

Farmacologia Veterinária I

Interações fármaco-receptor

Grupo: Angelo Nanci

Camille Barcelos

Carolina Garcia

Gabriela Paixão

Hyrán Bernardes

Interações fármaco-receptor

A maioria dos fármacos produz efeitos através de uma interação seletiva com moléculas-alvo. A razão pela qual um fármaco se liga a um receptor específico, consiste na estrutura e nas propriedades químicas de ambos. Dessa forma, é importante lembrar que muitos dos receptores de fármacos são proteínas e cada uma assume uma forma peculiar que determina sua função, localização no corpo, relação com as membranas celulares e interações de ligação com fármacos e outras moléculas.

O sítio de ligação é o local onde o fármaco se liga ao receptor e cada sítio possui características químicas únicas, determinadas pelas propriedades específicas que o compõe. A estrutura, forma e reatividade do fármaco determinam a orientação do fármaco em relação ao receptor e estabelecem a intensidade de ligação entre as moléculas. O sucesso de uma interação fármaco-receptor é designado como afinidade, relacionada às ligações de hidrogênio, interações iônicas e ligações covalentes. Os fatores como estrutura do fármaco e do receptor, forças químicas, solubilidade do fármaco e função do receptor no seu ambiente celular, conferem especificidade às interações entre fármacos e seus receptores-alvo. Sendo assim, embora muitos tipos diferentes de células possam expressar mesmo alvo molecular para determinado fármaco, o efeito pode diferir nos vários tipos celulares.

Os agonistas são fármacos que se ligam ao receptor e provoca uma alteração na atividade do alvo. Os agonistas totais ligam-se aos alvos e provocam estímulo máximo ao tecido. Os agonistas parciais são aqueles que mesmo que mesmo a maior concentração dele não estimula a capacidade total do tecido. Os agonistas inversos são fármacos que se ligam aos mesmos receptores que um agonista, mas induzem uma resposta farmacológica oposta.

Os antagonistas são fármacos que se ligam aos receptores mas sem ativá-los, impedindo que os agonistas se liguem. Os fármacos que bloqueiam diretamente o sítio de ligação de um agonista, são os antagonistas competitivos. Os fármacos que se ligam a outros sítios na molécula alvo e que impedem a alteração de conformação necessária para a ativação ou inativação do receptor são os

antagonistas não-competitivos.

Os receptores transmembrana acoplados à proteína G representam a classe mais abundante de receptores no corpo humano. Esses receptores ficam expostos na superfície extracelular da membrana celular, atravessam a membrana e possuem regiões intracelulares que ativam uma classe singular de moléculas de sinalização, denominadas proteínas G. O grupo de receptores beta-adrenérgicos constitui uma importante classe dentro da família dos receptores acoplados à proteína G. Entre os mais estudados, foram designados como beta1, beta2 e beta3. Cada um desses receptores é estimulado pela ligação de catecolaminas endógenas, como a epinefrina e a norepinefrina. A ligação da epinefrina induz alteração na conformação do receptor, ativando proteínas G.

RECEPTORES DE TRANSMEMBRANA COM DOMÍNIOS CITOSÓLICOS ENZIMÁTICOS

- Transduzem uma interação de ligação com ligantes extracelulares numa ação intracelular através da ação de um domínio enzimático ligado.
- Desempenham diversos papéis como metabolismo, crescimento e diferenciação celulares.
- Muitos deles modificam proteínas pela adição ou remoção de grupos de fosfato de resíduos de aminoácidos específicos. A grande carga negativa dos grupos fosfato pode alterar drasticamente a estrutura tridimensional de uma proteína e, consequentemente, modificar a atividade desta. Além disso, a fosforilação é um processo facilmente reversível, permitindo deste modo, que esse mecanismo de sinalização possa atuar especificamente no tempo e espaço.

RECEPTORES COM TIROSINOCINASE

Maior grupo de receptores de transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos. Transduzem sinais de numerosos hormônios e fatores de crescimento através da fosforilação de resíduos de tirosina na causa citoplasmática do receptor. Isso leva ao recrutamento e à fosforilação subsequente de diversas moléculas sinalizadoras citosólicas. Um exemplo é o receptor de insulina, que é constituído por duas subunidades alfa extracelulares, que estão ligadas de forma covalente a duas subunidade beta que atravessam a membrana. Desempenham papel importante no crescimento e diferenciação celulares

RECEPTORES INTRACELULARES

As enzimas constituem um alvo citosólico comum, e muitos fármacos que são dirigidos para enzimas intracelulares produzem seus efeitos ao alterar a produção enzimática de moléculas sinalizadoras ou metabólicas críticas. Estão localizados no interior da membrana plasmática.

ENZIMAS EXTRACELULARES

Muitos receptores importantes de fármacos são enzimas cujos sítios ativos estão localizados fora da membrana plasmática. O ambiente fora das células é constituído por um meio de proteínas e moléculas de sinalização.

Muitas desempenham papel estrutural, e outras são utilizadas na comunicação da informação entre as células. Por conseguinte, as enzimas que modificam as moléculas que medeiam esses sinais importantes podem influenciar processos fisiológicos, como a vasoconstrição e a neurotransmissão.

Um exemplo dessa classe de receptores é a enzima conversora de angiotensina (ECA), que converte a angiotensina I no vasoconstritor poderoso angiotensina II. Outro exemplo é a acetilcolinesterase, que degrada a acetilcolina após liberação desse neurotransmissor dos neurônios colinérgicos.

RECEPTORES DE ADESÃO DE SUPERFÍCIE CELULAR

Permite interação direta entre células para o desempenho de funções específicas ou comunicação de informação. Entre as funções que exigem interações de adesão entre células incluem a formação dos tecidos e a migração das células imunes para um local de inflamação. A região de contato entre duas células é denominada adesão, e as interações de adesão entre células são mediadas por pares de receptores de adesão sobre as superfícies das células. Vários receptores de adesão envolvidos na resposta inflamatória são alvos para inibidores seletivos.

PROCESSAMENTO DE SINAIS DECORRENTES DA INTERAÇÃO FÁRMACO – RECEPTOR

Muitas células são continuamente bombardeadas por inúmeros estímulos, alguns excitatórios e outros inibitórios. Há a necessidade de integração desses sinais, para a formulação de uma resposta coerente. Os segundos mensageiros constituem um possível mecanismo interessante capaz de fornecer às células um conjunto de pontos em comum para os quais numerosos estímulos externos podem convergir, produzindo um efeito celular coordenado.

Considerando que a magnitude da resposta celular é com frequência consideravelmente maior que a do estímulo que produziu a resposta, as células parecem ter a capacidade de amplificar os efeitos da ligação do receptor. As proteínas G fornecem um excelente exemplo de amplificação dos sinais.

A ligação do ligante a um receptor acoplado a proteína G serve para ativar

uma única molécula de proteína G. A seguir, essa molécula de proteína G pode se ligar a numerosas moléculas efetoras e ativá-las, como a adenilil ciclase, as quais podem, então, gerar um número ainda maior de moléculas de segundos mensageiros.

REGULAÇÃO CELULAR DAS INTERAÇÕES FÁRMACO – RECEPTOR

A ativação ou inibição de um receptor induzido por fármacos frequentemente tem impacto duradouro sobre a responsividade subsequente do receptor à ligação do fármaco. Os mecanismos que medeiam esses efeitos são importantes já que impedem a estimulação excessiva que poderia levar à lesão celular ou afetar adversamente o organismo como um todo.

Muitos fármacos exibem uma redução dos efeitos com o decorrer do tempo, num fenômeno conhecido como taquifilaxia. Em termos farmacológicos, o receptor e a célula tornam-se dessensibilizados à ação do fármaco. Outro mecanismo possível de afetar a resposta celular causada pela ligação fármaco-receptor é denominado refratariedade, na qual os receptores que assumem esse estado necessitam de um certo período de tempo para que possam ser novamente estimulados.

O efeito da ligação fármaco-receptor também pode ser influenciado por alterações induzidas pelo fármaco no número de receptores sobre uma célula ou no seu interior.

FÁRMACOS QUE NÃO SE ENCAIXAM NO MODELO FÁRMACO-RECEPTOR

Embora muitos fármacos interajam com um dos tipos básicos de receptores anteriormente delineados, outros atuam por mecanismos não mediados por receptores, como os antiácidos e os diuréticos osmóticos.