

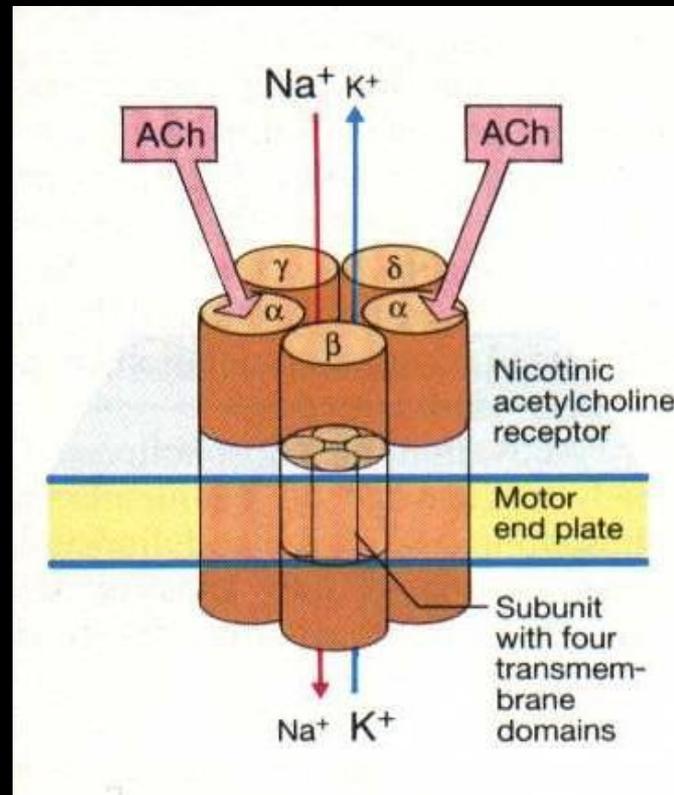
Interação Fármaco-Receptor

Alvos para ação de fármacos:

Canais iônicos – alguns ligados a receptor;

Enzimas – o fármaco é um inibidor competitivo ou falso substrato;

Moléculas carreadoras



Interação Fármaco-Receptor

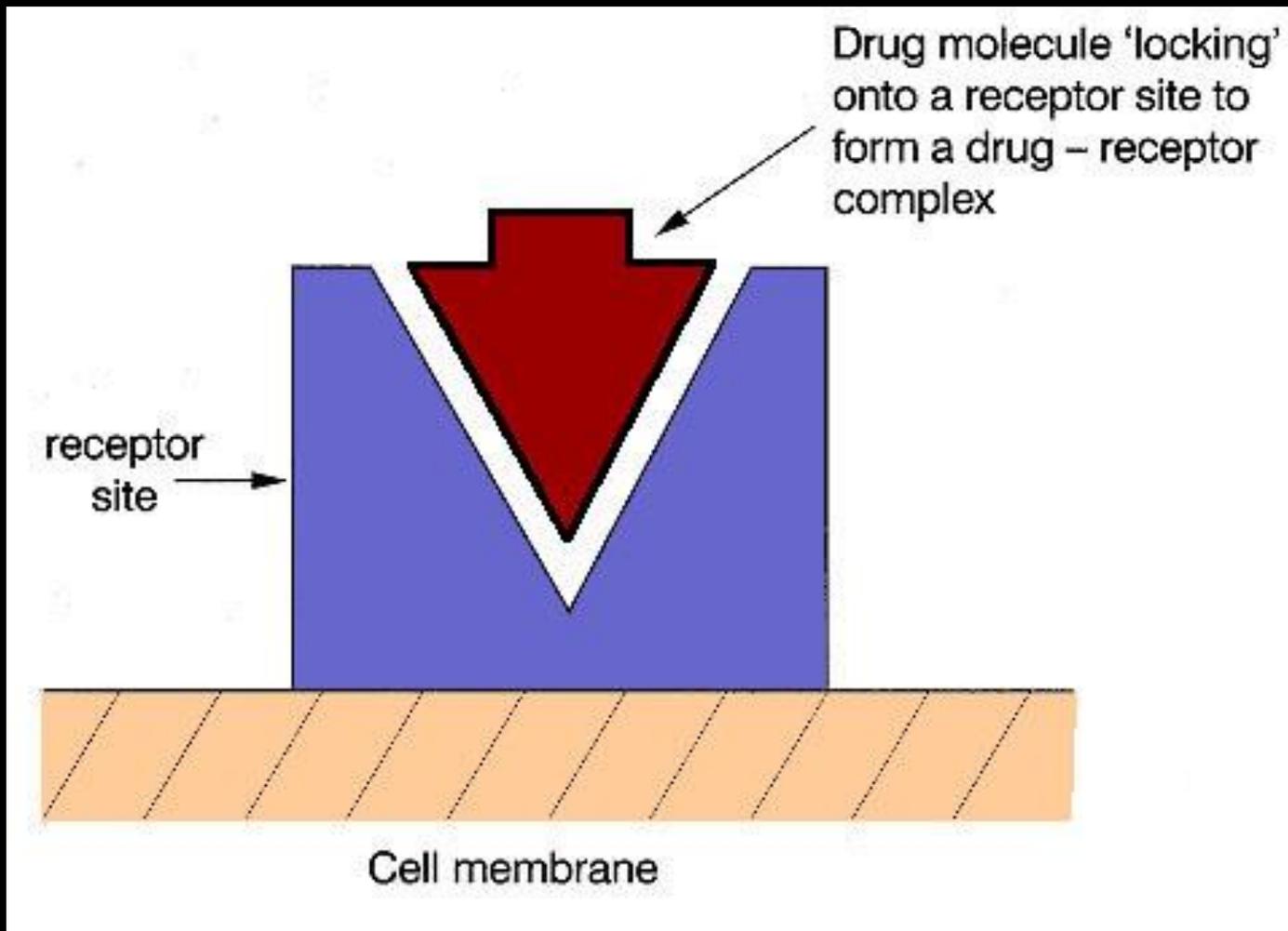
Receptores:

Proteínas especializadas no **reconhecimento** de uma molécula específica e na **transdução** desta ligação a um evento celular característico

Locais onde o fármaco se liga para desencadear um efeito

Interação fármaco-receptor envolve todos os tipos de interação química;

Modelos de ligação fármaco-receptor



Receptor

Efector

Resposta

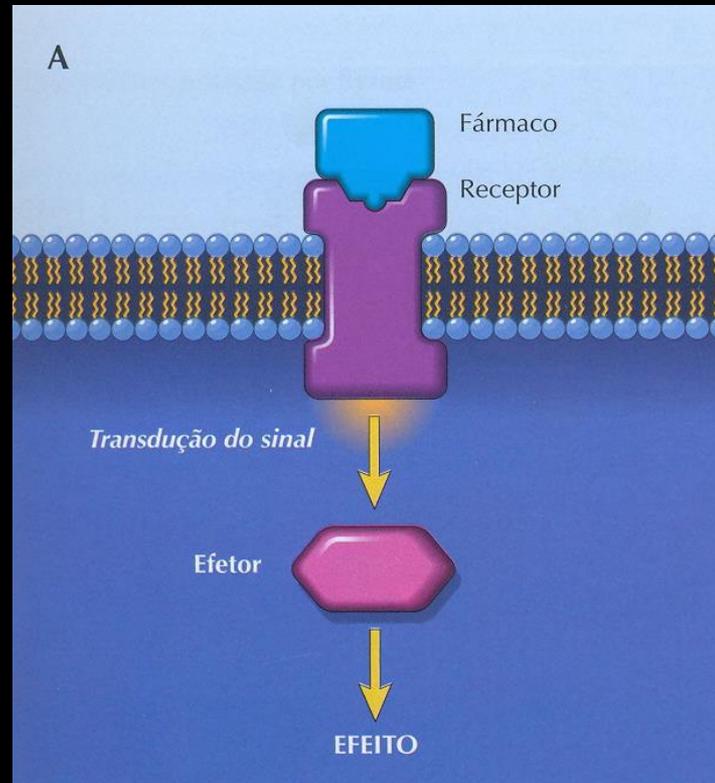


X



Tóxica

Benéfica



Receptor

Efector

Resposta

1) $F + R = FR$



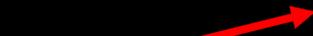
X



Tóxica

Benéfica

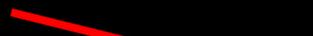
2) $F + R = FR$



X



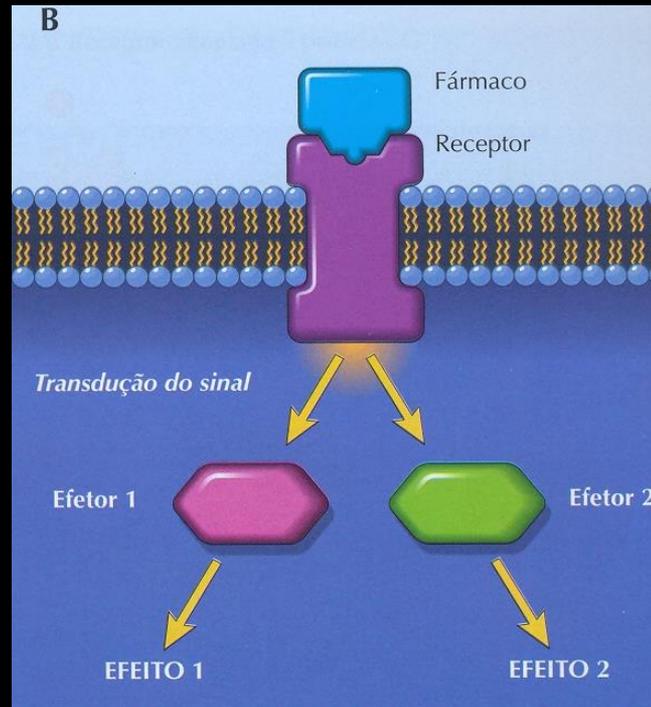
Tóxica



Y



Benéfica



Receptor

Efector

Resposta

1) $F + R = FR$



X



Tóxica

Benéfica

Tóxica

2) $F + R = FR$



X



Y



Benéfica

3) F +



R1 = FR1



X



Tóxica



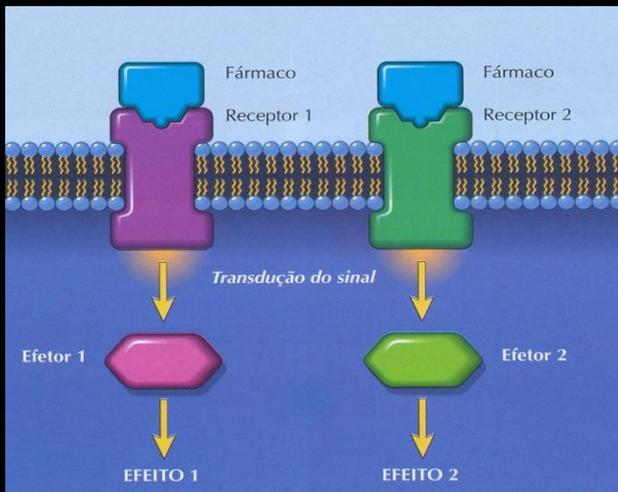
R2 = FR2



Y



Benéfica



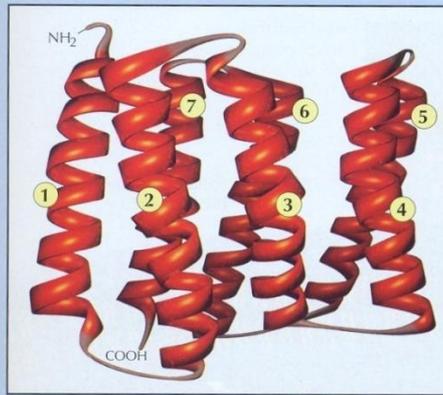
Seletividade *versus* Especificidade

Fármaco específico → produz somente um efeito. Atua em um único receptor

Fármaco seletivo → Muitas fármacos interagem com vários receptores, mas com diferente afinidade.

Receptores - 4 famílias

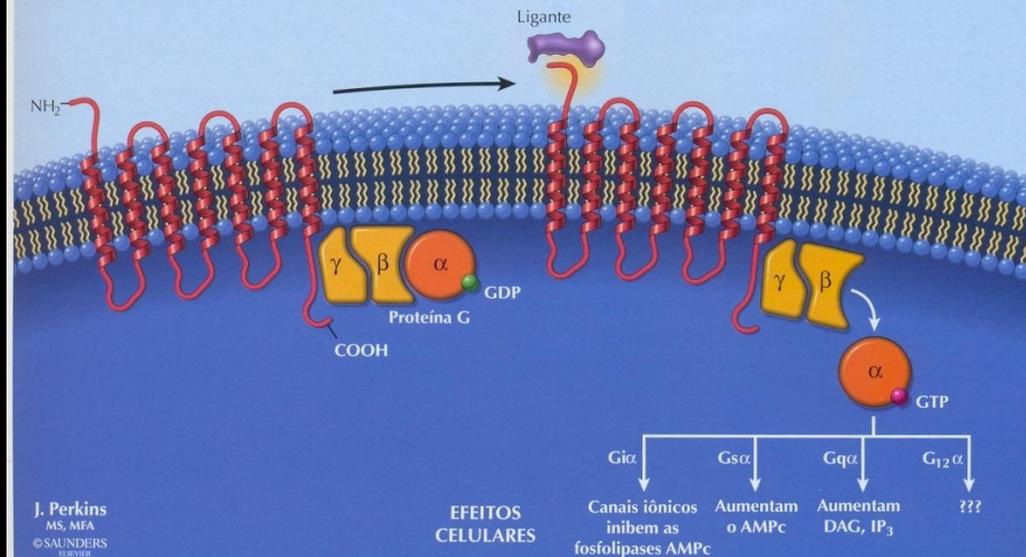
Acoplados à proteínas G



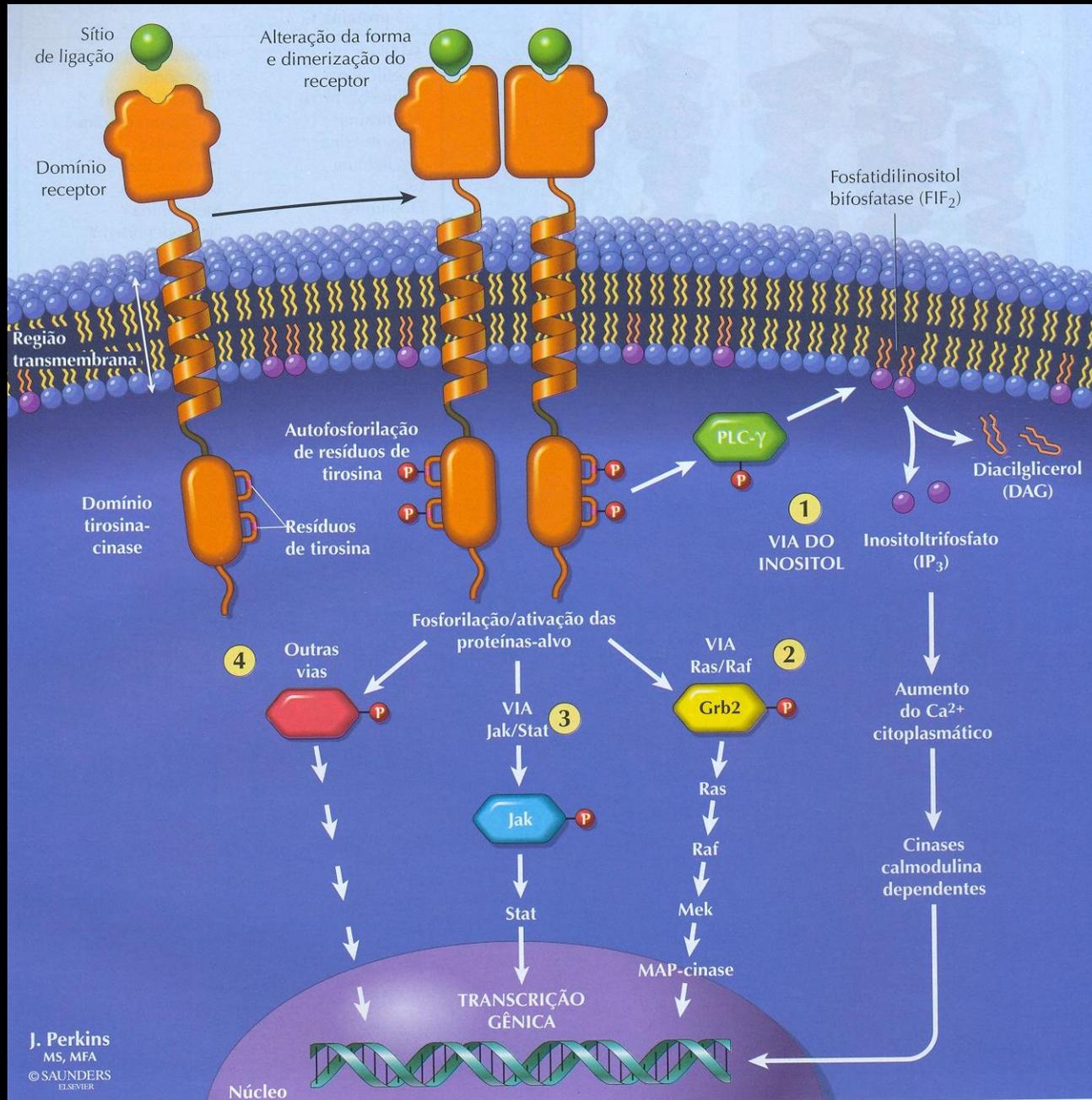
Receptor α -adrenérgico, um receptor acoplado à proteína G com 7 hélices α transmembrana

Exemplos de ligantes de receptores acoplados à proteína G

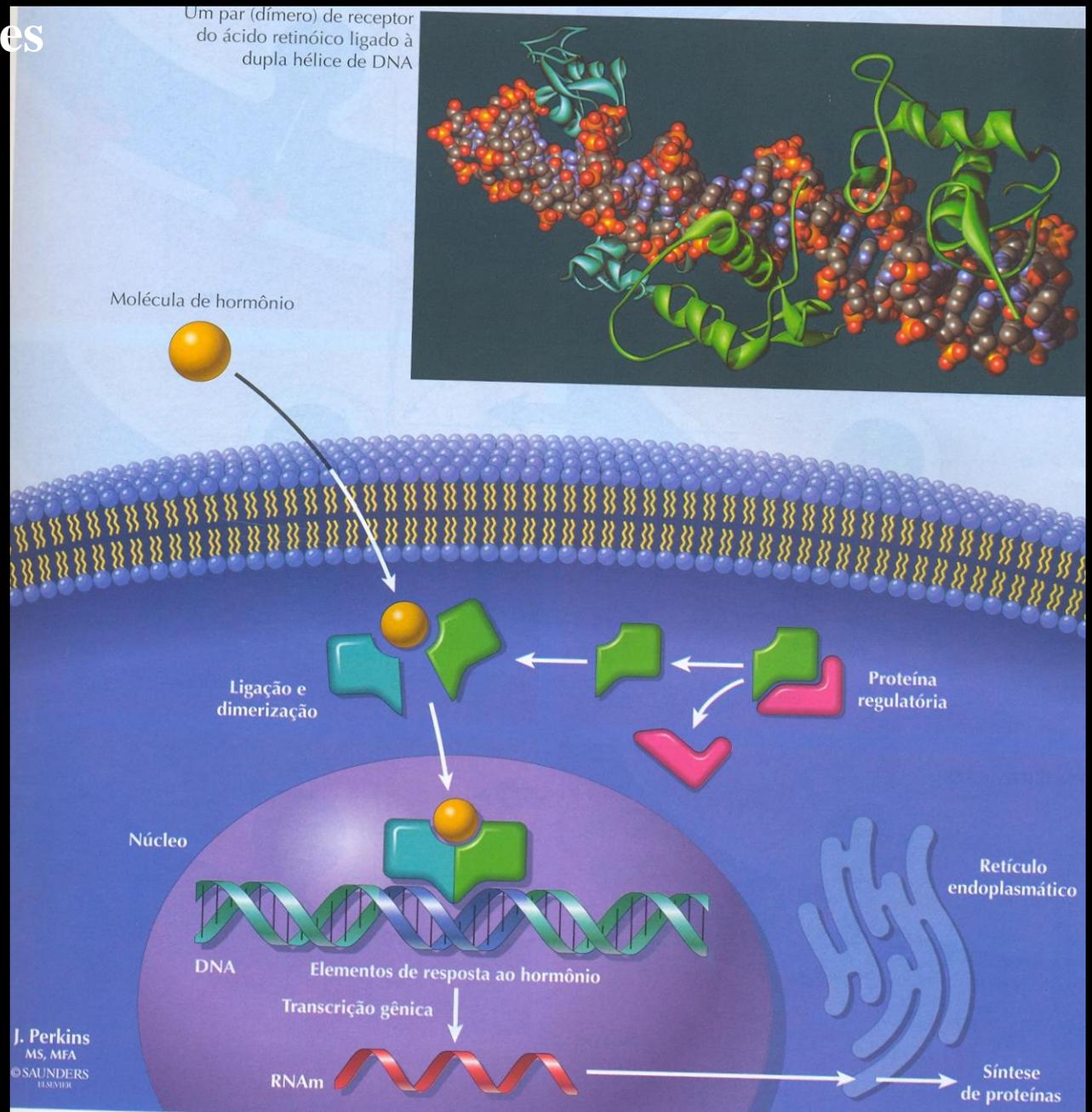
5-HT	Hormônio luteinizante
Acetilcolina (muscarínico)	Hormônio paratireóideo
Adenosina	Hormônio tireóideo
Angiotensina	Histamina
Bradicinina	Interleucinas
CCK	Leucotrienos
Dopamina	Melatonina
Epinefrina	Neuropeptídeo Y
GABA	Neurotensina
Glucagônio	Norepinefrina
Glutamato	Opióides
Hormônio adrenocorticotrópico	Purinas
Hormônio foliculo estimulante	Somatostatina
	Taquicinas
	Trombina
	Vasopressina



Acoplados à tirosina quinase



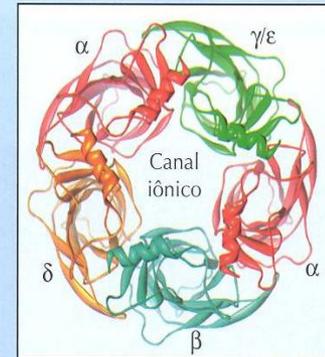
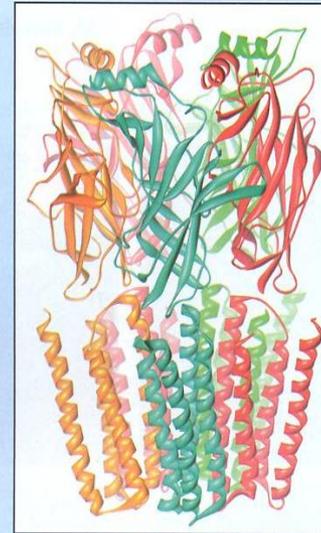
Hormônios esteroides



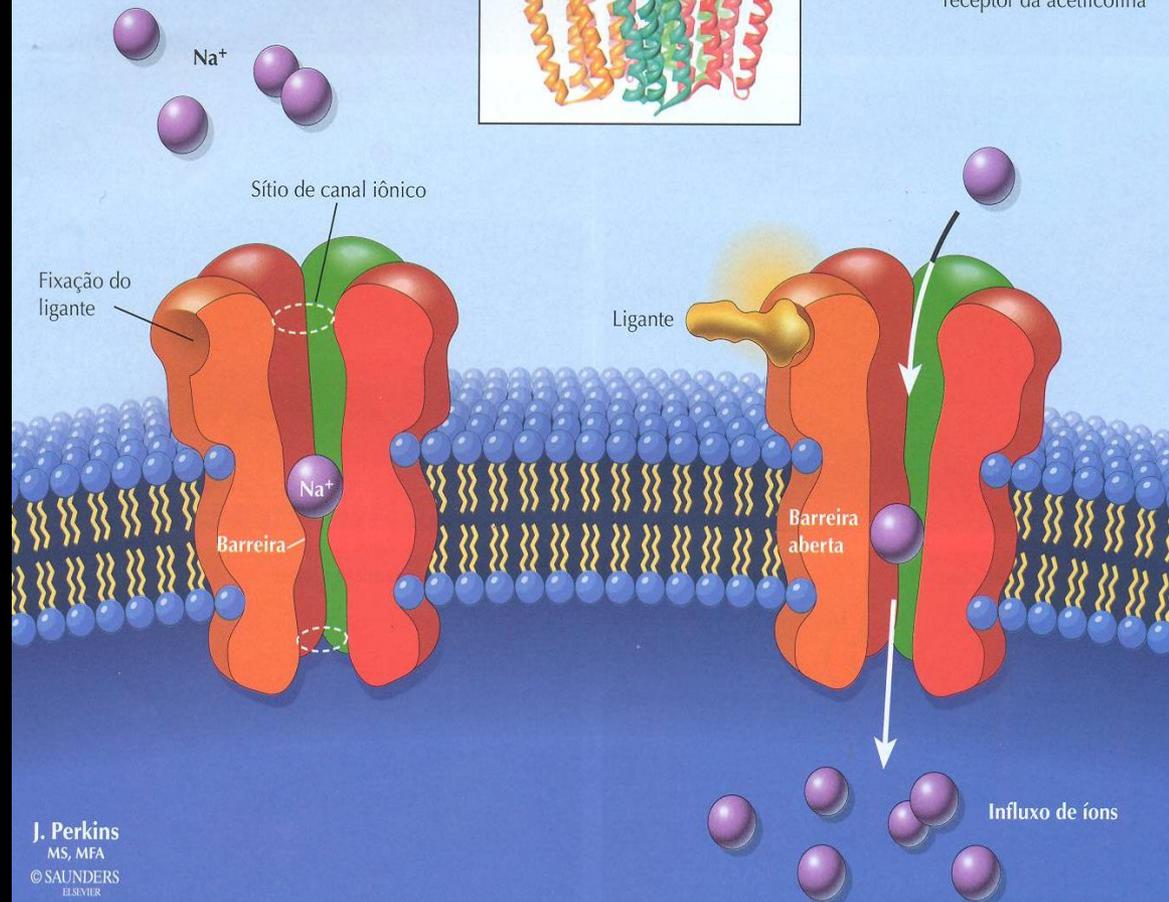
Canais iônicos

Exemplo de canal iônico acionado por ligante:
modelo em fitas do receptor nicotínico da
acetilcolina visualizado pela lateral

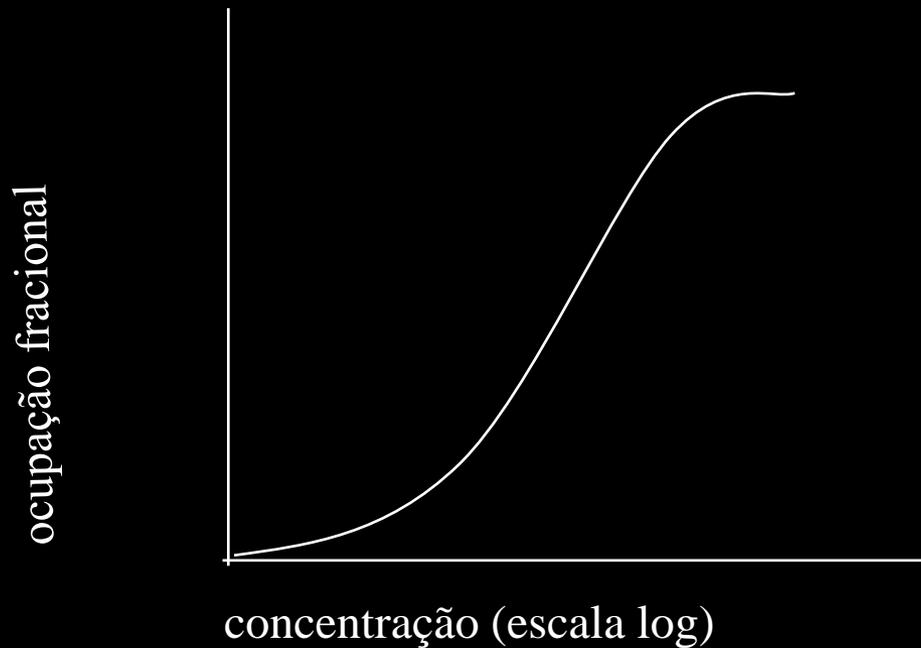
O receptor é composto por 5 subunidades:
 $2\alpha, 1\beta, 1\delta$ e 1γ ou 1ϵ



Vista extracelular (de cima) do
receptor da acetilcolina



CURVA CONCENTRAÇÃO-EFEITO



- relação entre a ocupação do receptor e a resposta é usualmente não linear
- não se sabe a concentração do fármaco nos receptores

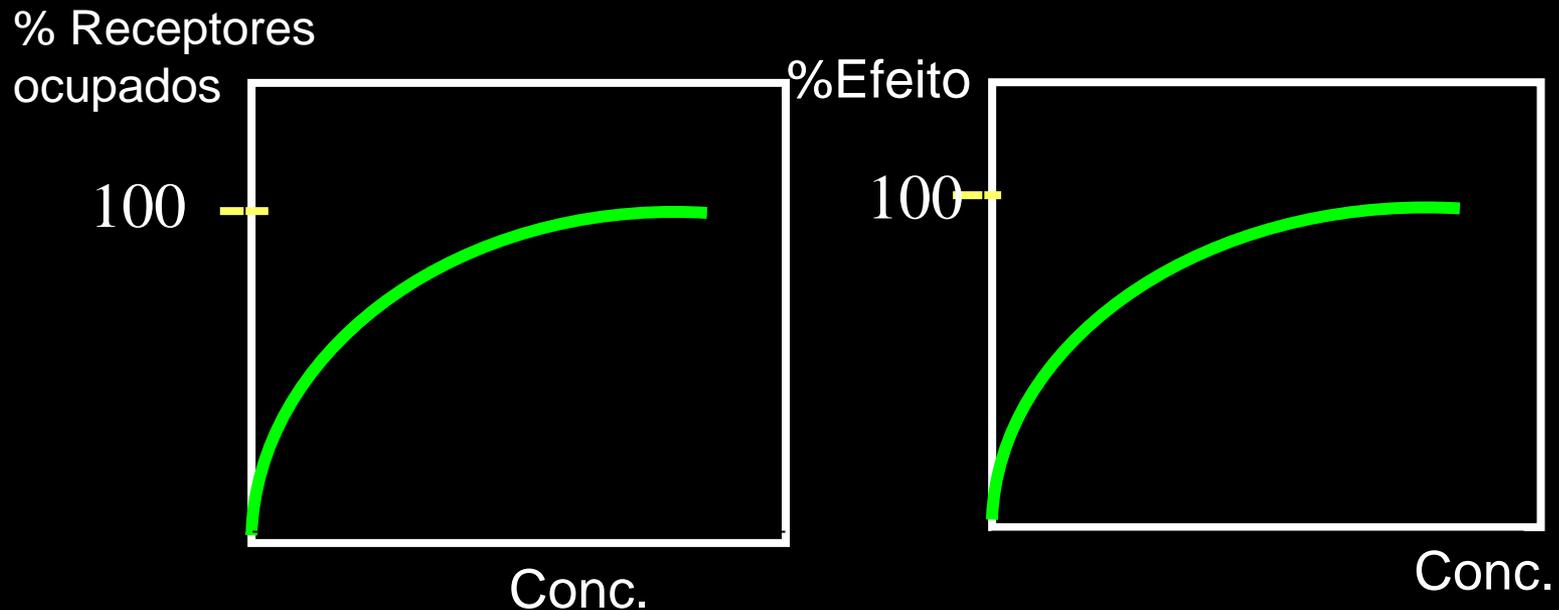
Classificação dos fármacos

- Agonistas plenos - $AI = 1$
- Agonistas parciais - $0 < AI < 1$
- Antagonistas - $AI = 0$

Classificação dos fármacos

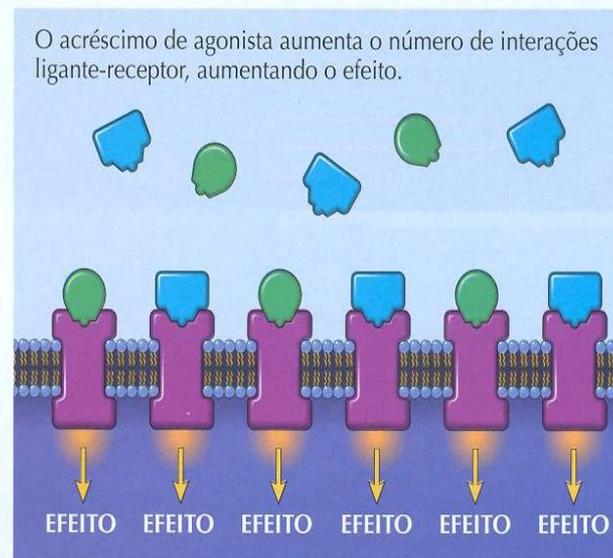
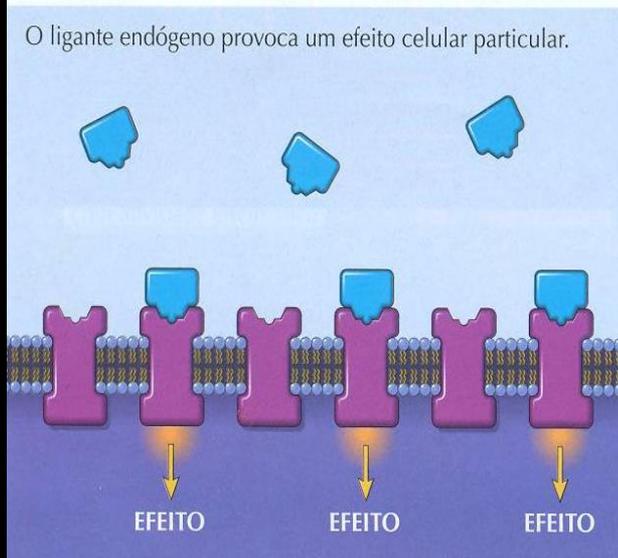
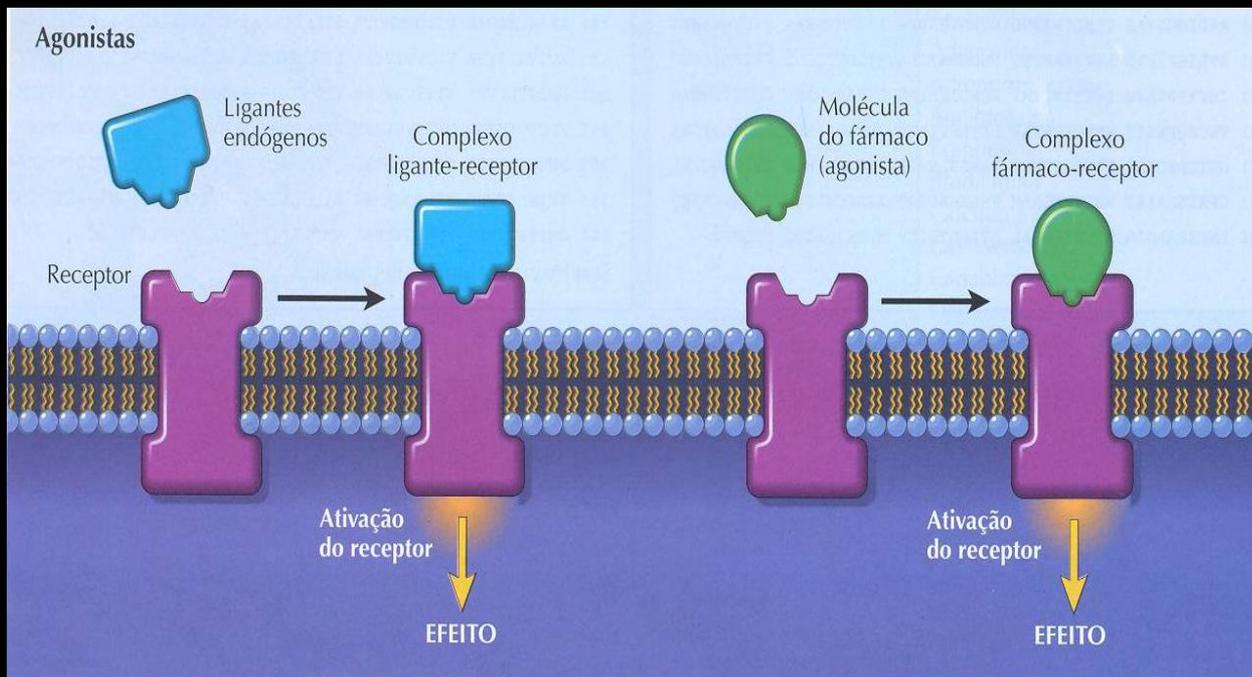
- **Agonistas totais:** ligam-se a receptores fisiológicos e simulam os efeitos de compostos reguladores endógenos. Respostas máximas correspondem à resposta total do tecido.
- **Agonistas parciais:** parcialmente eficazes como agonistas. Resposta máxima é menor que a resposta total do tecido.

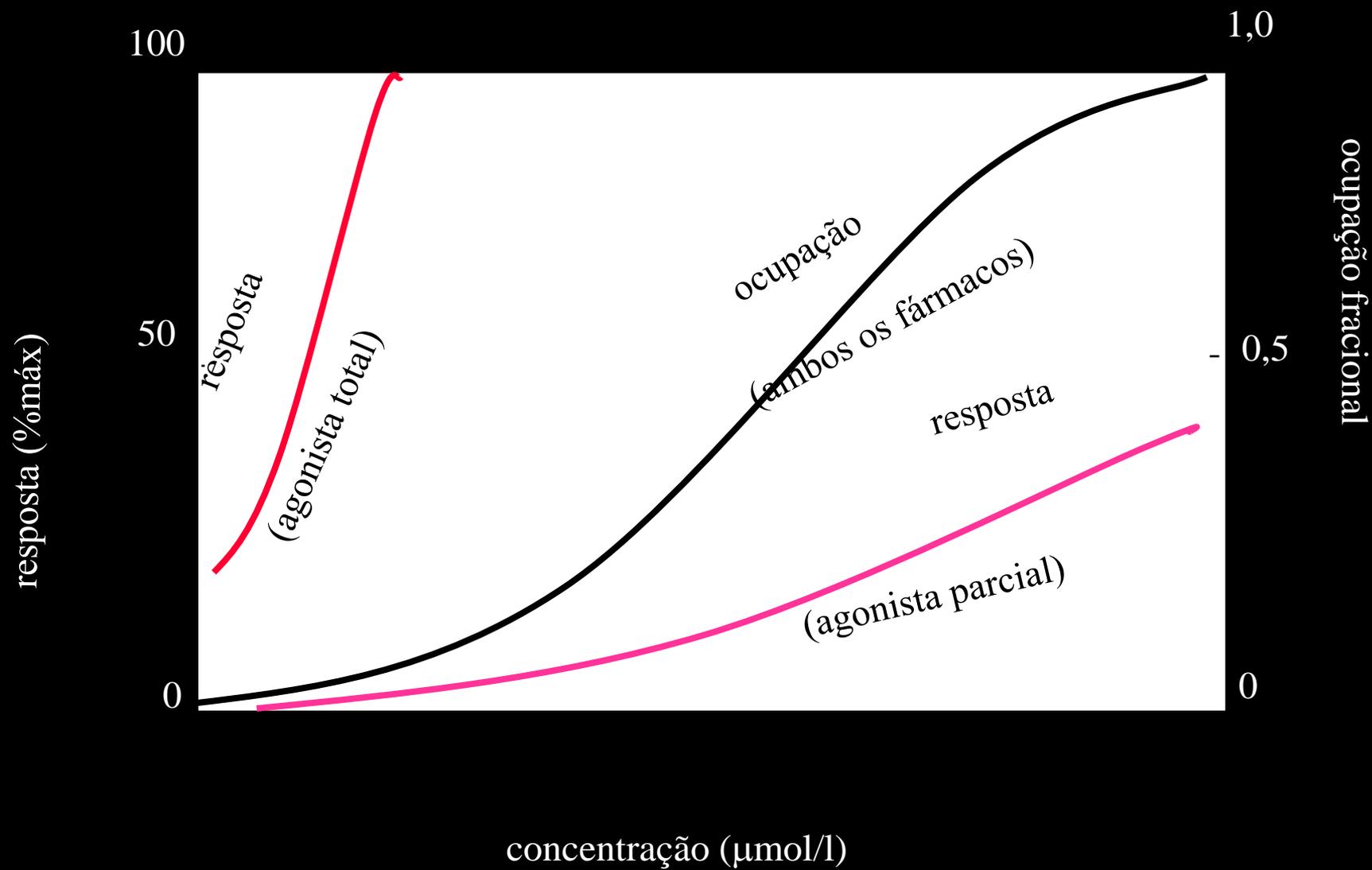
Teoria da ocupação - Clark (1933)

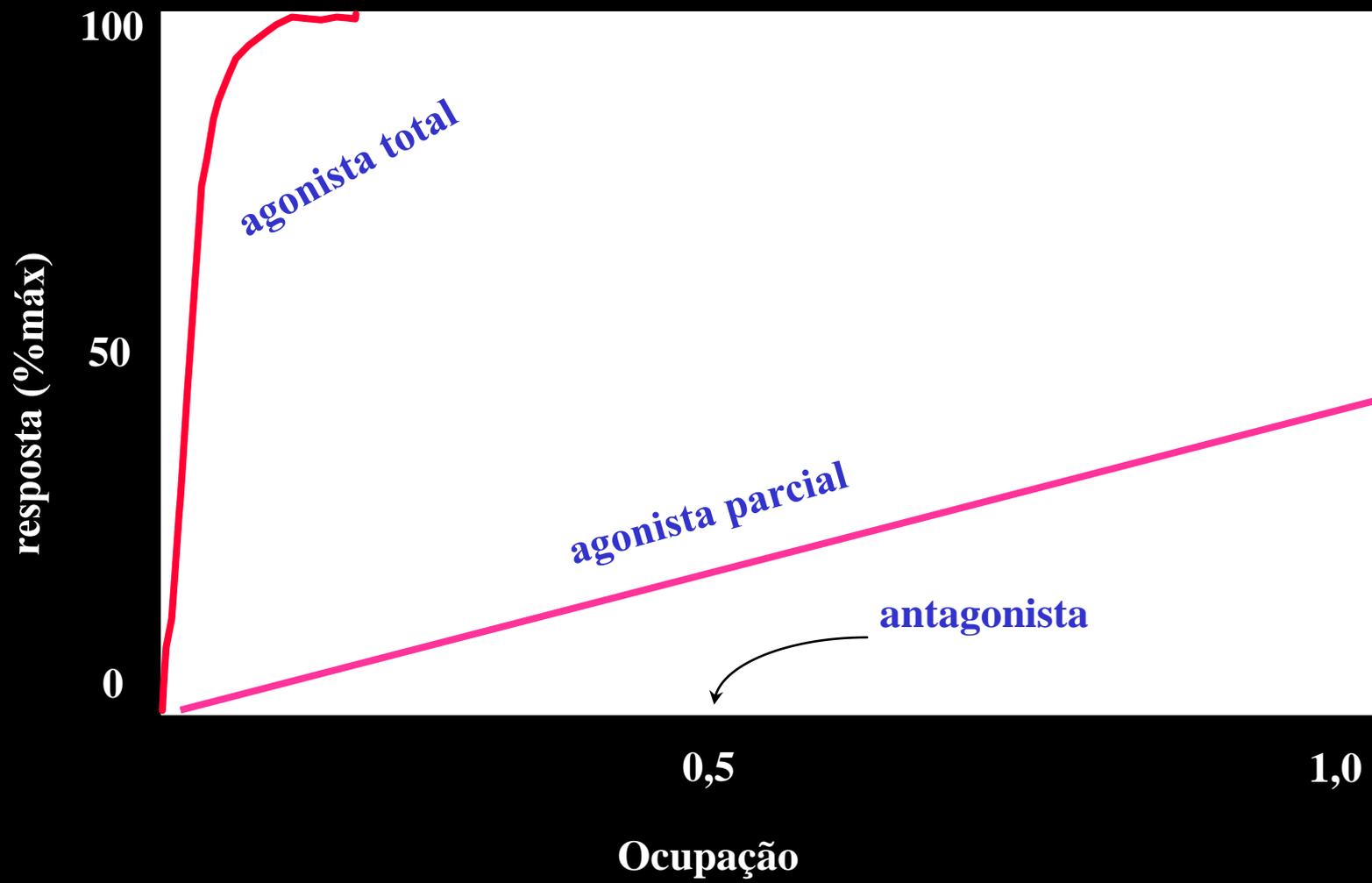


Efeito é proporcional ao número de receptores ocupados

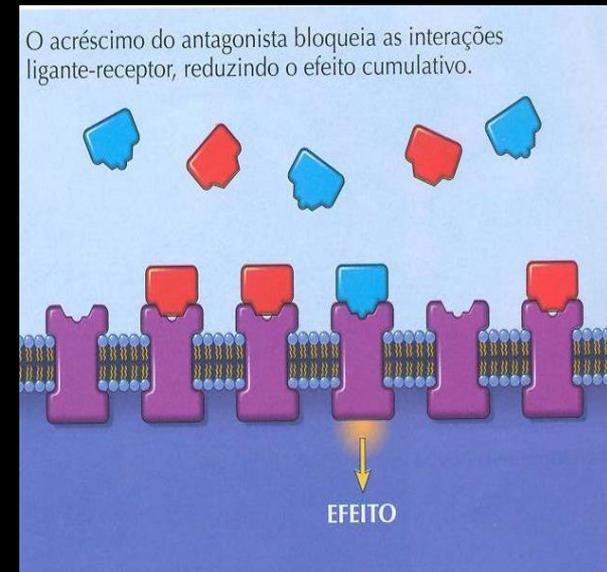
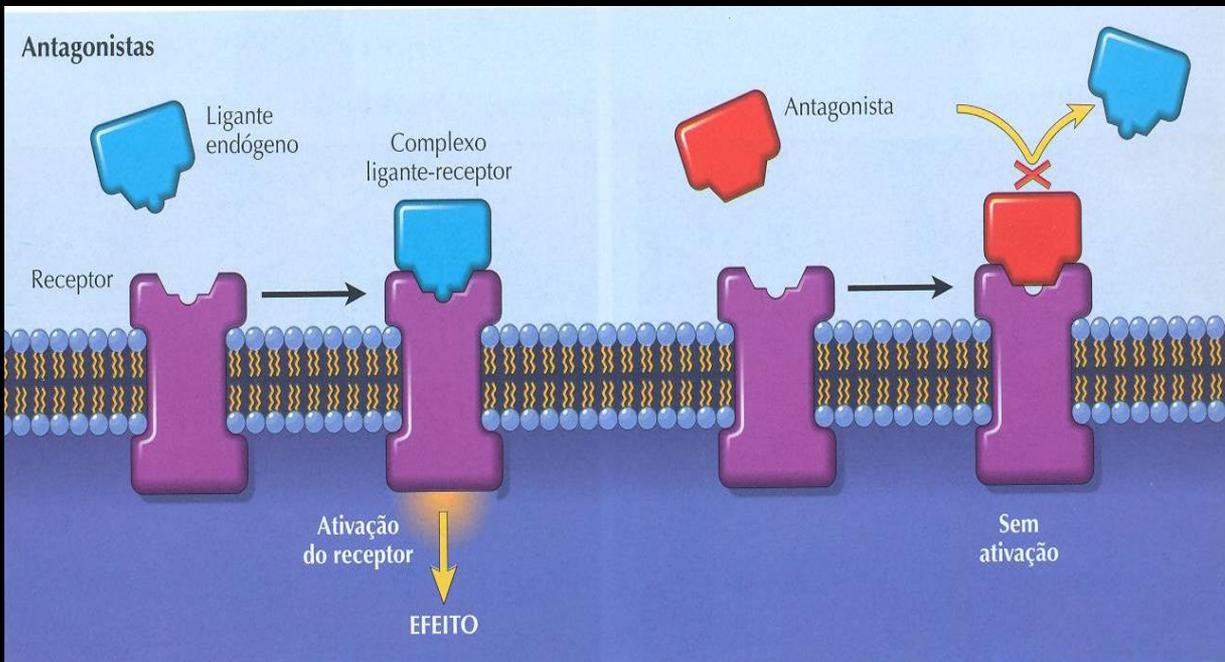
Agonistas



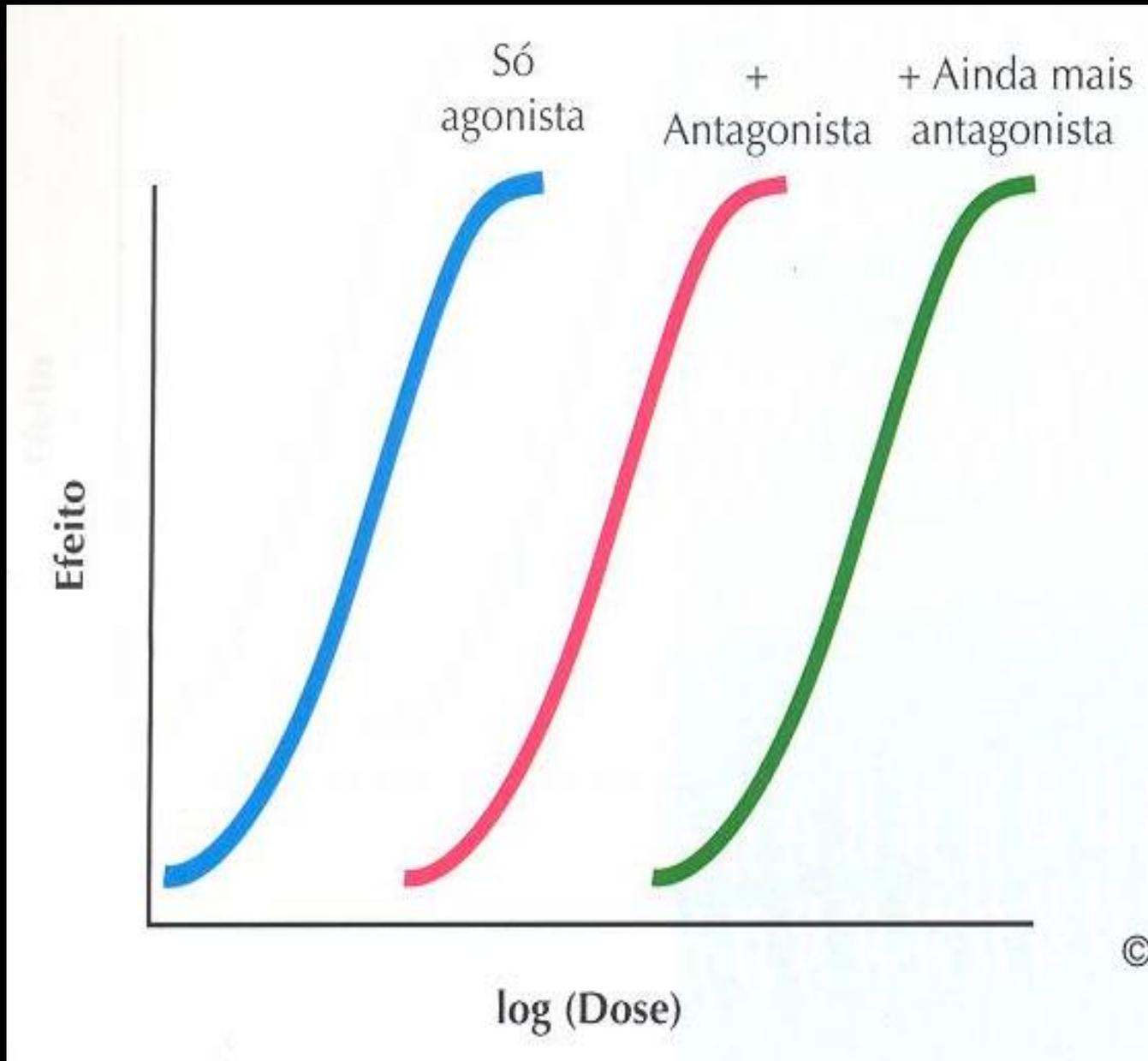




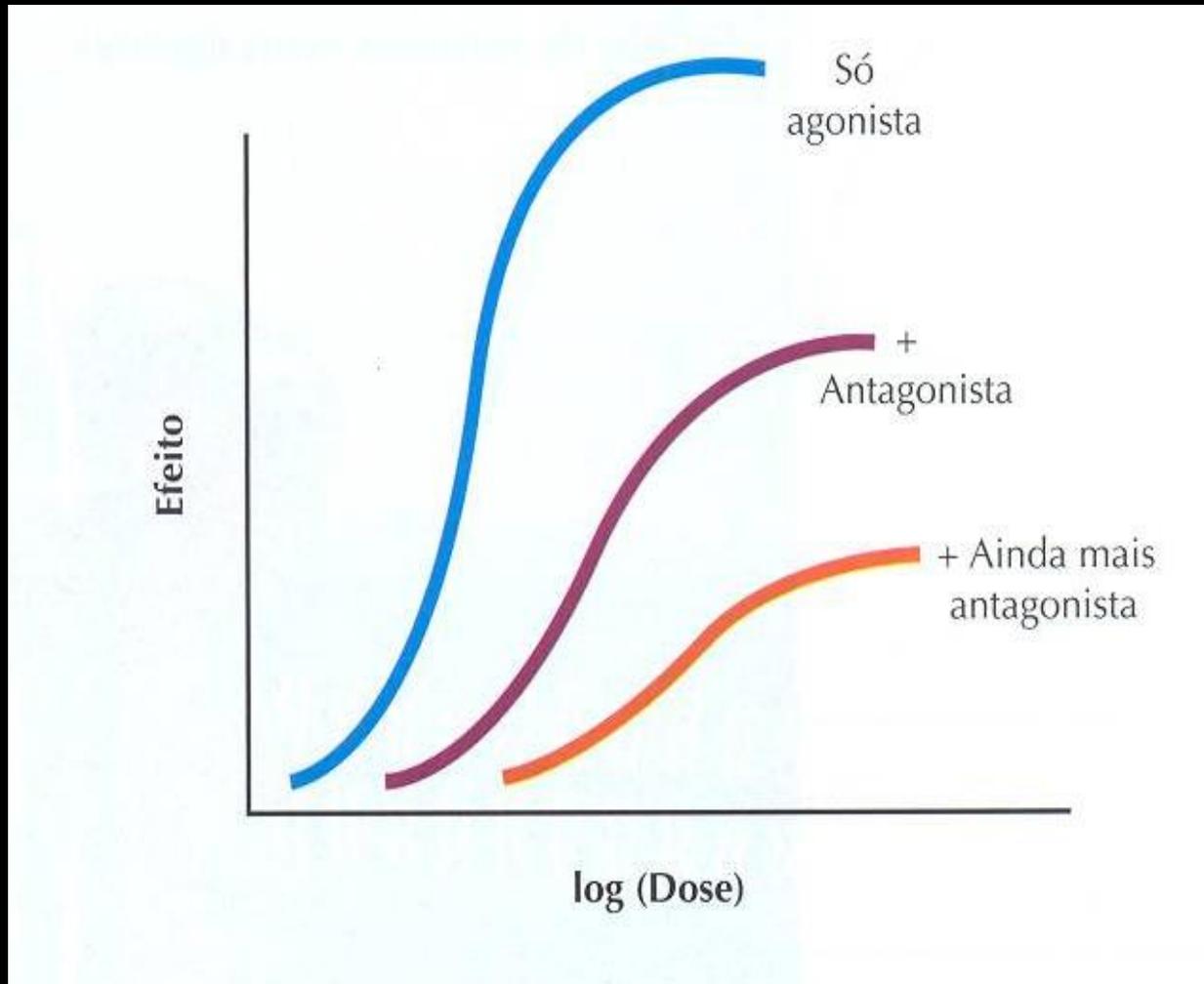
Antagonistas competitivos reversíveis: ligam-se aos receptores e interferem na ligação dos agonistas. Inibem a ação de um agonista, mas o quadro reverte-se quando é dada nova concentração de agonistas.



Antagonistas competitivos reversíveis

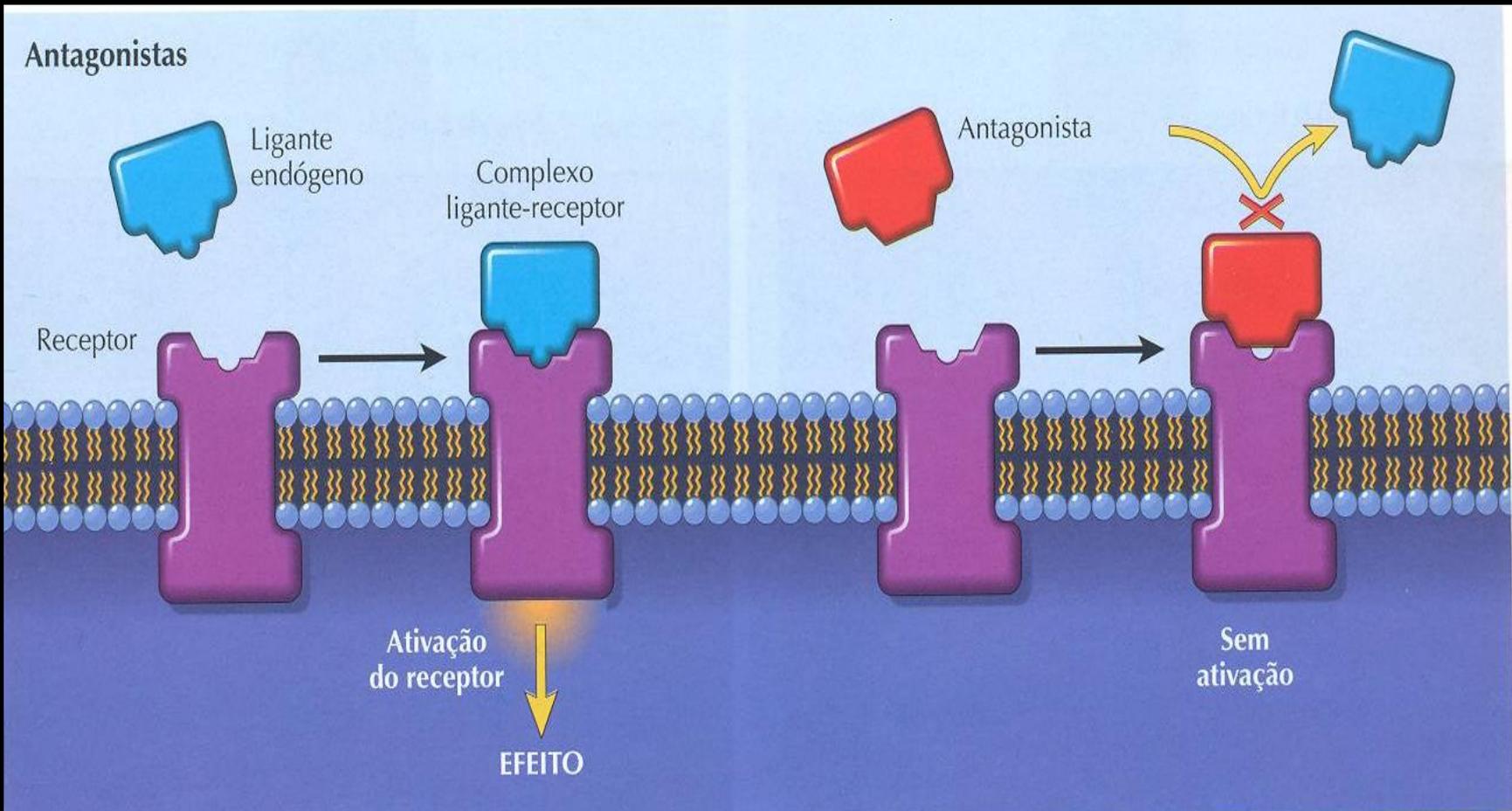


Antagonistas competitivos irreversíveis: quando o antagonista dissocia-se lentamente, ou não se dissocia, dos receptores, resultando em ausência de mudança na ocupação do antagonista quando o agonista é aplicado.



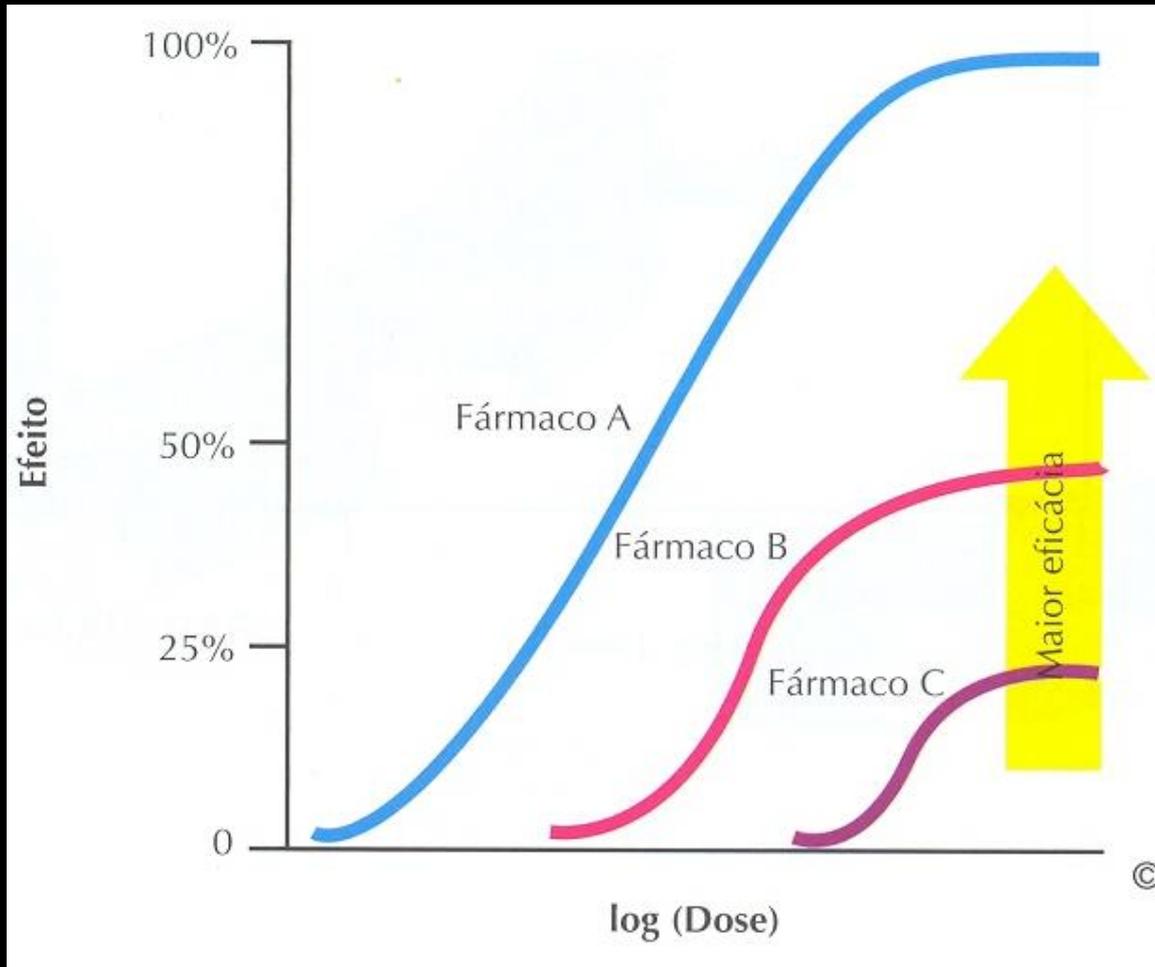
Afinidade

Capacidade de ligação ao receptor



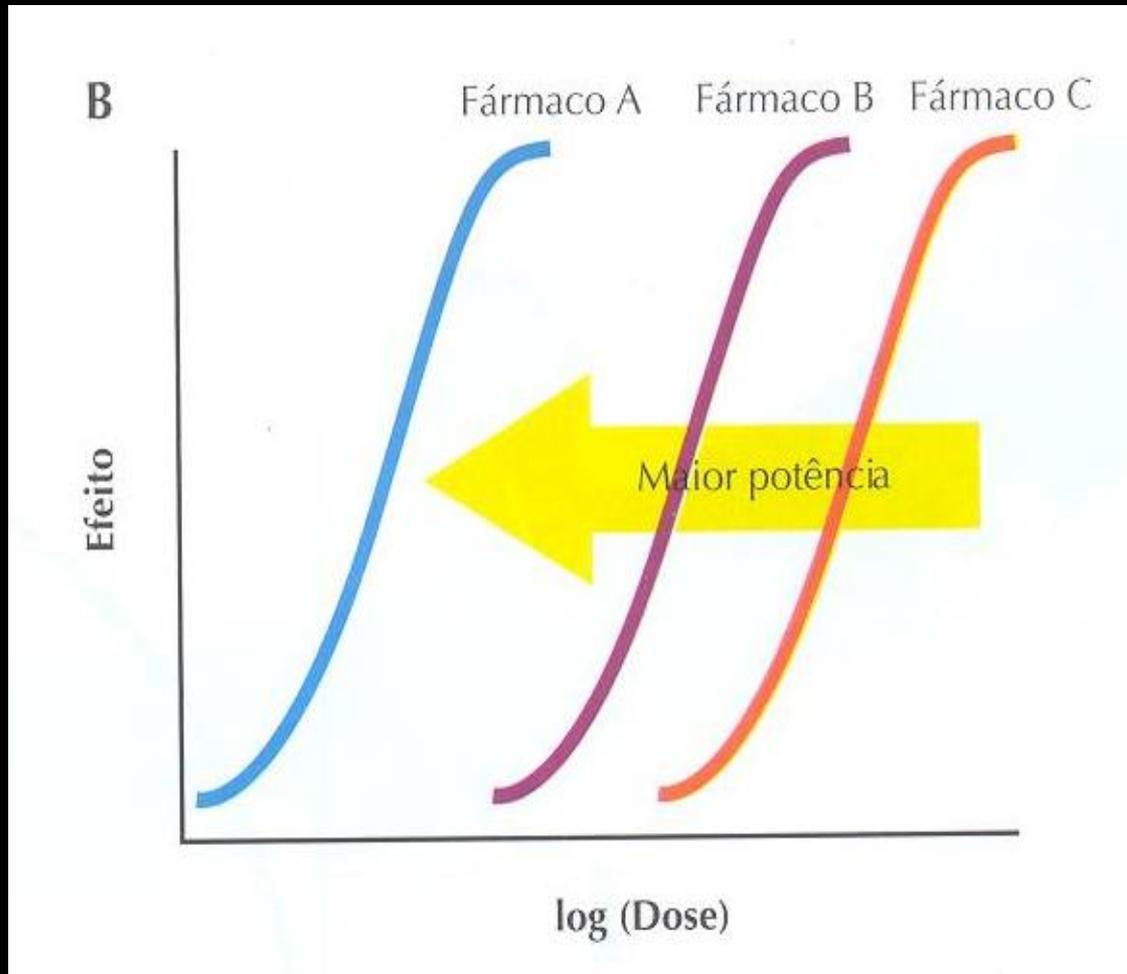
Eficácia

Capacidade de desencadear um estímulo ou resposta após ligação com o receptor



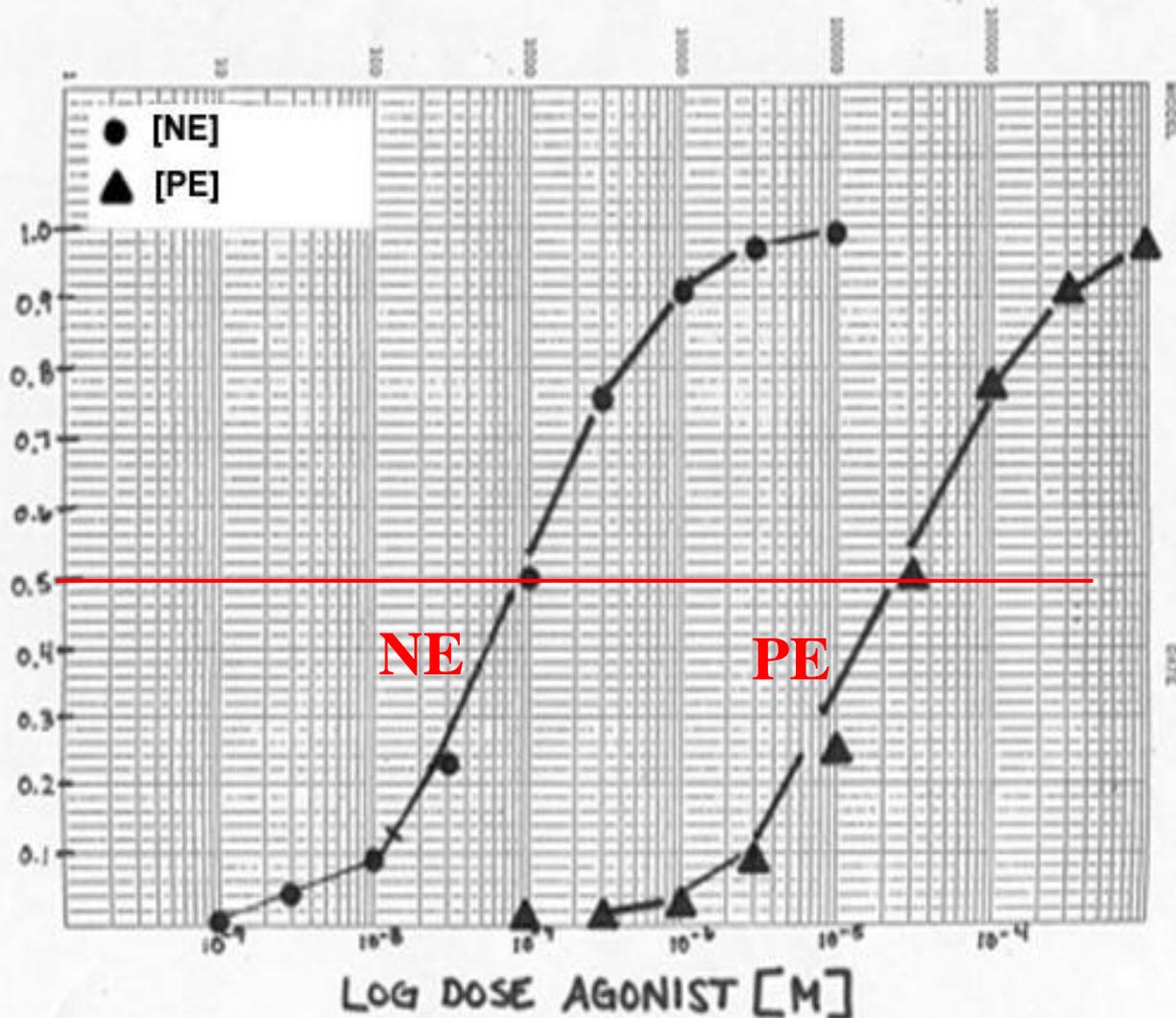
Potência

Quantidade de fármaco necessária para desencadear um efeito

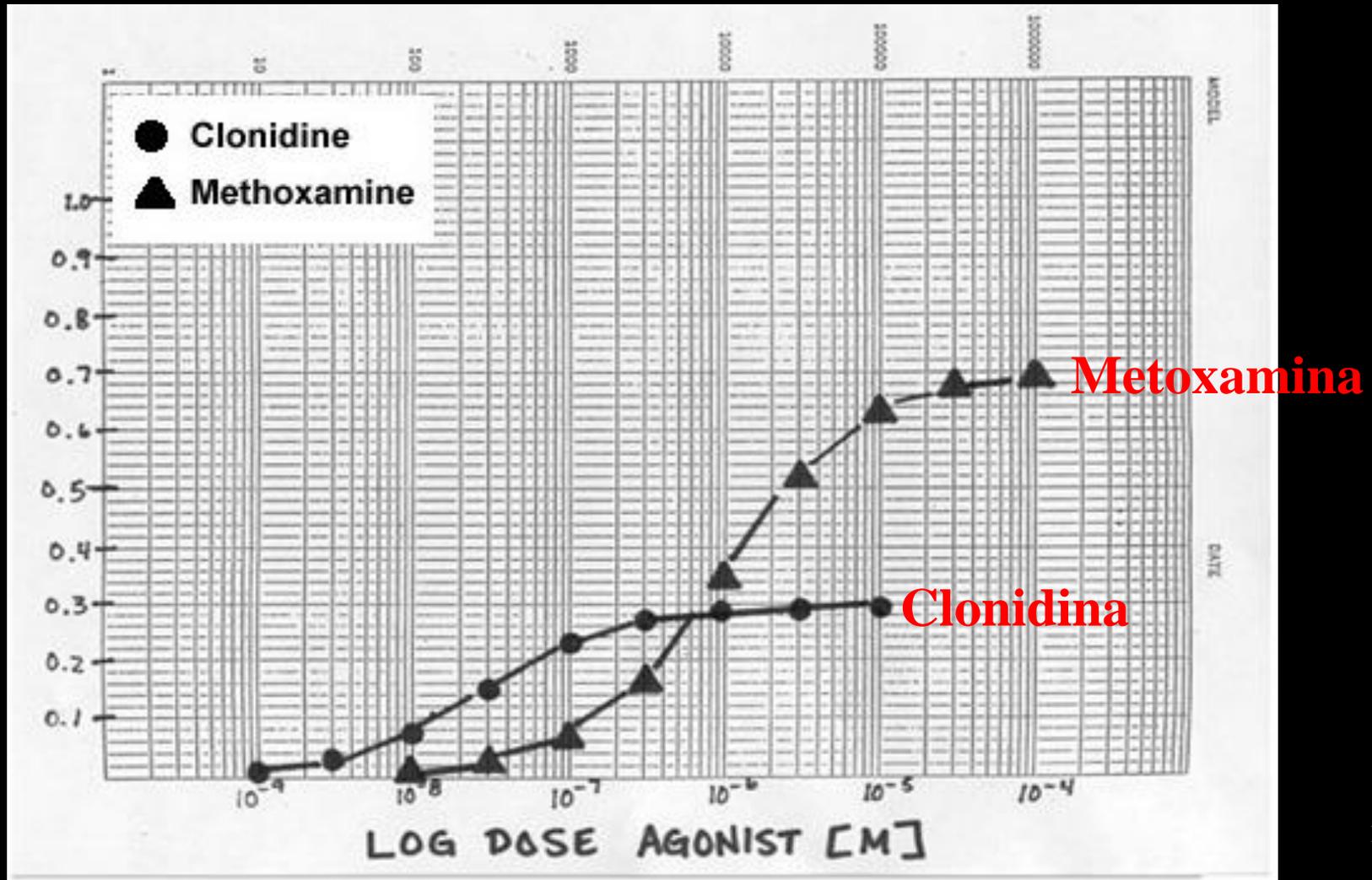


Norepinefrina (NE) e fenilefrina (PE) são agonistas totais com valores de **atividade intrínseca** de 1. Entretanto, NE tem maior **afinidade** pelo receptor.

NE é mais **potente** do que PE.

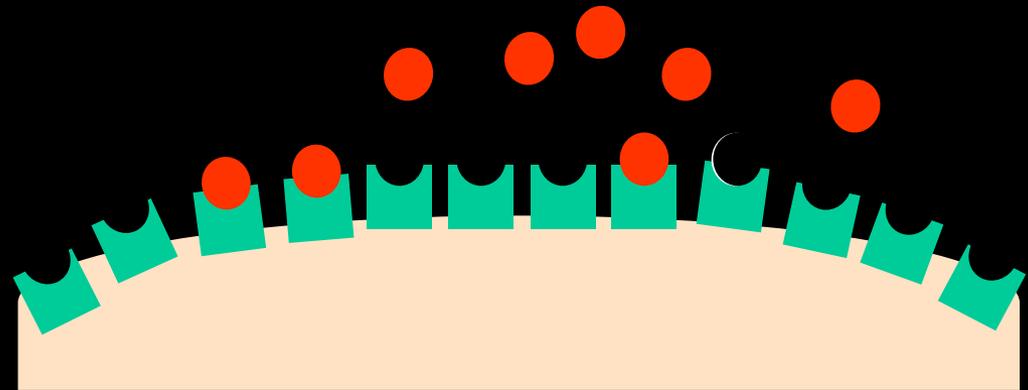
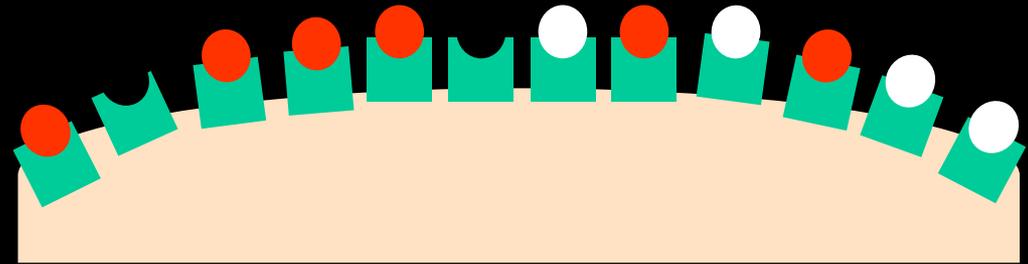
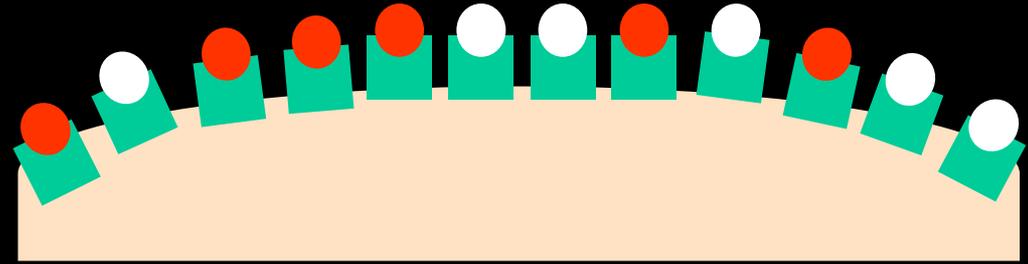


Clonidina and metoxamina são agonistas parciais.
Clonidina tem maior **afinidade**, mas menor **atividade intrínseca** do que metoxamina.
A **atividade intrínseca** afeta a **magnitude** da resposta.



Receptor de reserva

Fração de receptores livres que garante a resposta máxima do tecido para um determinado agonista



Regulação dos Receptores

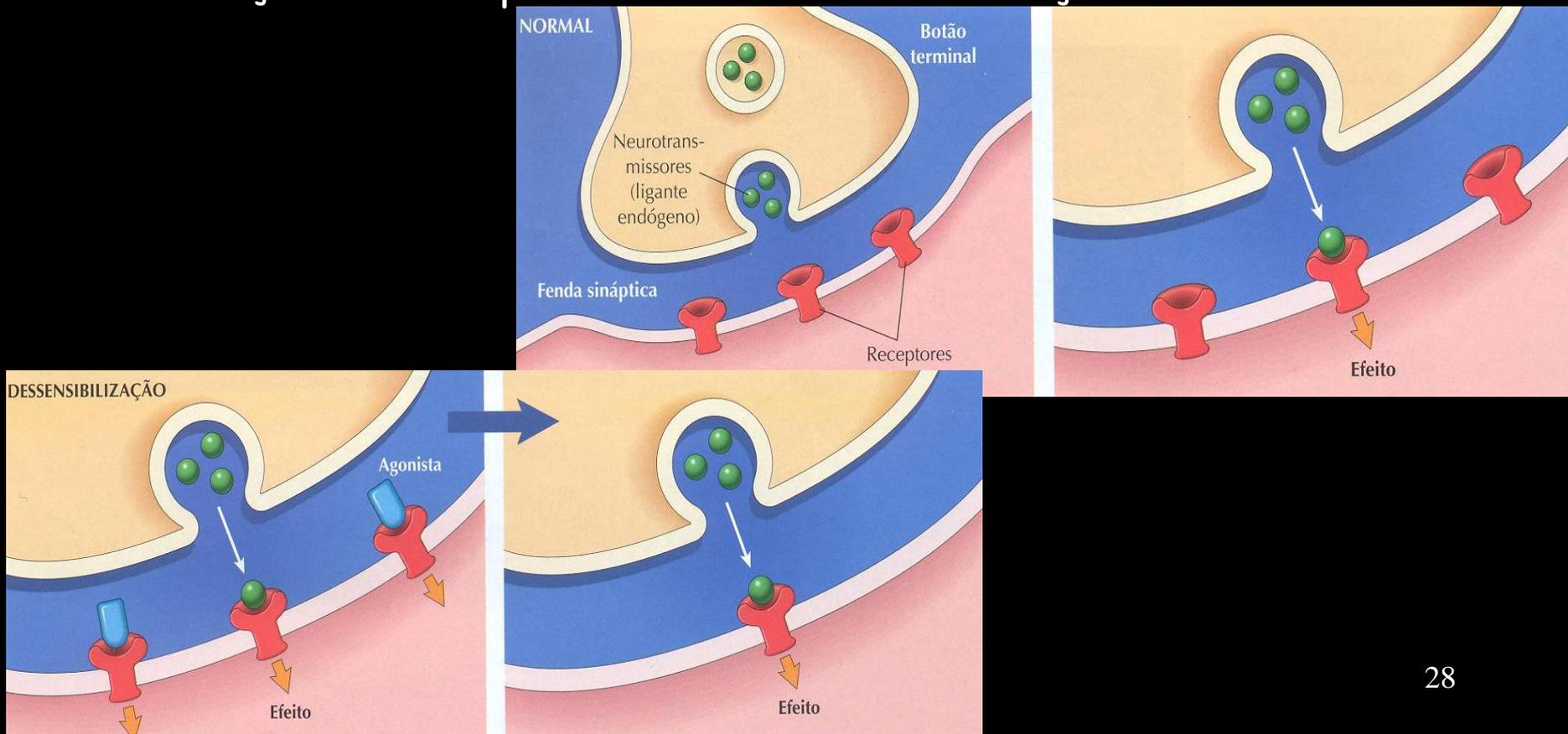
Dessensibilização/Refratariedade

Diminuição do efeito de um fármaco após estimulações repetidas com a mesma dose. Pode ocorrer por:

Modificação covalente

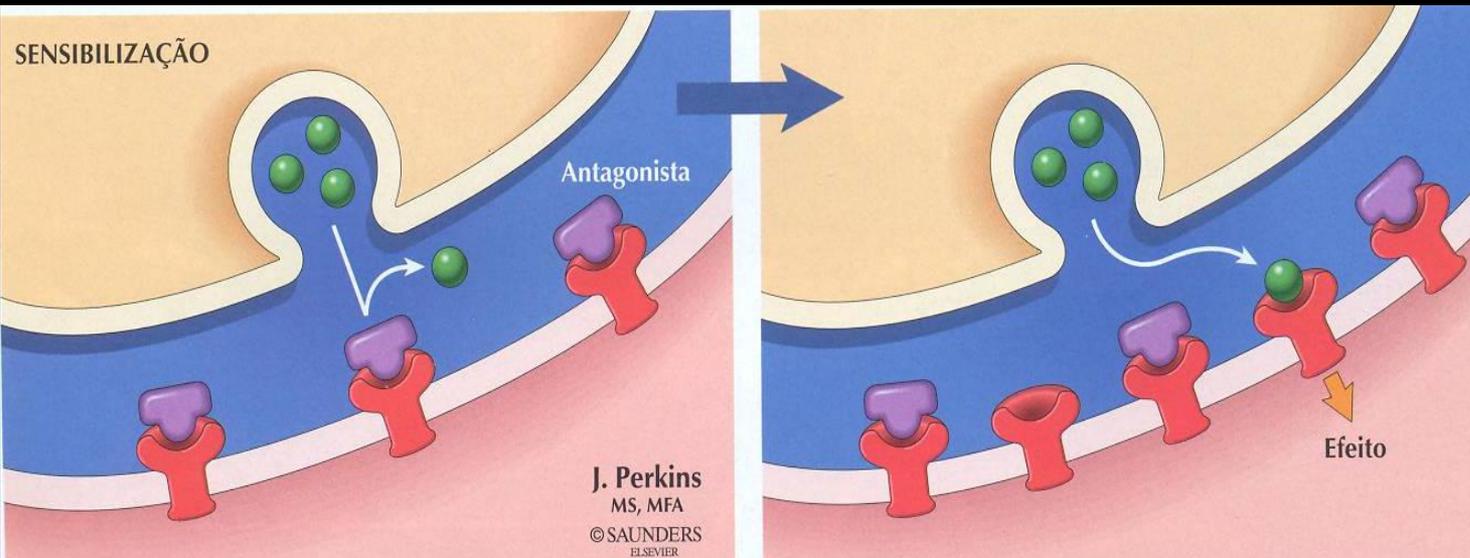
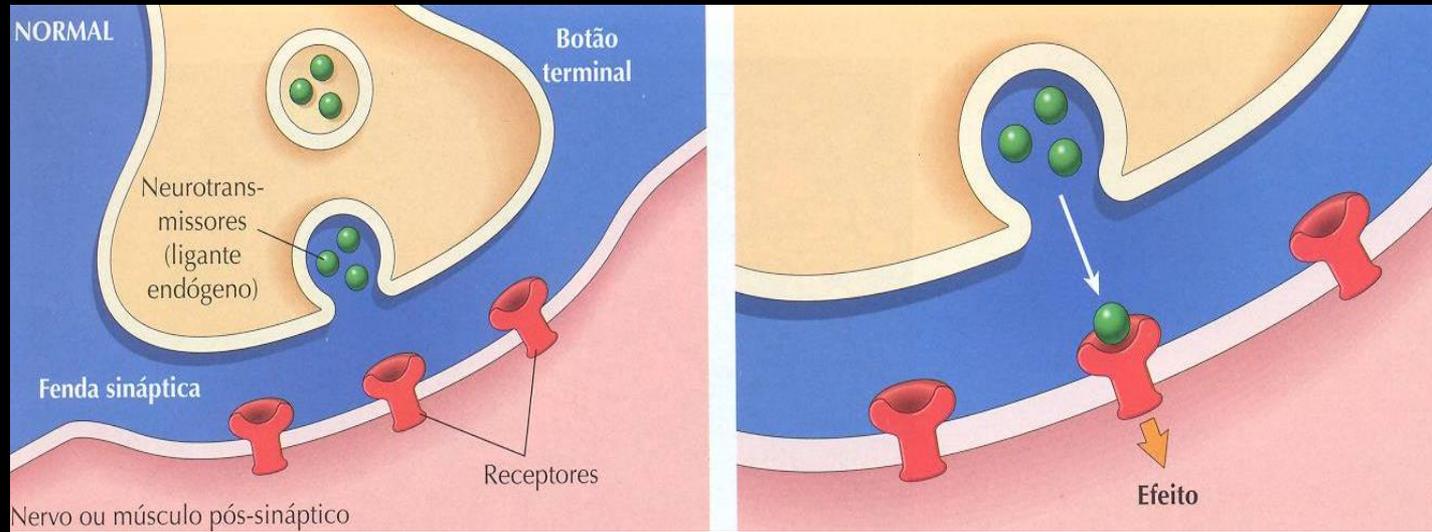
Internalização

Modificação dos componentes da via de sinalização



Hiperssensibilização/Hiperatividade

Aumento do efeito de um fármaco após estimulações repetidas



Antagonismo entre fármacos

- ✓ Antagonismo químico
- ✓ Antagonismo farmacocinético
- ✓ Antagonismo fisiológico

Antagonismo de receptores:

- ✓ Antagonismo reversível
- ✓ Antagonismo irreversível

Índice terapêutico

