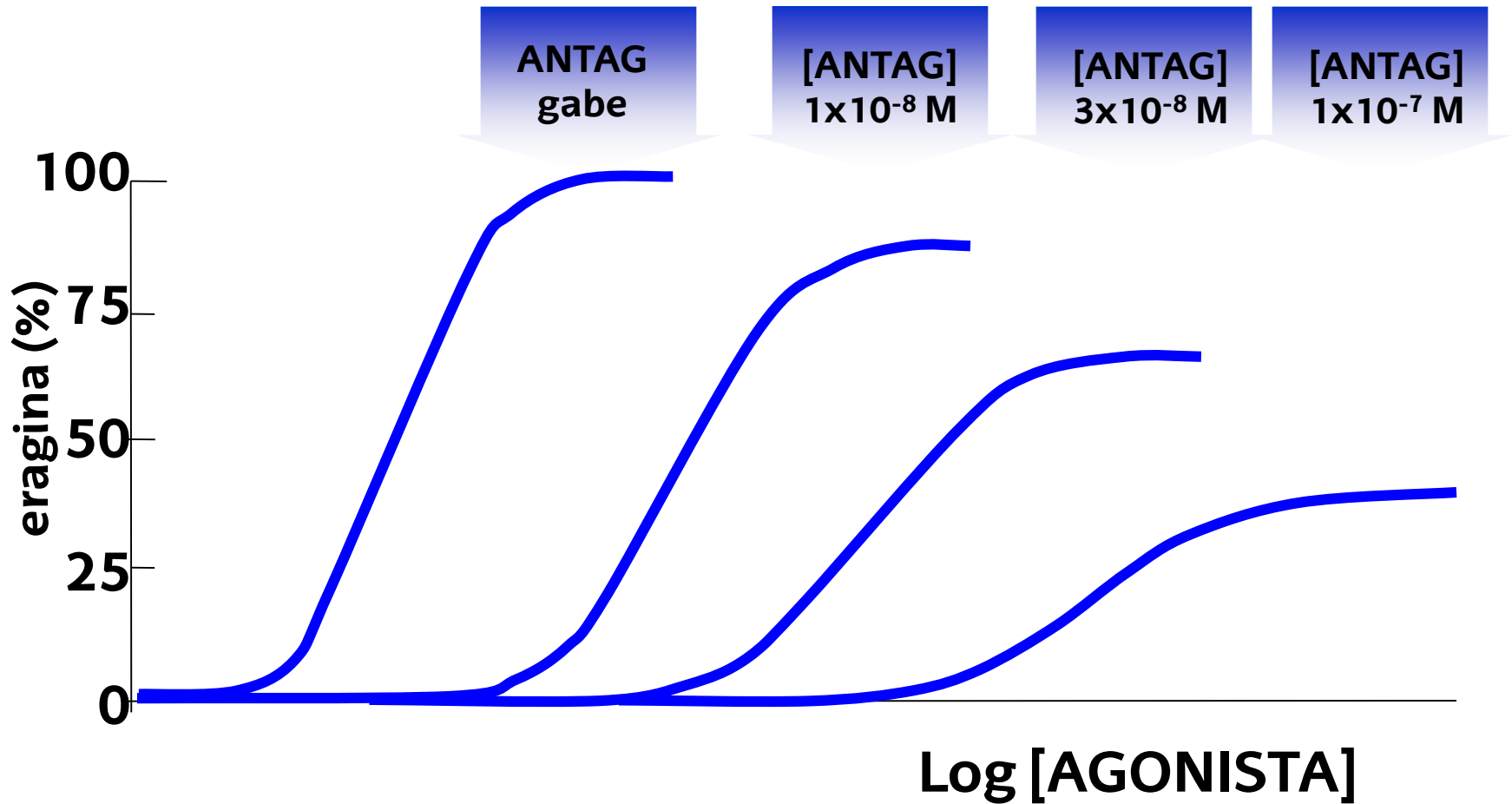
Emax berdina
DE₅₀ handiagoa



Antagonista lehiakorra eta itzulezina

Emax txikiagoa

DE₅₀ handiagoa



8.-Hartzaileen erregulazioa

Tolerantzia (jasankortasuna):

farmakoaren administrazio kronikoaren ondorioz eman daitekeen erantzunaren intensitatearen gutxipena

Dosia handitu beharra

Jatorria:

a) dinamikoa:

- hartzeileen desensibilizazioa (opiazeoak)

b) zinetikoa:

- metabolismo handipena (fenobarbital)