


FARMACODINÂMICA
Mecanismo de ação
de fármacos

AÇÃO DAS DROGAS

Substâncias de origem natural  1920

Estudos farmacológicos 

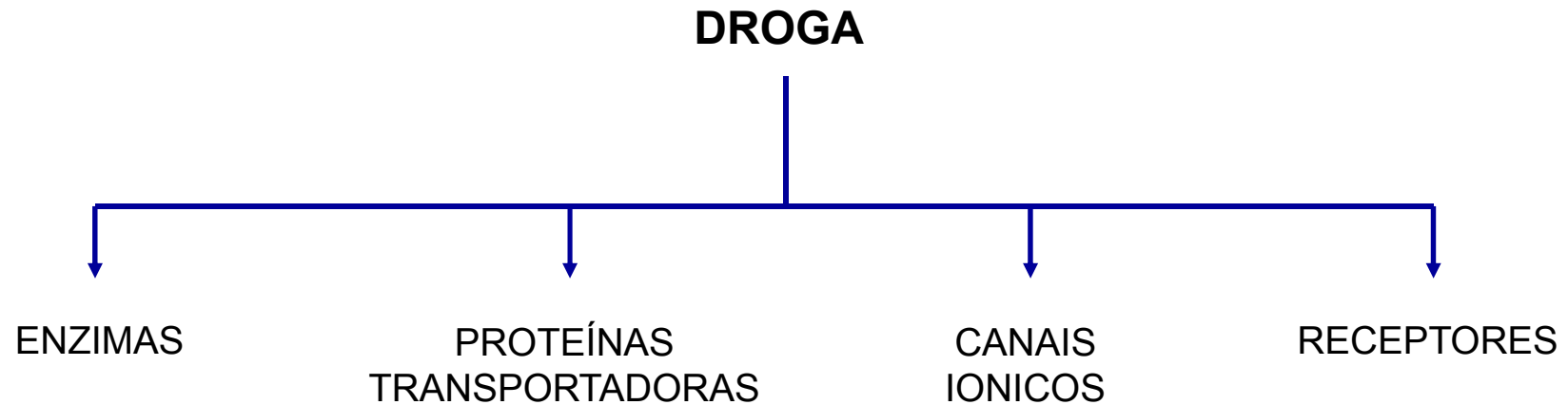
* Produzir substâncias químicas que irão produzir efeitos terapêuticos específicos

* Prever os efeitos farmacológicos de uma nova substância química



As moléculas de uma droga, necessitam estar ligadas a componentes estruturais específicos da célula, para que desta forma possam promover o efeito desejado.

O organograma abaixo mostra quais estruturas celulares estão envolvidas com a ligação e a promoção de efeito das substâncias químicas.



ESPECIFICIDADE DA DROGA

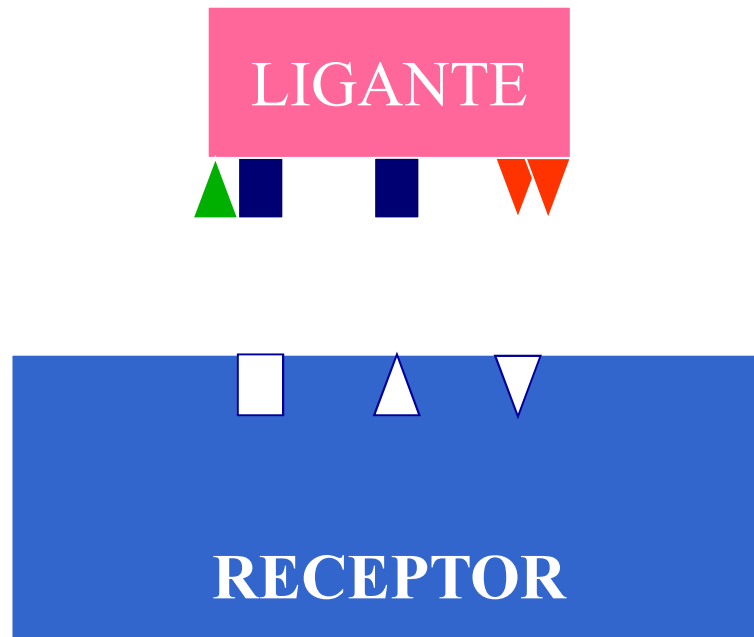


Para que uma droga sirva como instrumento terapêutico ou científico, ela deve atuar seletivamente sobre determinadas células, tecidos ou estruturas celulares. Ex: angiotensina (promoverá seus efeitos apenas sobre receptores de angiotensina). O mesmo é verdade para a adrenalina que promove seu efeito apenas em receptores adrenérgicos.

Conceitos de agonistas e antagonistas

Agonistas

São substâncias químicas que se ligam aos receptores promovendo a ativação deste. Cada tipo de receptor possui seu agonista específico (sistema Chave fechadura).



Os agonistas podem ser divididos em:

- **Não seletivos:** são drogas que não selecionam em qual receptor estará se ligando dentro de um grupo (ex: a adrenalina é um agonista não seletivo para receptores adrenérgicos, pois promove ativação de qualquer um dos tipos e/ou subtipos de receptores (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3)).
- **Seletivos:** são drogas que podem selecionar um grupo de receptores (ex: a adrenalina é um agonista seletivo para receptores adrenérgicos, pois não promove ativação de qualquer outro tipo de receptor) ou selecionar apenas um tipo de receptor dentro de um grupo (ex: nafazolina é um agonista seletivo para receptores do tipo α_1 -adrenérgico mas não promove efeito em α_2 ou em qualquer um dos receptores β)).
- **Agonistas plenos ou totais:** são drogas que se ligam ao seu respectivo receptor promovendo resposta máxima, porém não necessitam de se ligar em todos os receptores disponíveis para desencadear este efeito.
- **Agonistas parciais:** são agonistas que mesmo ocupando 100% da população de receptores (todos os receptores) não promovem resposta máxima.

ANTAGONISTAS

Antagonistas são substâncias químicas que se ligam ao receptor bloqueando a ligação do agonista à estrutura receptora ou impedindo que este seja ativado pelo ligante.

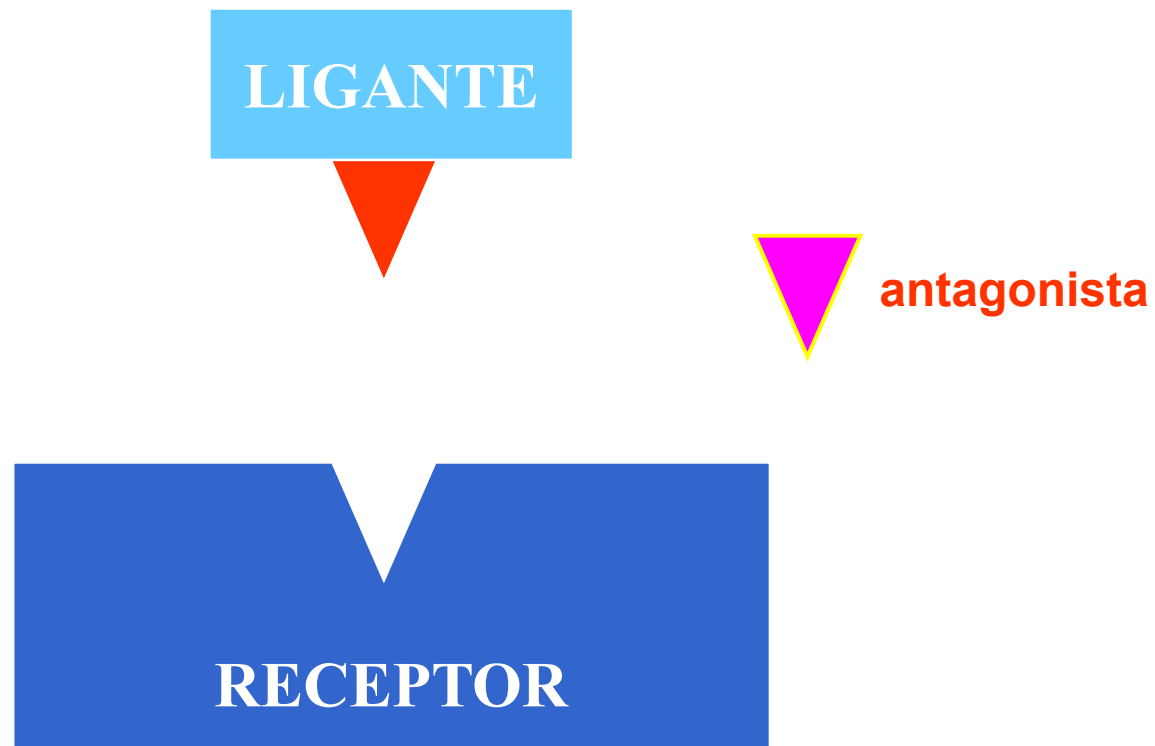
ANTAGONISTAS COMPETITIVO

São drogas que competem com o agonista pelo mesmo sítio de ligação.

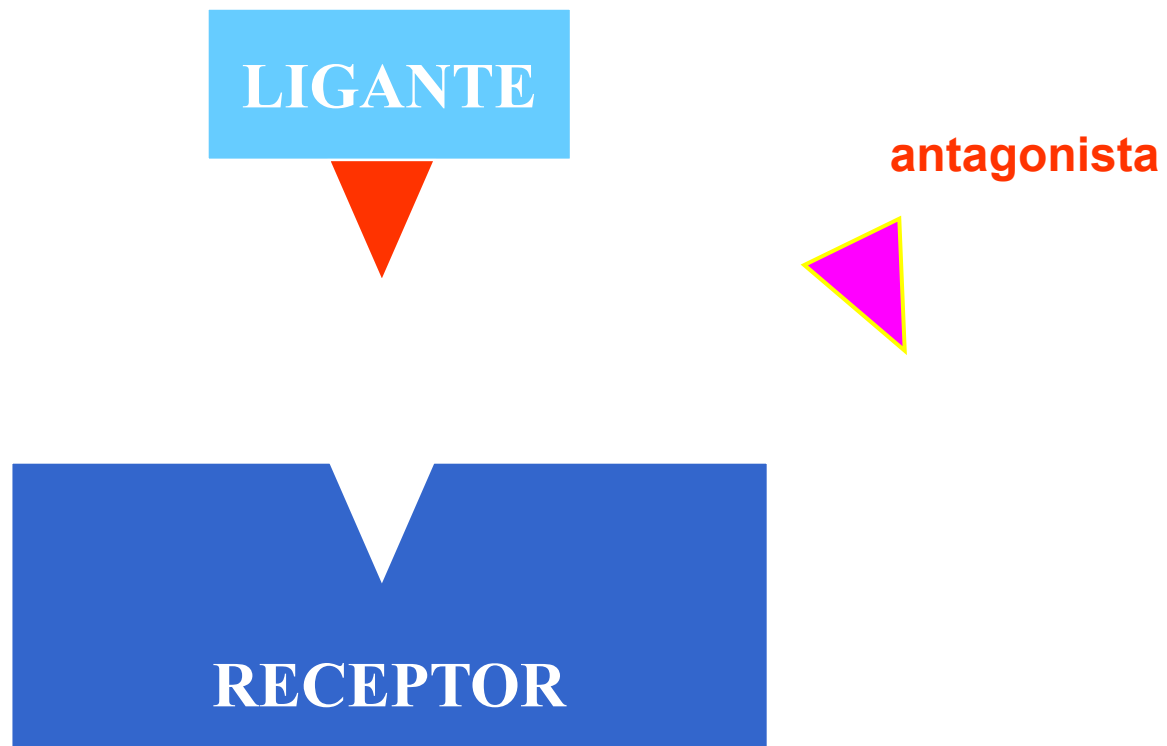
ANTAGONISTAS ALOSTÉRICO

São drogas que se ligam em um sítio de ligação diferente daquele em que se liga o agonista (sítio alostérico).

ANTAGONISTAS COMPETITIVOS

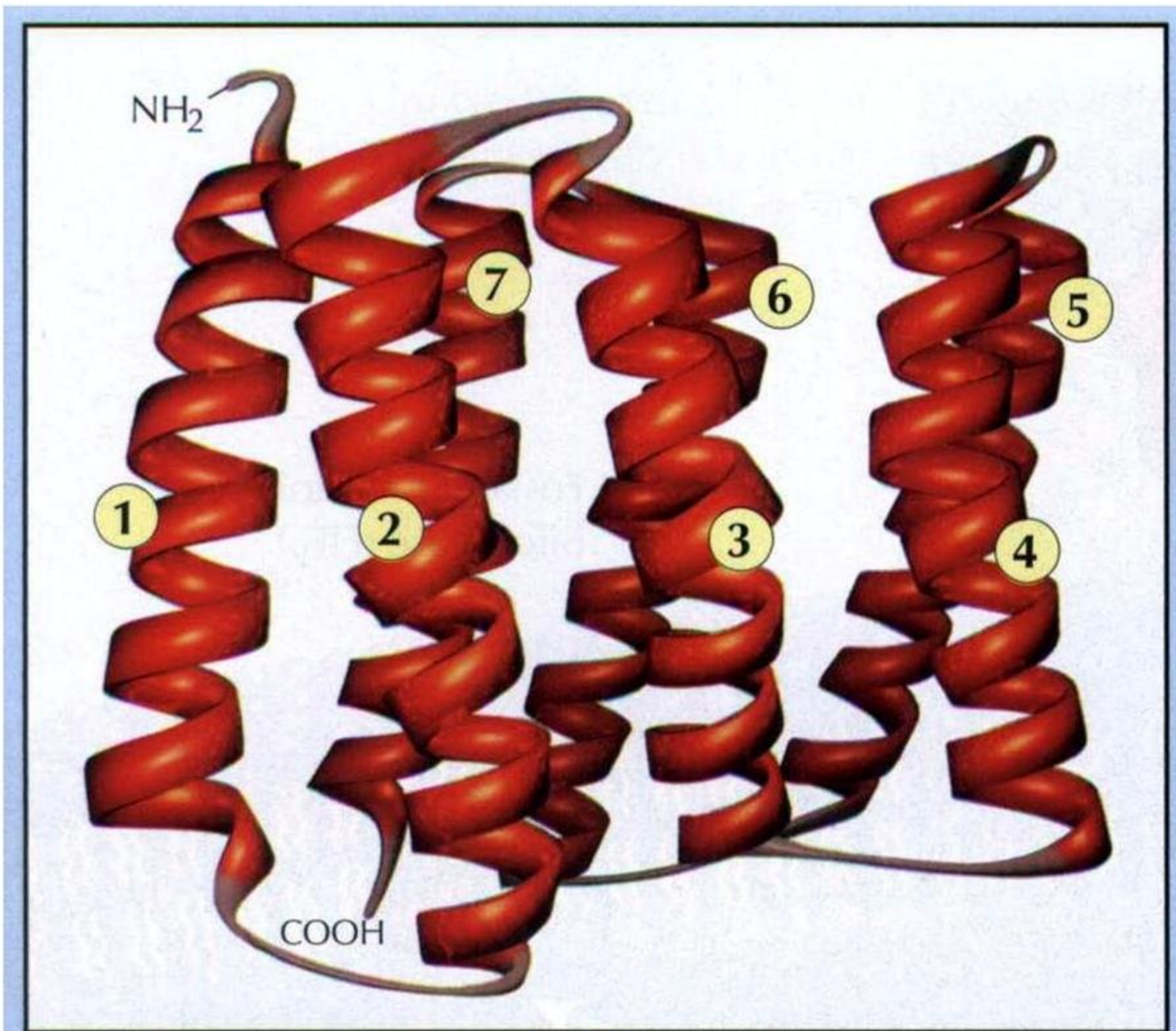


ANTAGONISTAS ALOSTÉRICOS

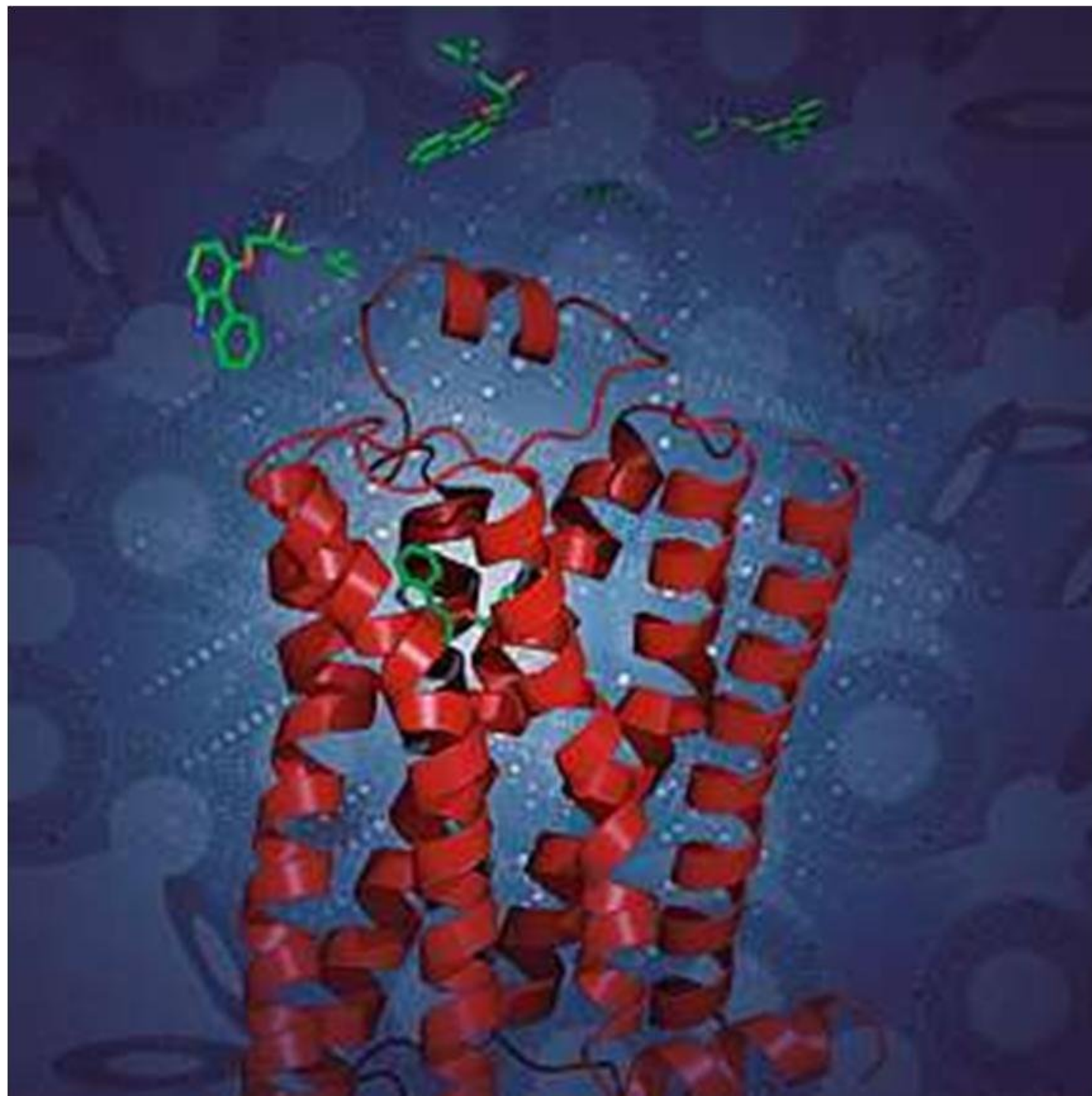


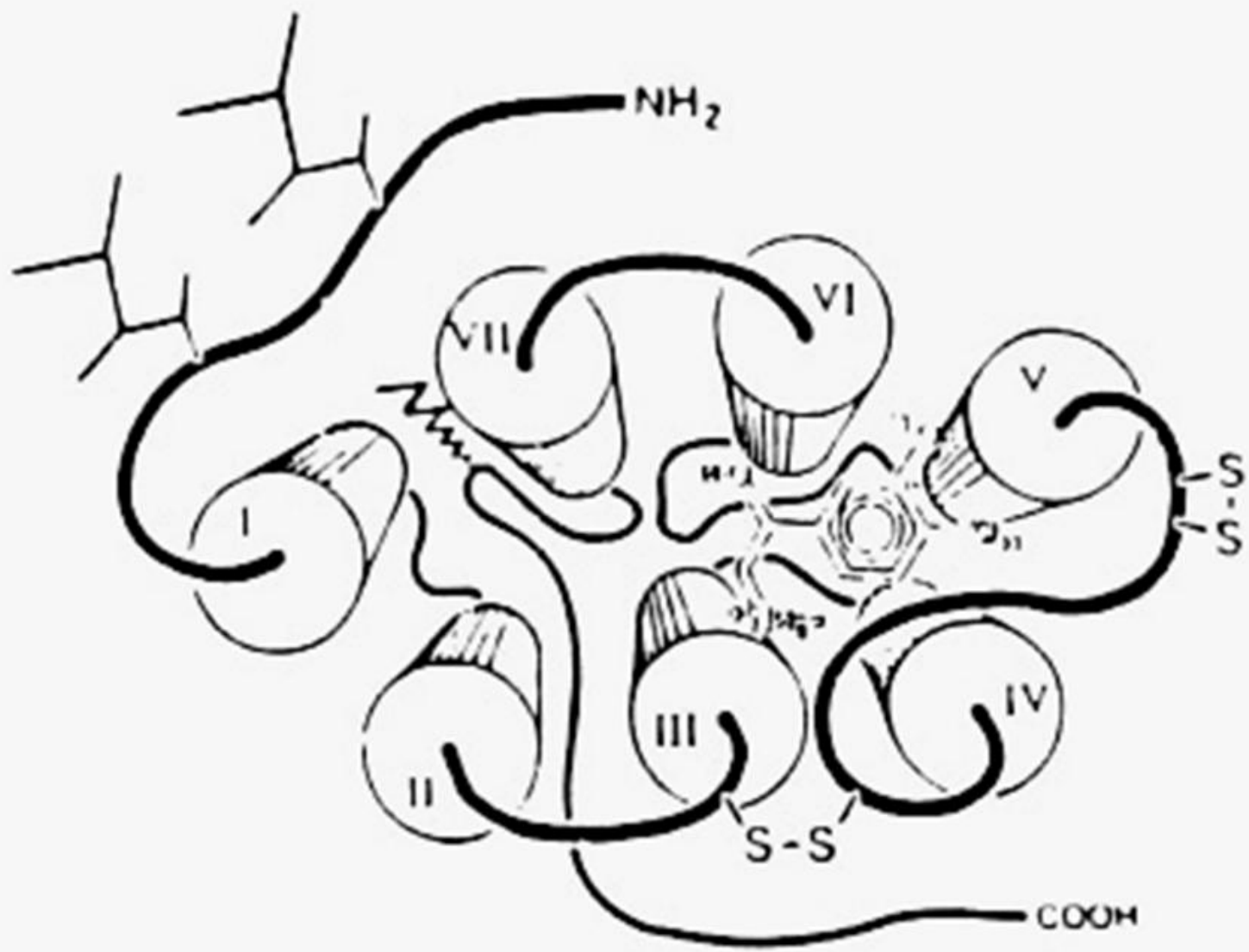
RECEPTORES

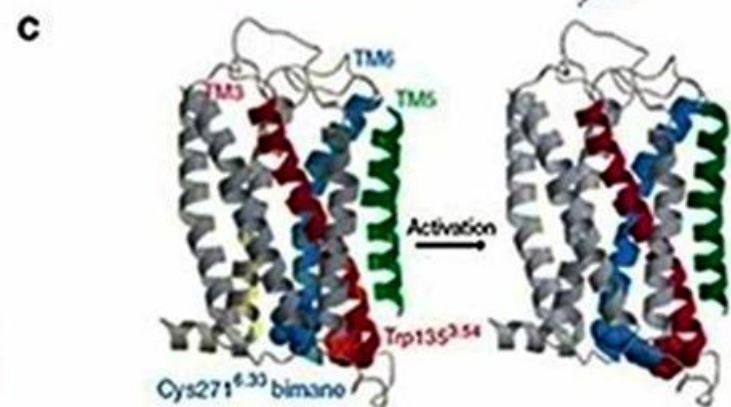
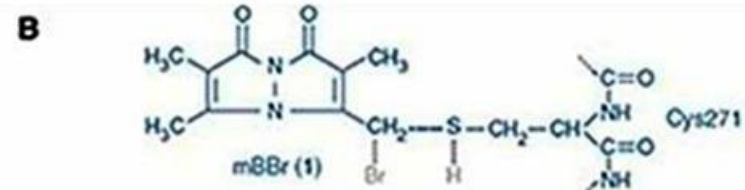
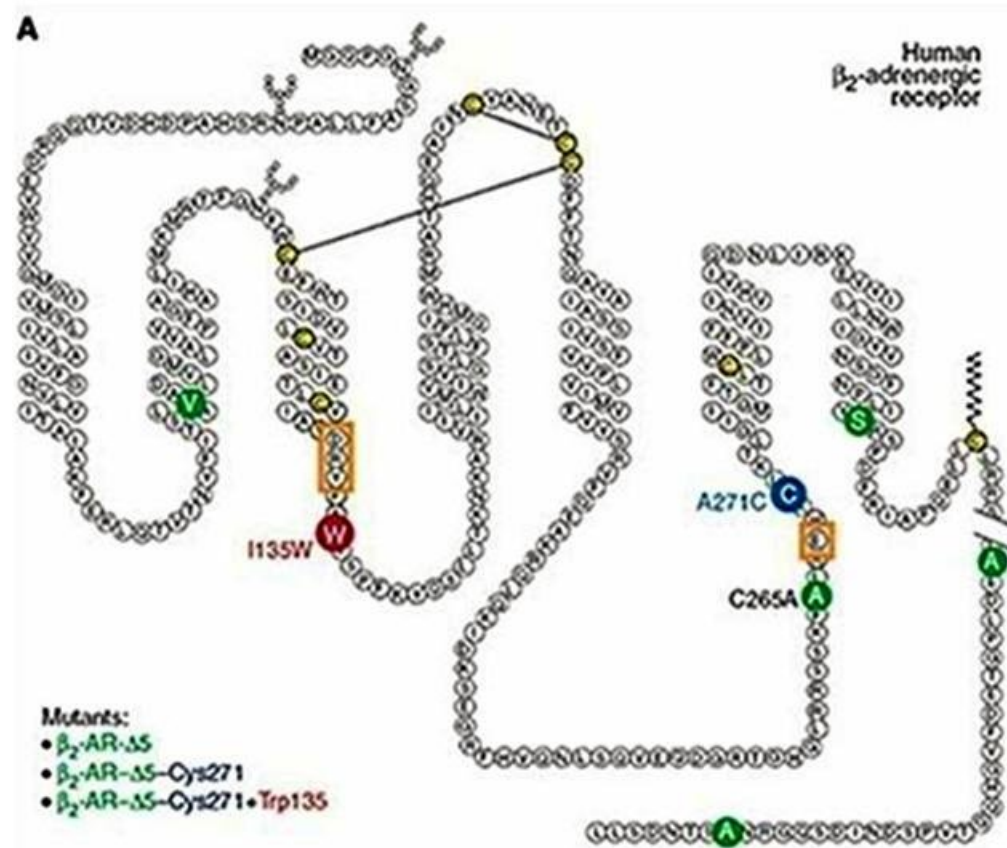
Os receptores são estruturas protéicas ou glicoprotéicas presentes na membrana celular, na membrana das organelas, no citoplasma ou no núcleo celular, que unem especificamente outras substâncias químicas chamadas moléculas sinalizadoras, como os hormônios e os neurotransmissores.



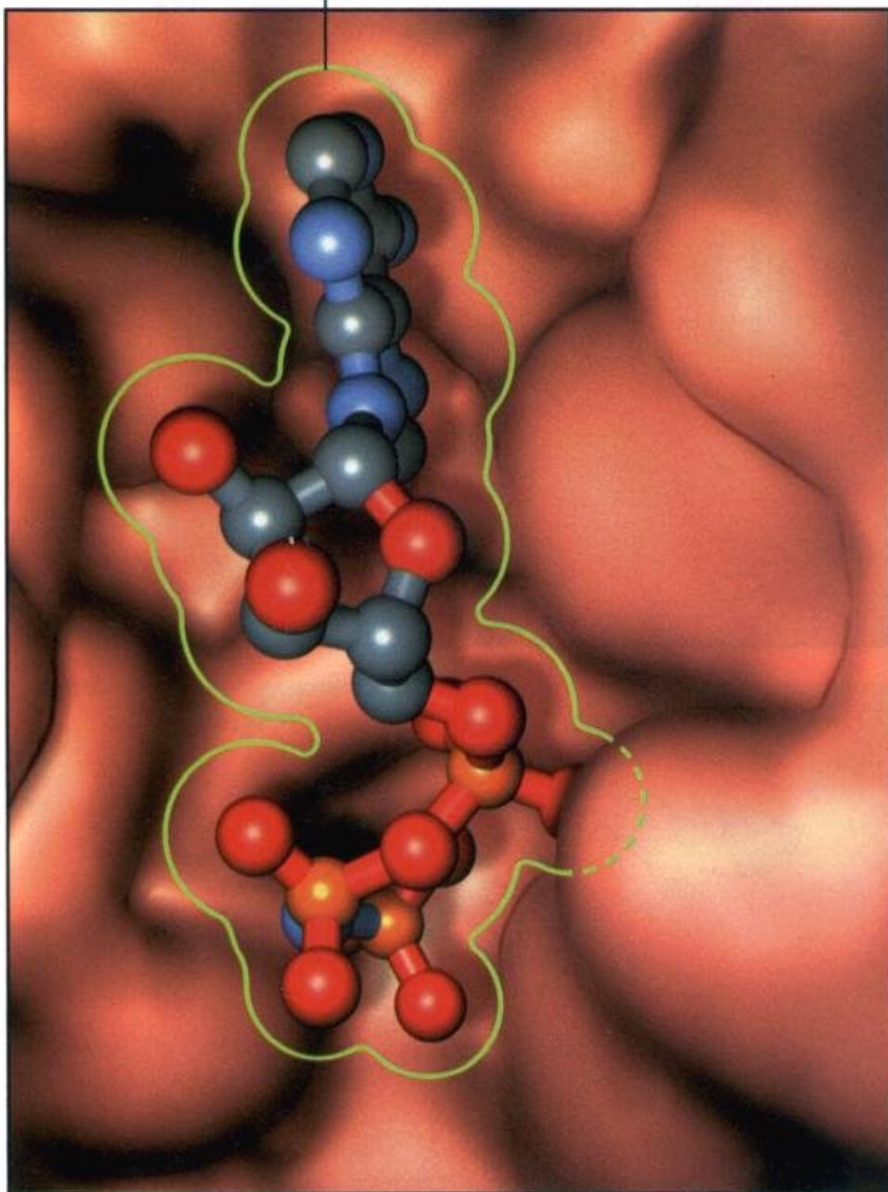
Receptor α -adrenérgico, um receptor acoplado à proteína G com 7 hélices α transmembrana





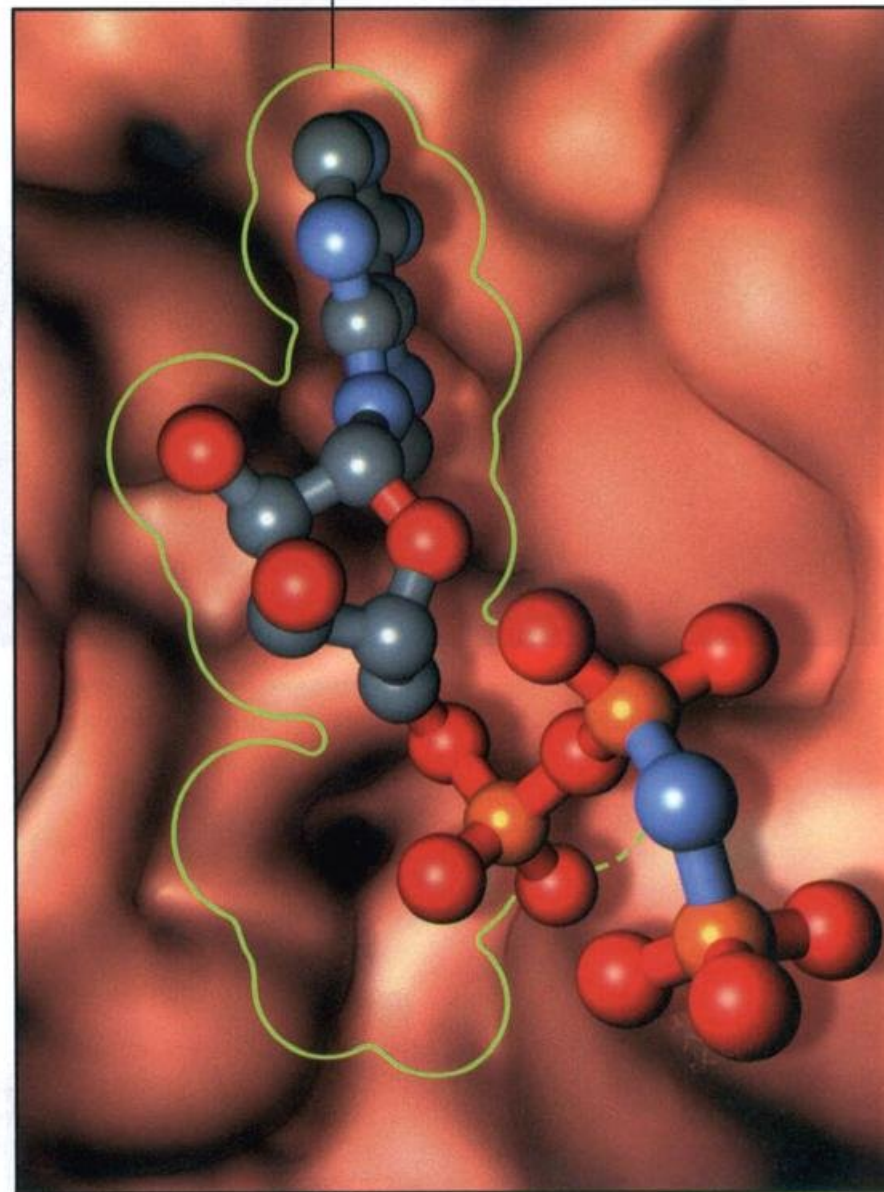


Sítio de ligação



Um enantiômero ocupa plenamente o sítio de ligação...

Sítio de ligação



...enquanto o outro enantiômero só apresenta encaixe parcial.

Funções dos receptores

Sítio de ligação de um ligante (droga)

Propagação do sinal regulador na célula alvo

Alvos farmacológicos

- ✓ Receptores de hormônios
- ✓ Receptores de fator do crescimento
- ✓ Receptores de neurotransmissores
- ✓ Enzimas da via metabólica ou reguladoras vitais (diidrofolato redutase, acetilcolinesterase, enzima conversora de angiotensina)
- ✓ Proteínas participantes no processo de transporte (Na^+/K^+ -ATPase)
- ✓ Proteínas com papéis estruturais (tubulina)

Tipos de receptores

Os receptores podem ser classificados da seguinte forma:

- Ionotrópicos ou receptores ligados a canais iônicos
- Metabotrópicos ou receptores ligados a uma proteína G
- Receptores com atividade quinase
- Reguladores da transcrição gênica ou intracelulares

Receptores ionotrópicos ou ligados a canais iônicos

São receptores de membrana constituídos por subunidades protéicas que originam um canal iônico, que ao contrário de um canal voltagem dependente são ligante dependente. Desta forma, para que estes receptores possam promover o efeito, há a necessidade de que um ligante (agonista) acople-se a ele.

EX: nACh (nicotínico colinérgico)

GABA (receptor gaba)

glutamato (receptor de glutamato)

NMDA

Basic classes of receptors

(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTOR

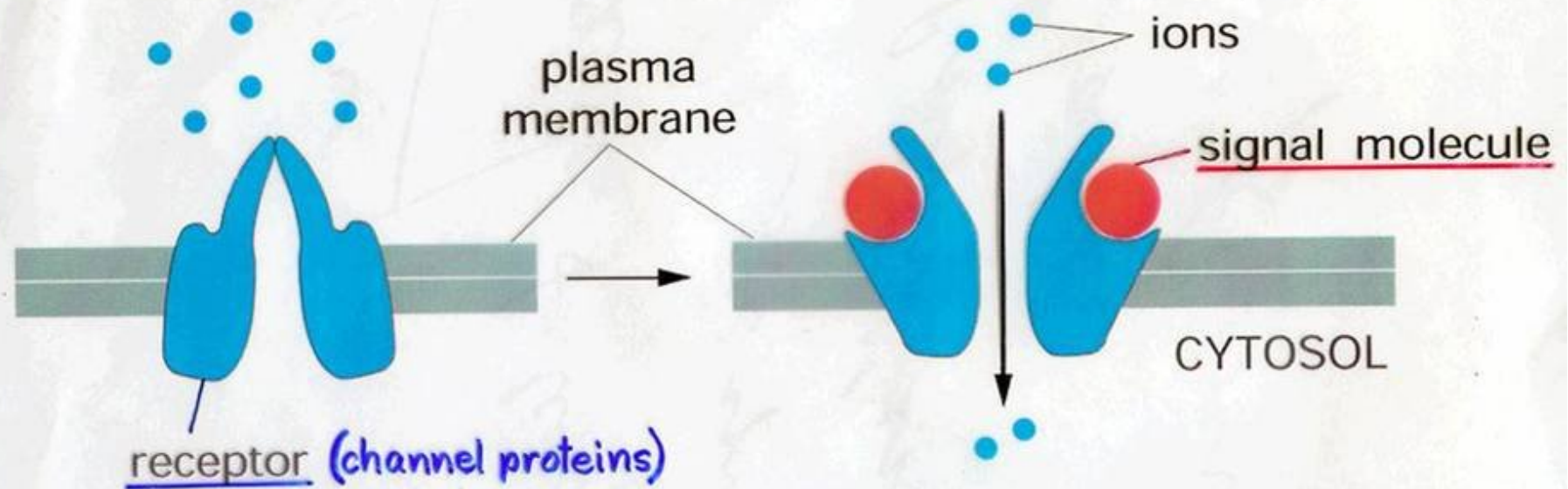
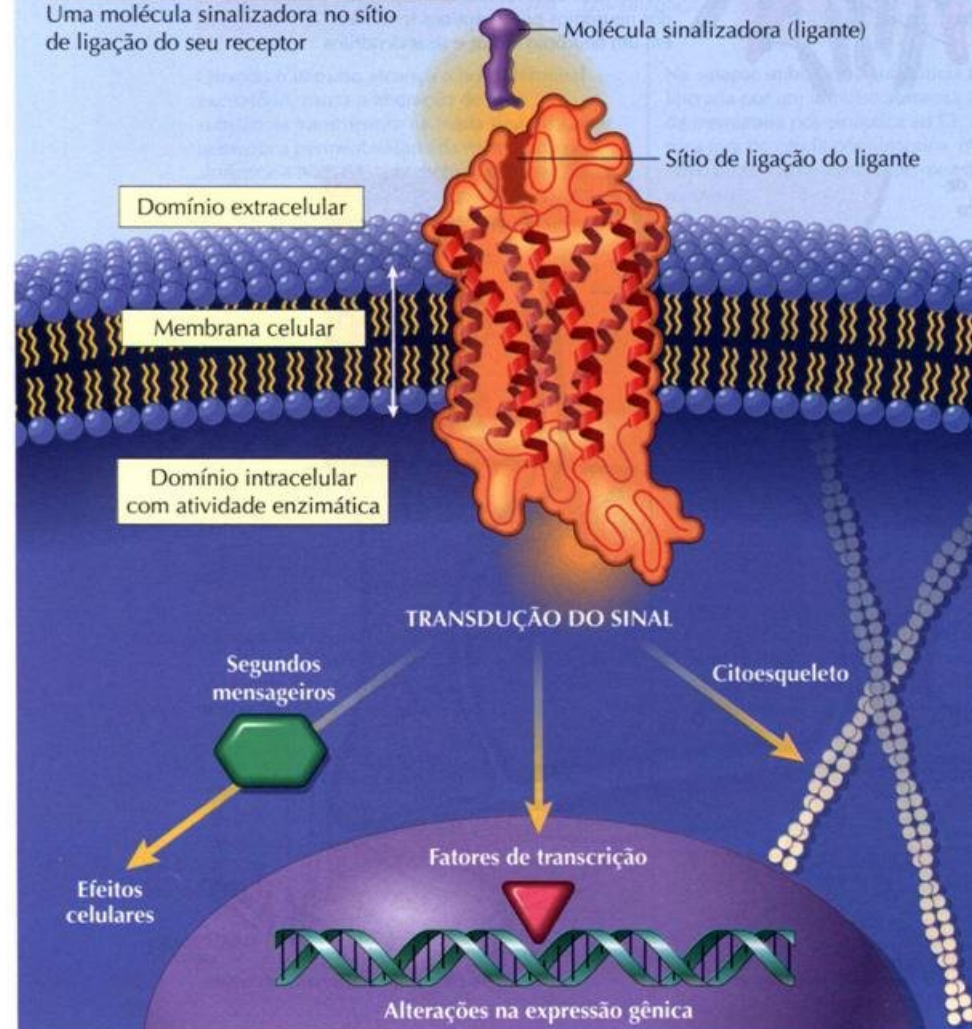


Fig. 16-14



Uma molécula sinalizadora no sítio de ligação do seu receptor



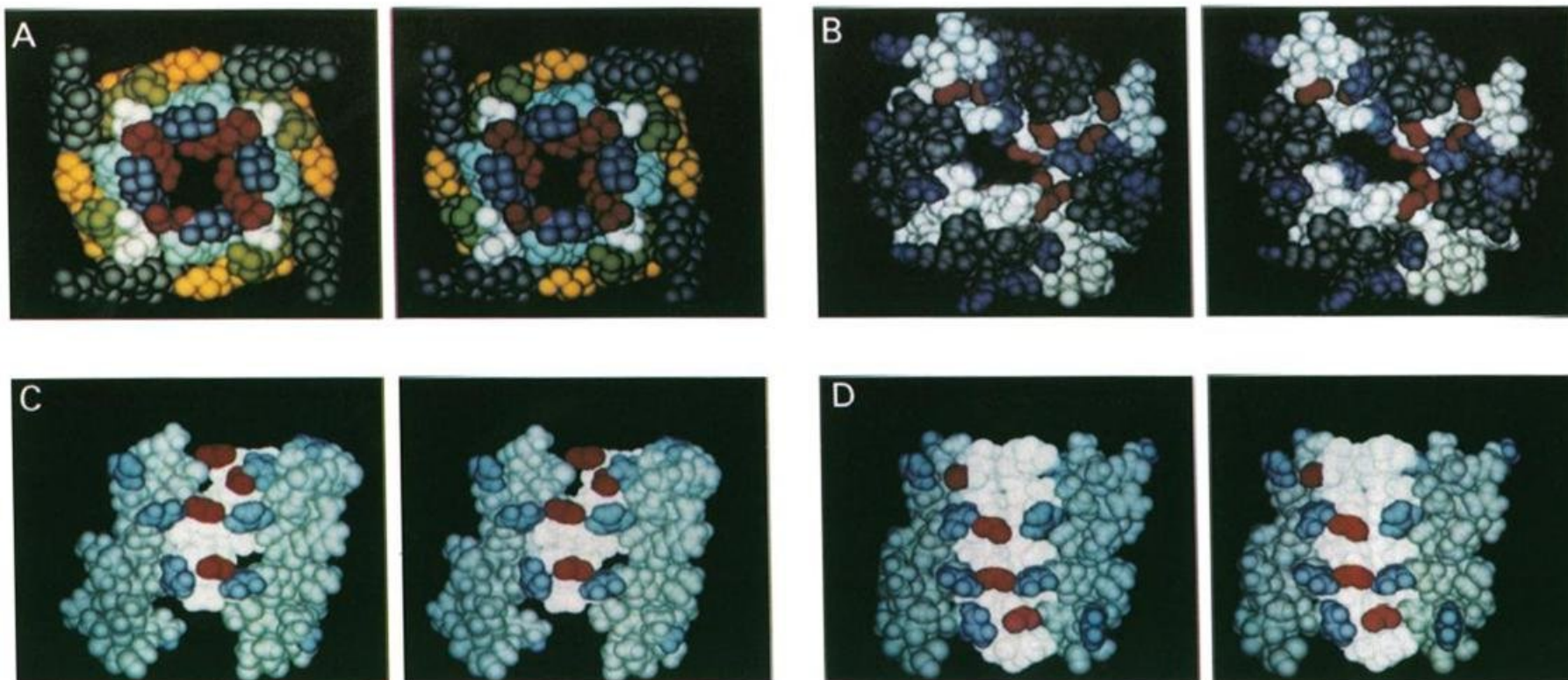
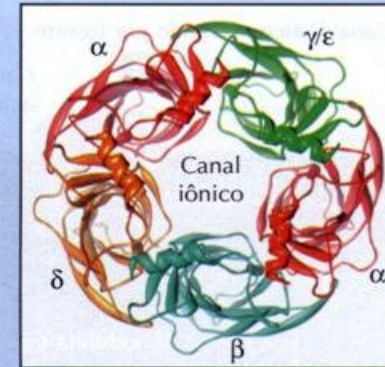


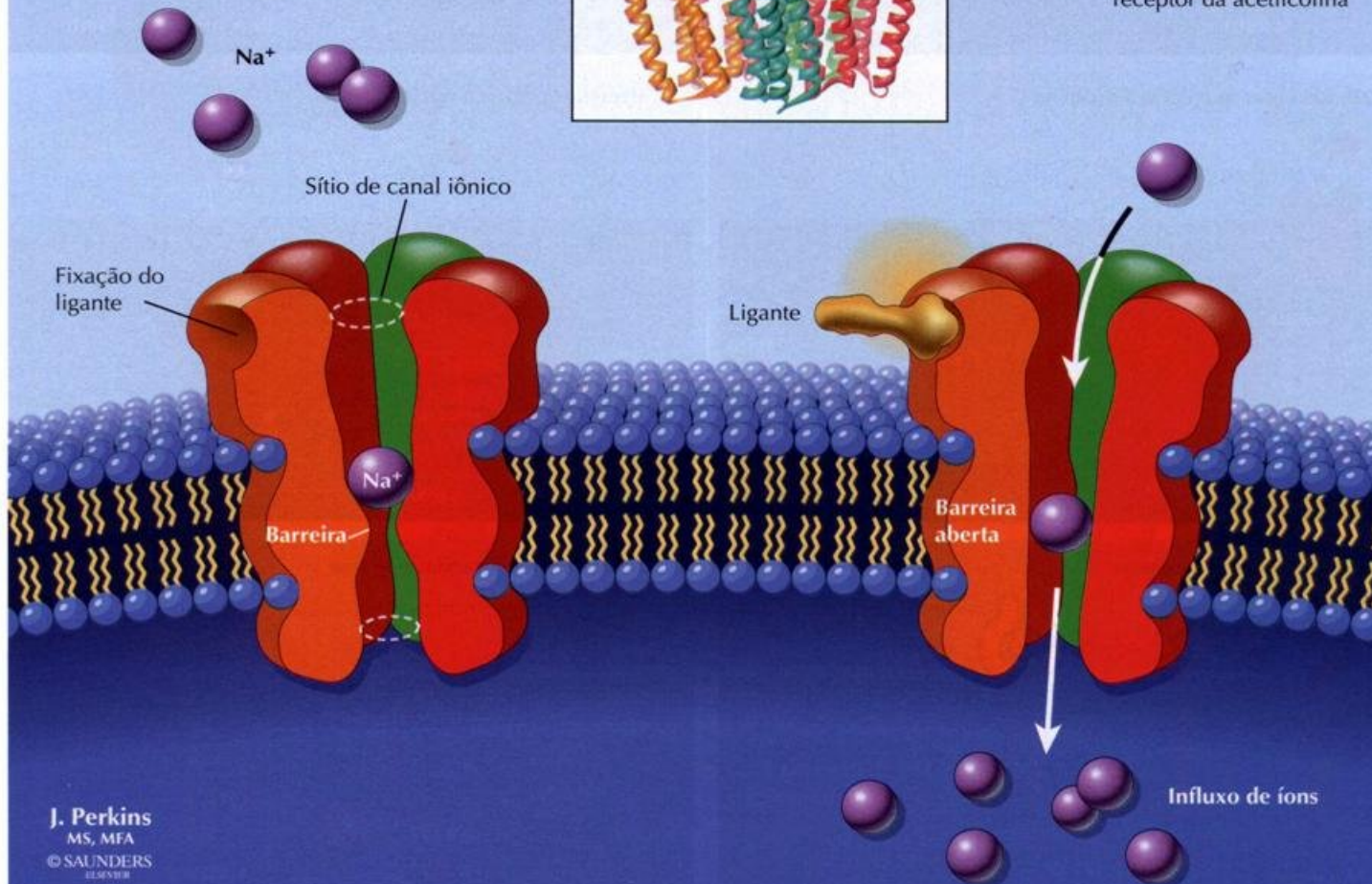
FIG. 2. Stereo computer graphics representation of postulated tertiary structure. (A) α Carbons of putative transmembrane α -helices and β -strands. Homologous segments have the same color; S1 olive green, S2 yellow, S3 turquoise, S4 royal blue, S5 and S8 grey/slate blue, S6 white, and S7 red. (B) Channel lining S4 (grey/slate blue) and S7 (white) segments viewed from the outside. Positively charged guanidium and amine groups are royal blue and negatively charged carboxyl groups are red. (C) S7B α -helix between S4B and S4A as seen from inside the channel. Color scheme is the same as B except the channel lining S4 (light aqua) and the positively charged guanidium and amine groups (dark aqua). (D) S6D and S7D β -hairpin between S4D and S4C. Color scheme is the same as C.

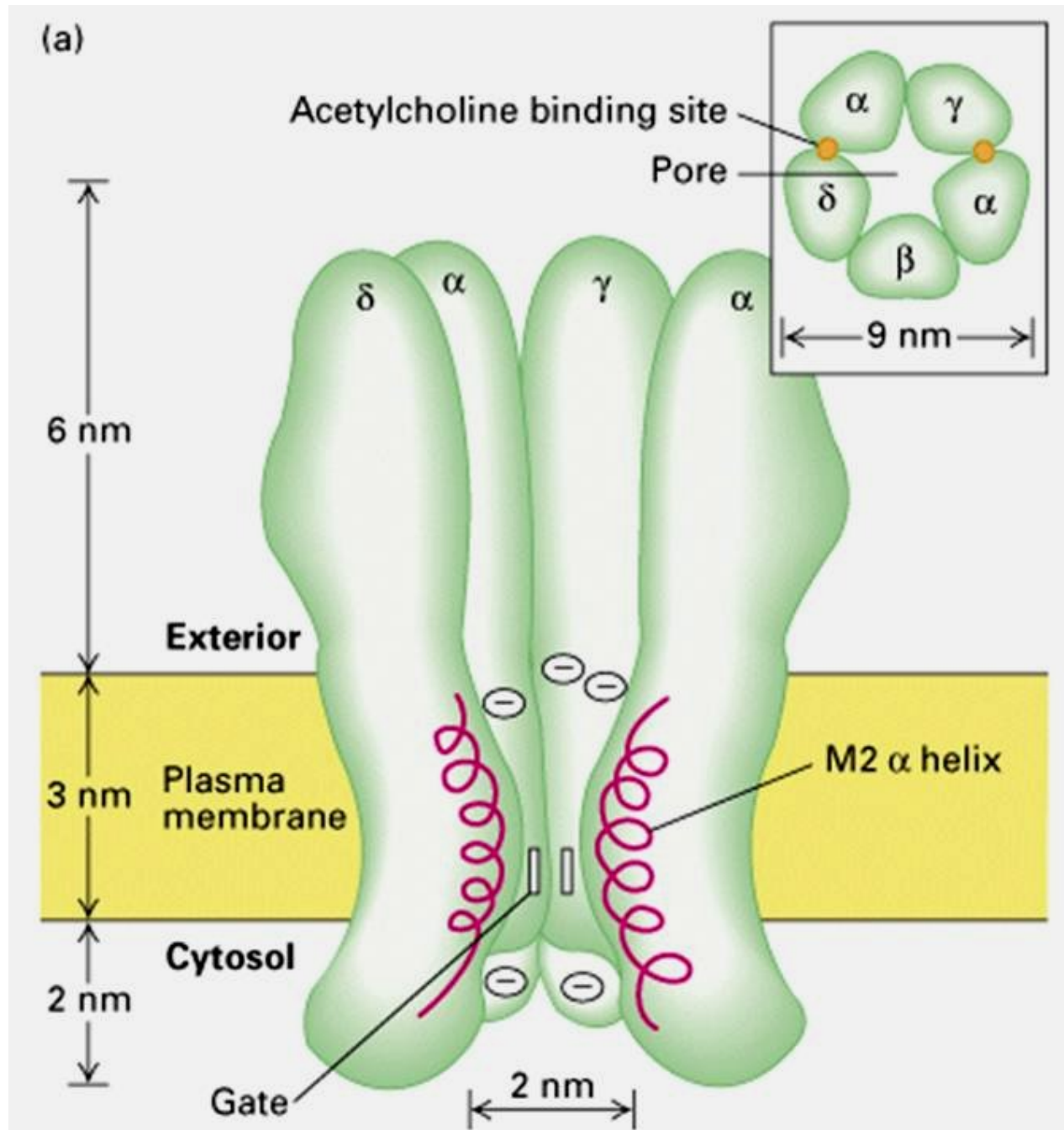
Exemplo de canal iônico acionado por ligante:
modelo em fitas do receptor nicotínico da
acetilcolina visualizado pela lateral

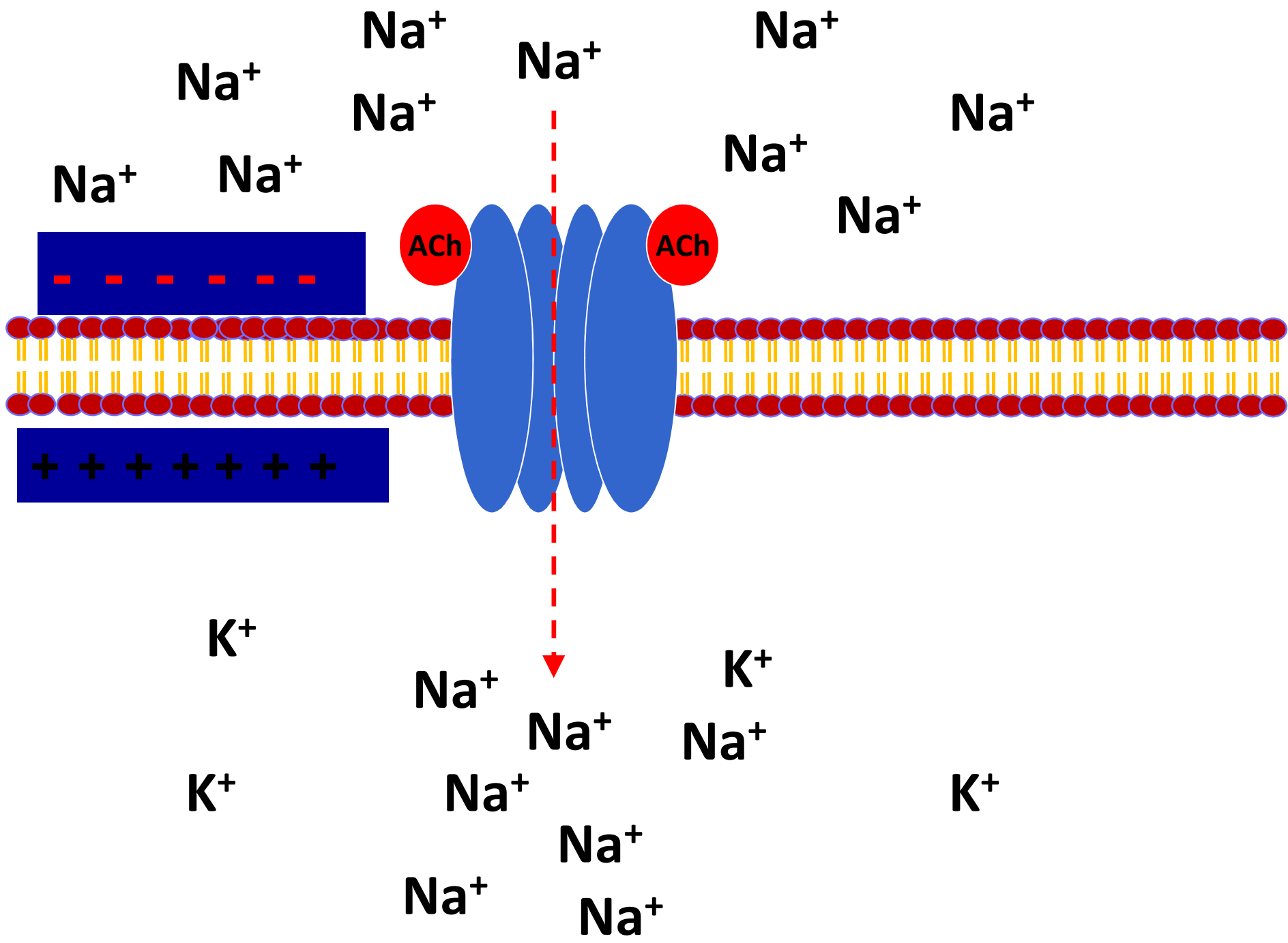
O receptor é composto por 5 subunidades:
2 α , 1 β , 1 δ e 1 γ ou 1 ϵ



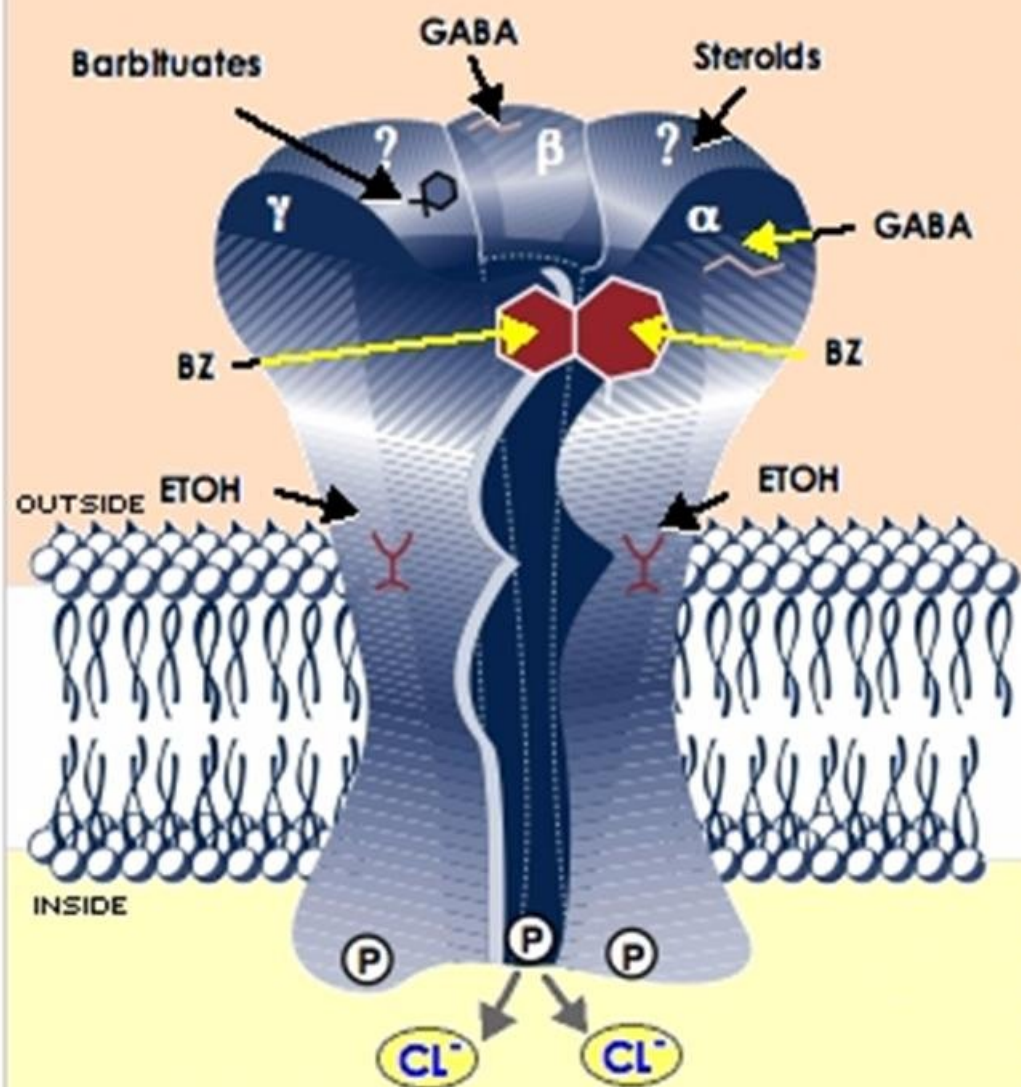
Vista extracelular (de cima) do
receptor da acetilcolina



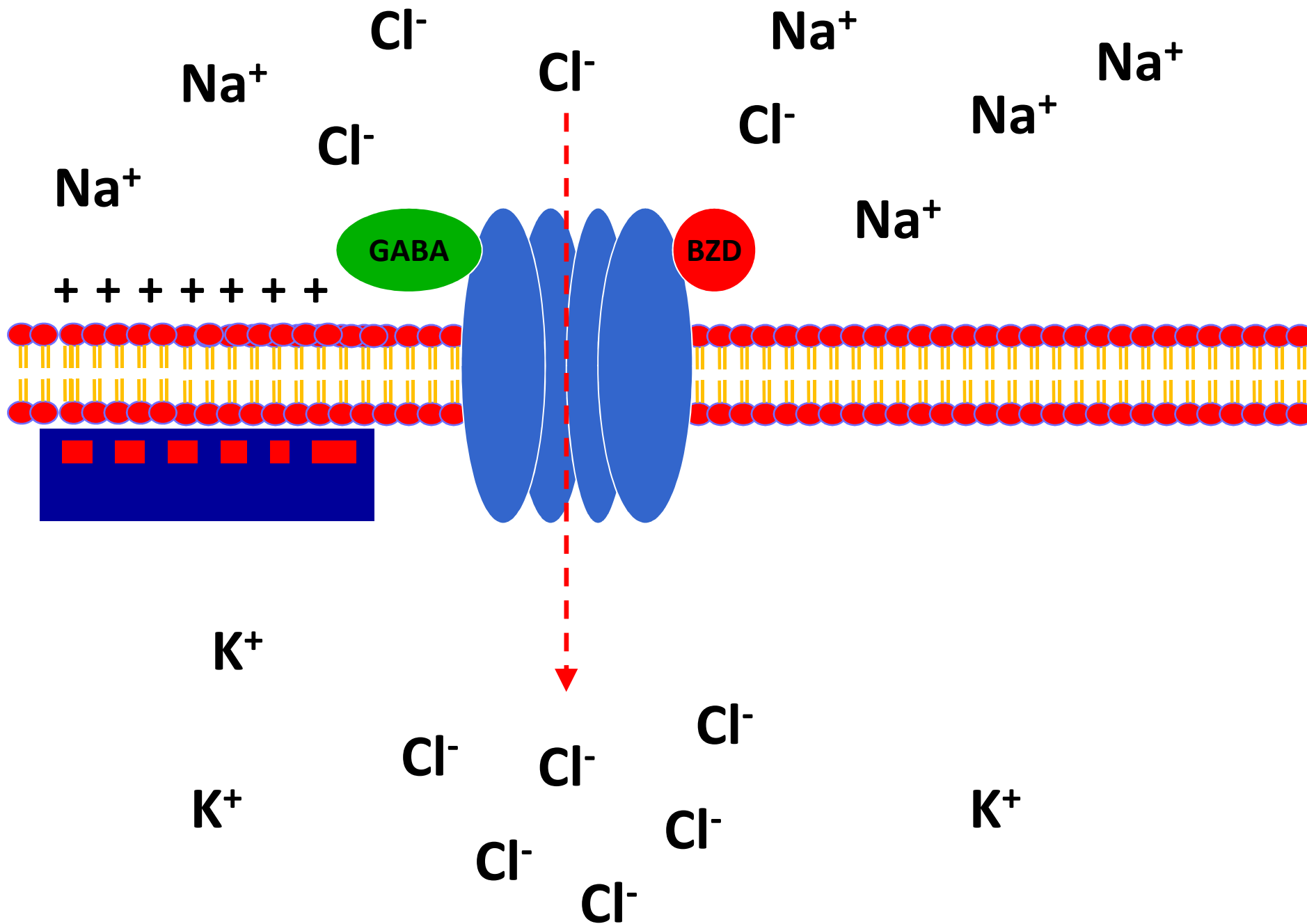




GABA_A Receptor Complex



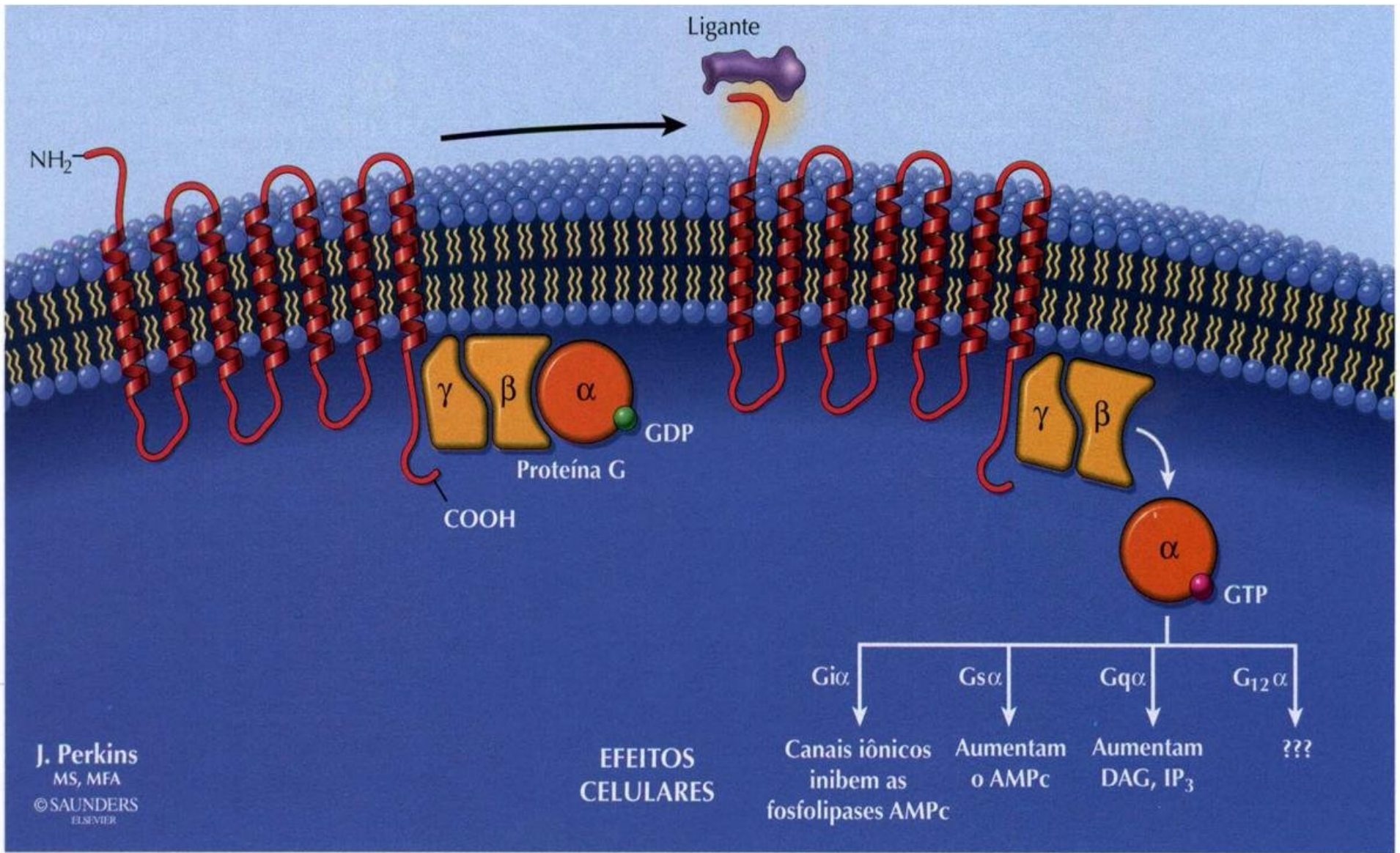
BZ = BENZODIAZEPINES
ETOH = ETHANOL (ALCOHOL)



Receptores metabotrópicos ou ligados a proteína G

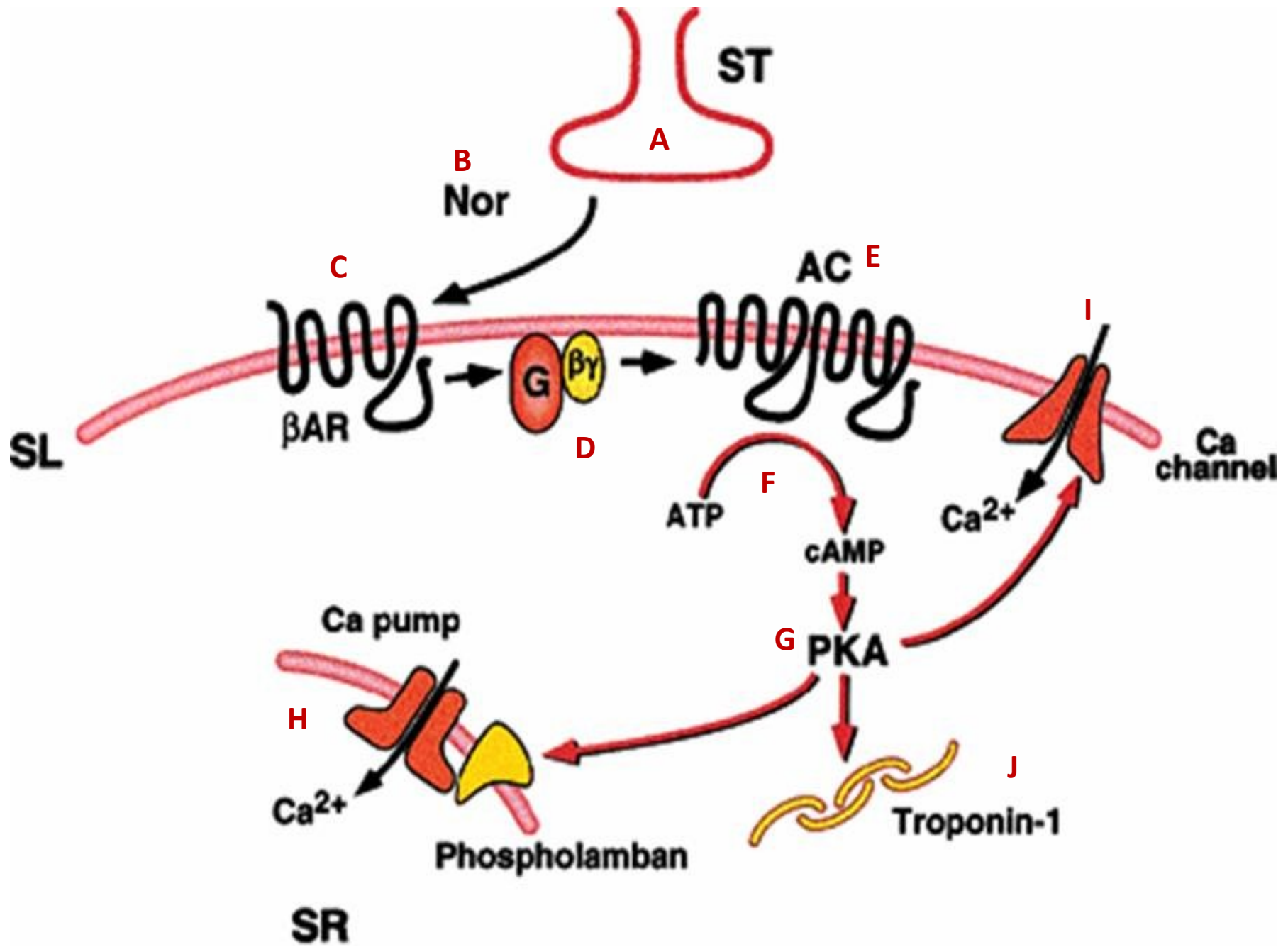
São receptores de membrana acoplados a sistemas efetores intracelulares através de uma proteína G. Estes receptores fazem parte da superfamília de receptores constituídos por sete alças trans-membrana e que se acoplam a uma proteína G e enzimas específicas.

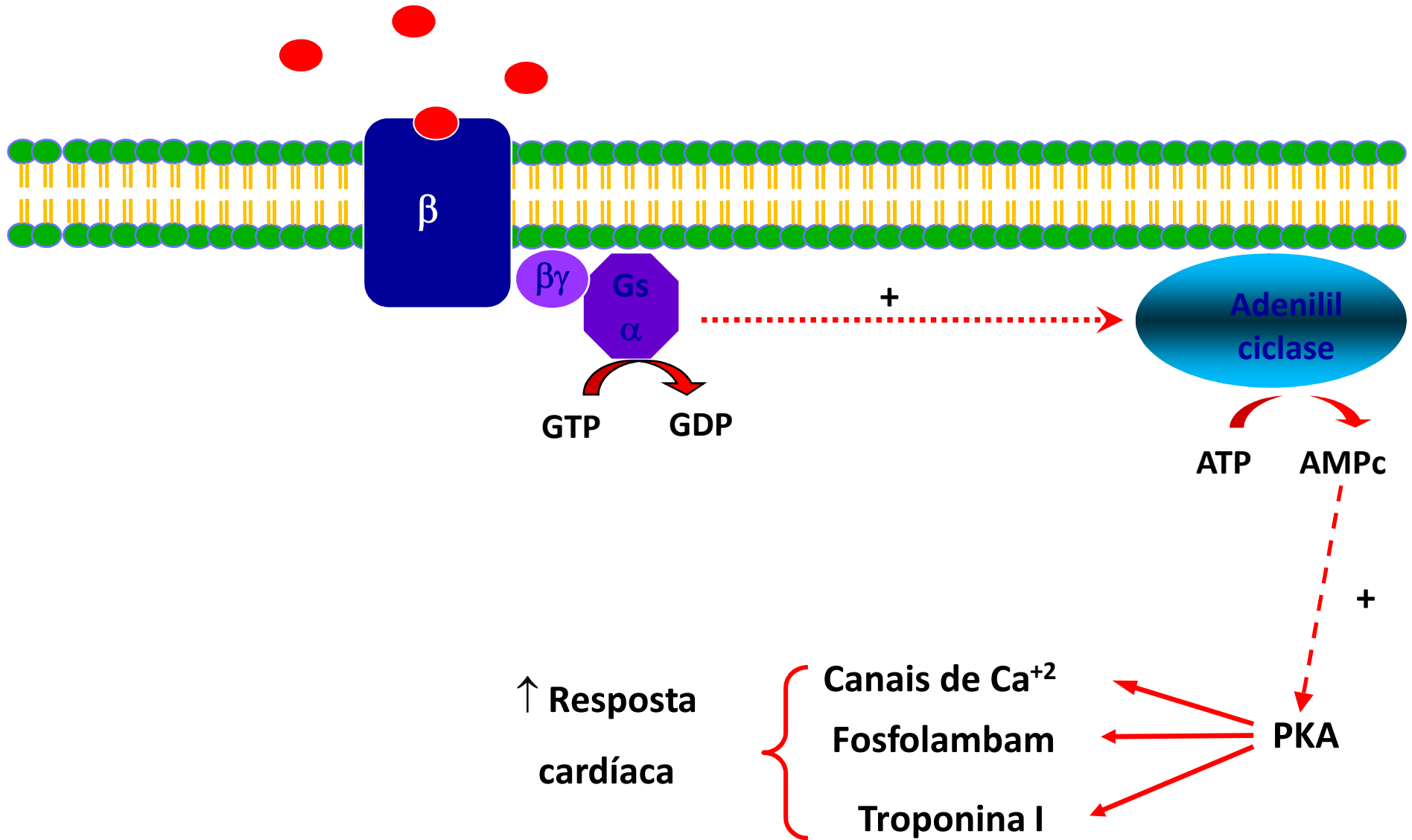
- EX:
- mACh (muscarínico colinérgico)
 - α -AR (alfa-adrenoceptores)
 - β -AR (beta-adrenoceptores)
 - 5-HT (receptor de serotonina)
 - H (receptor de histamina)
 - PGE (prostaglandina)

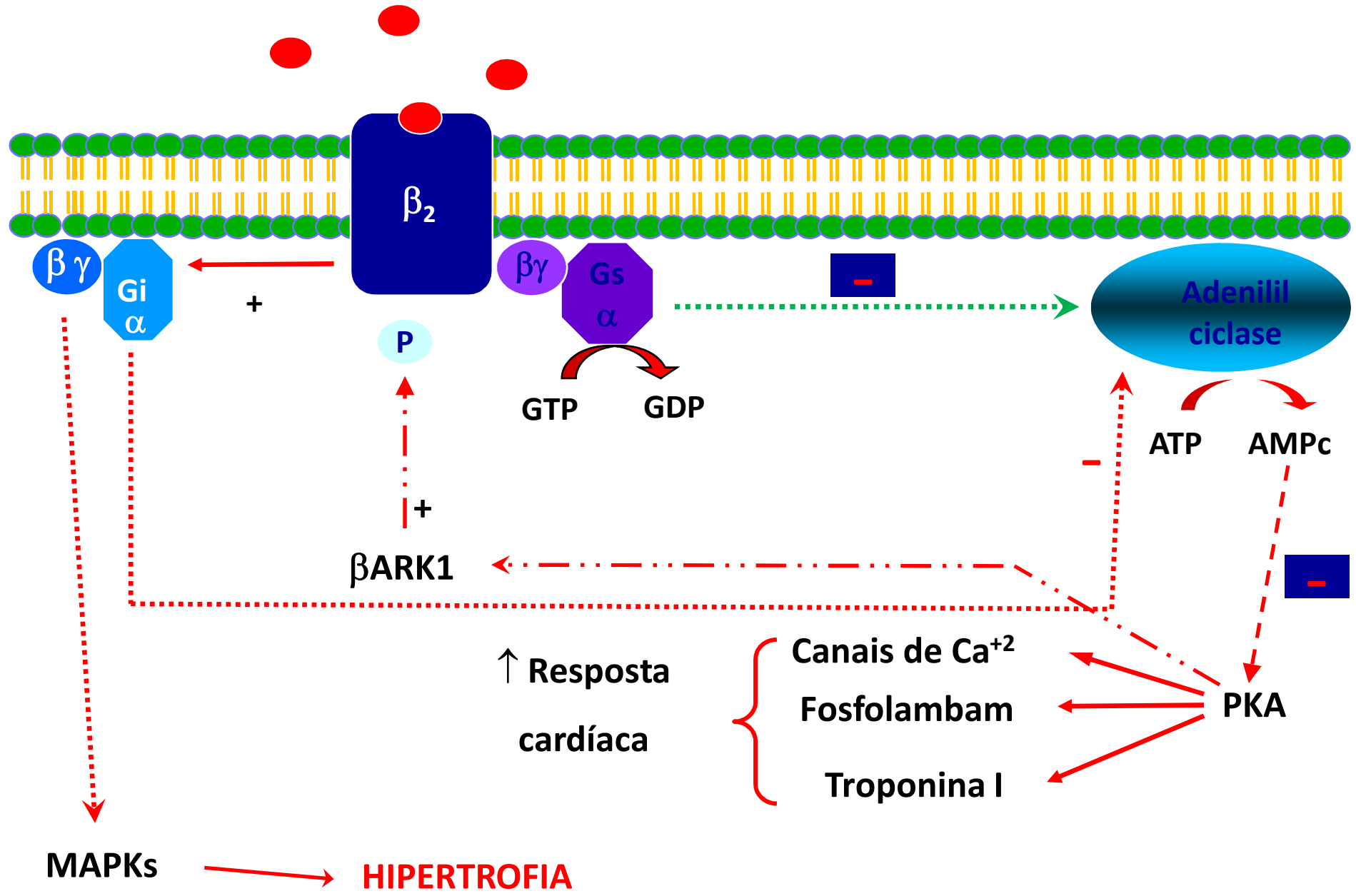


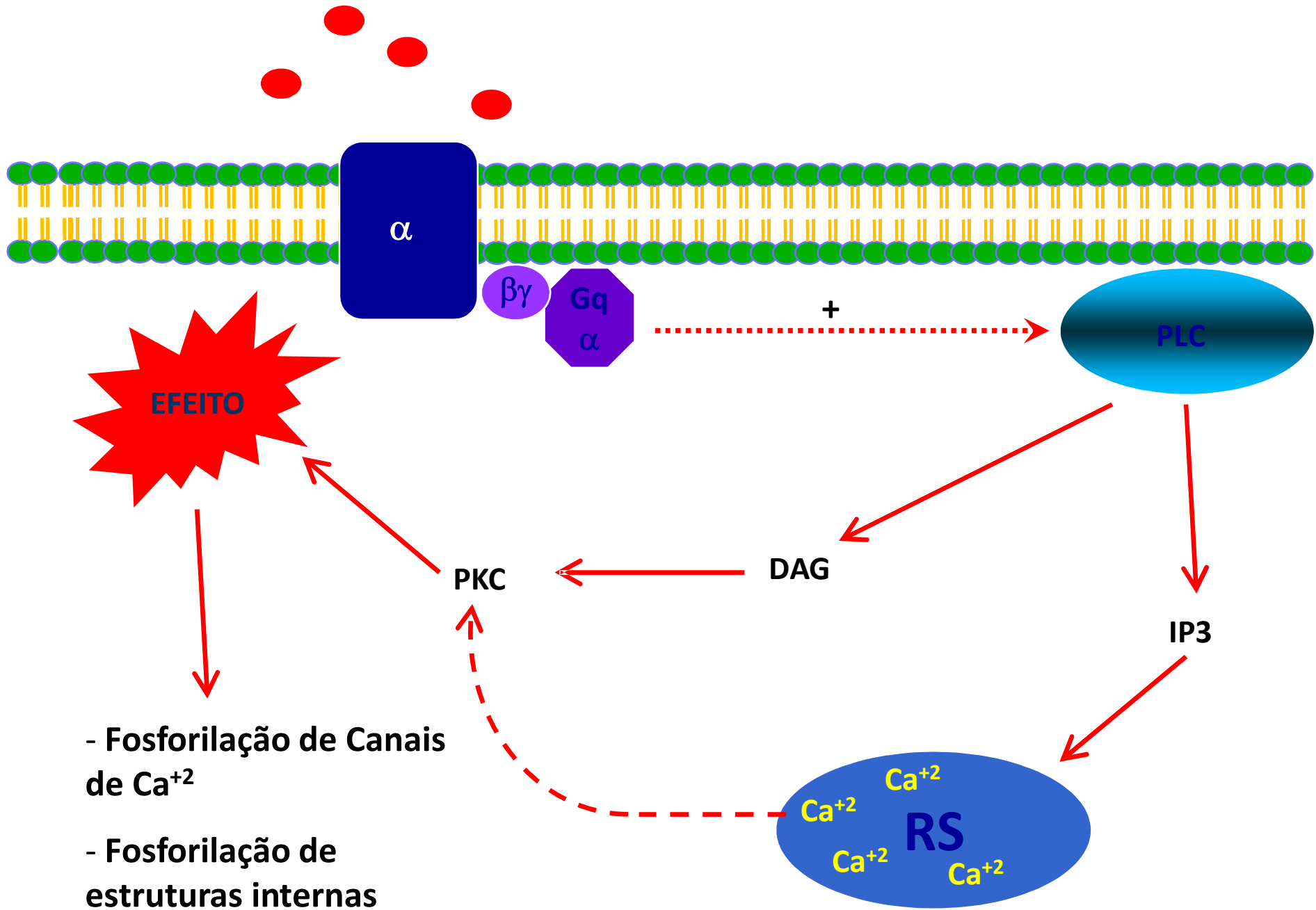
J. Perkins
MS, MFA
© SAUNDERS
ELSEVIER

EFEITOS
CELULARES







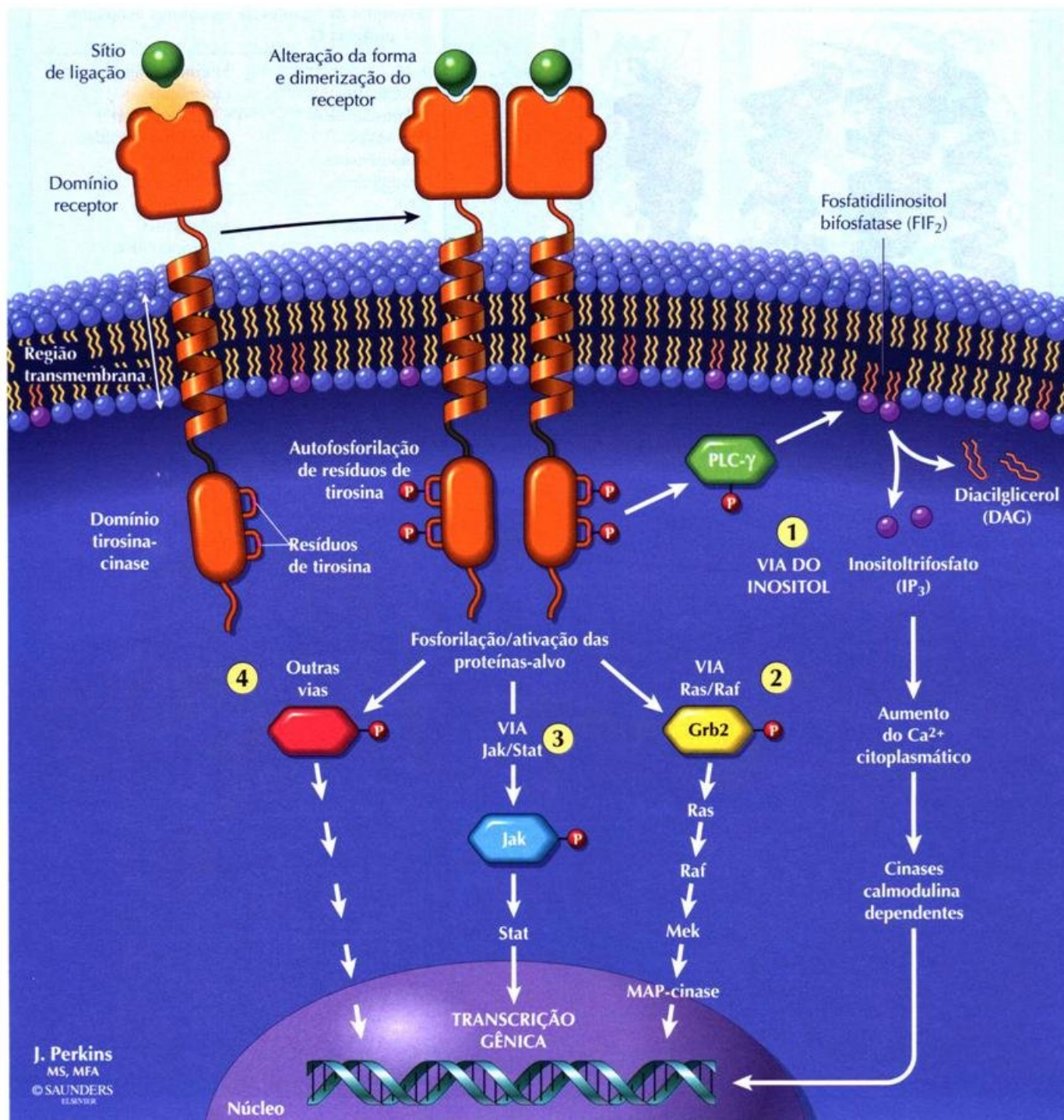


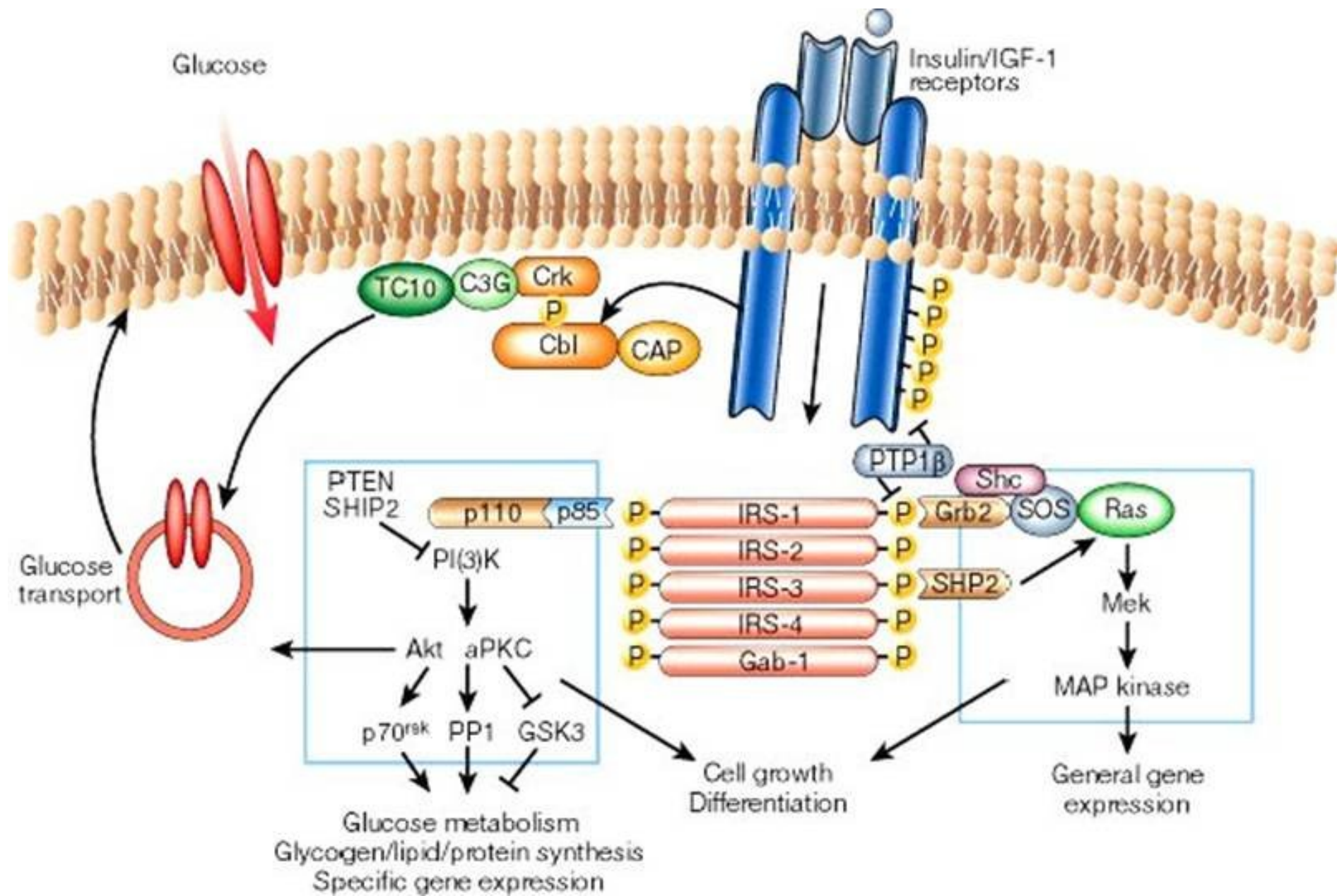
Receptores ligados à quinase

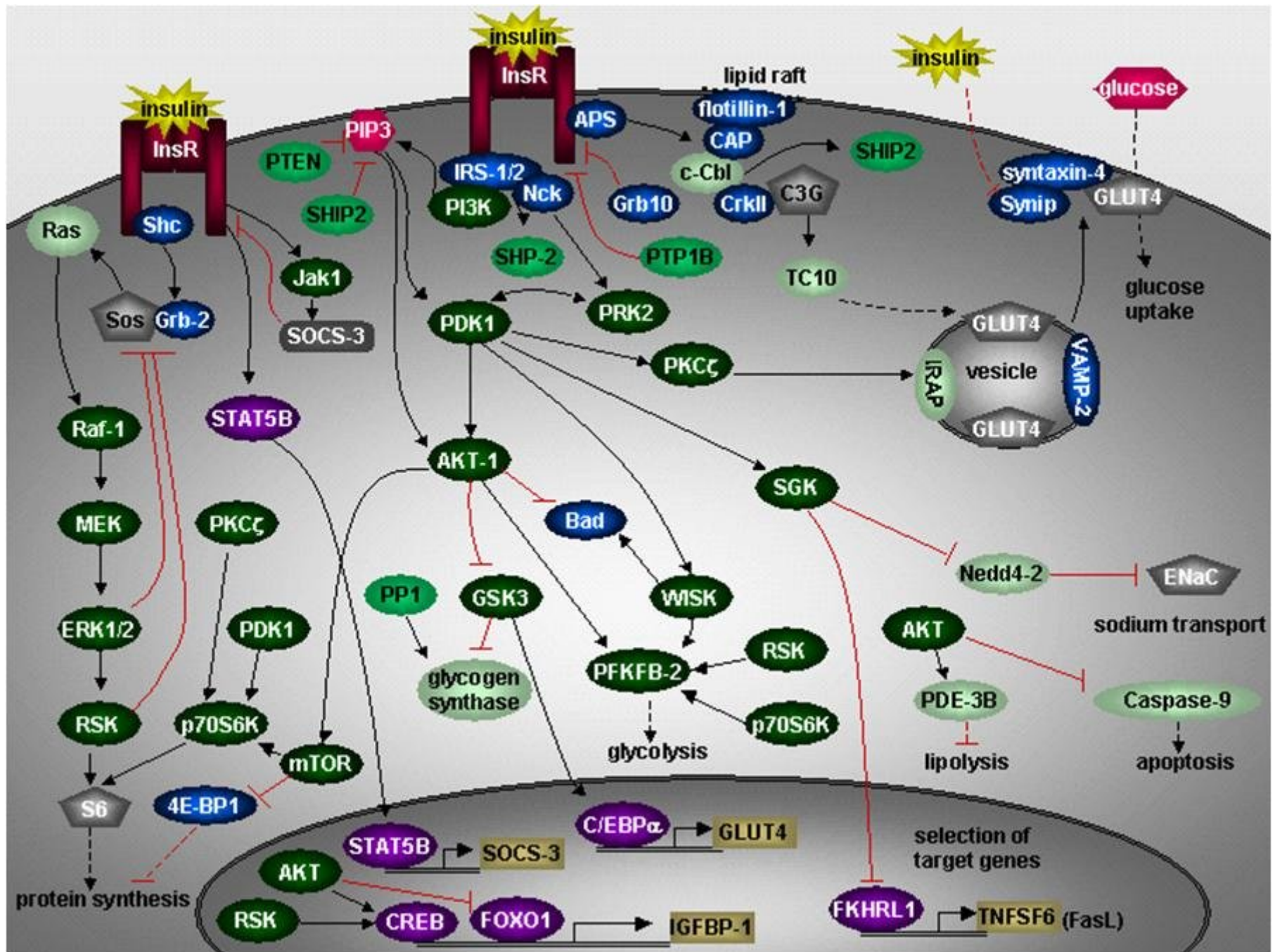
* São receptores de membrana que incorporam um domínio intracelular de proteína quinase (tirosina quinase).

EX: insulina

fatores de crescimento







Receptores reguladores da transcrição gênica

* São receptores nucleares.

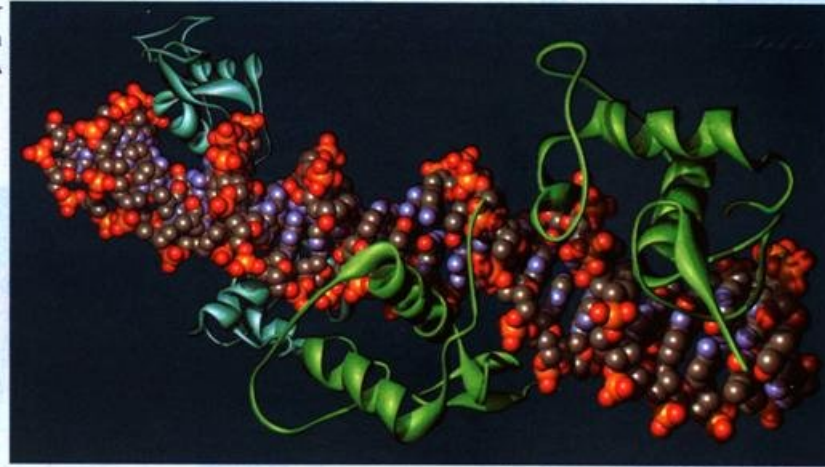
EX: receptores para esteróides

hormônio tireóideo

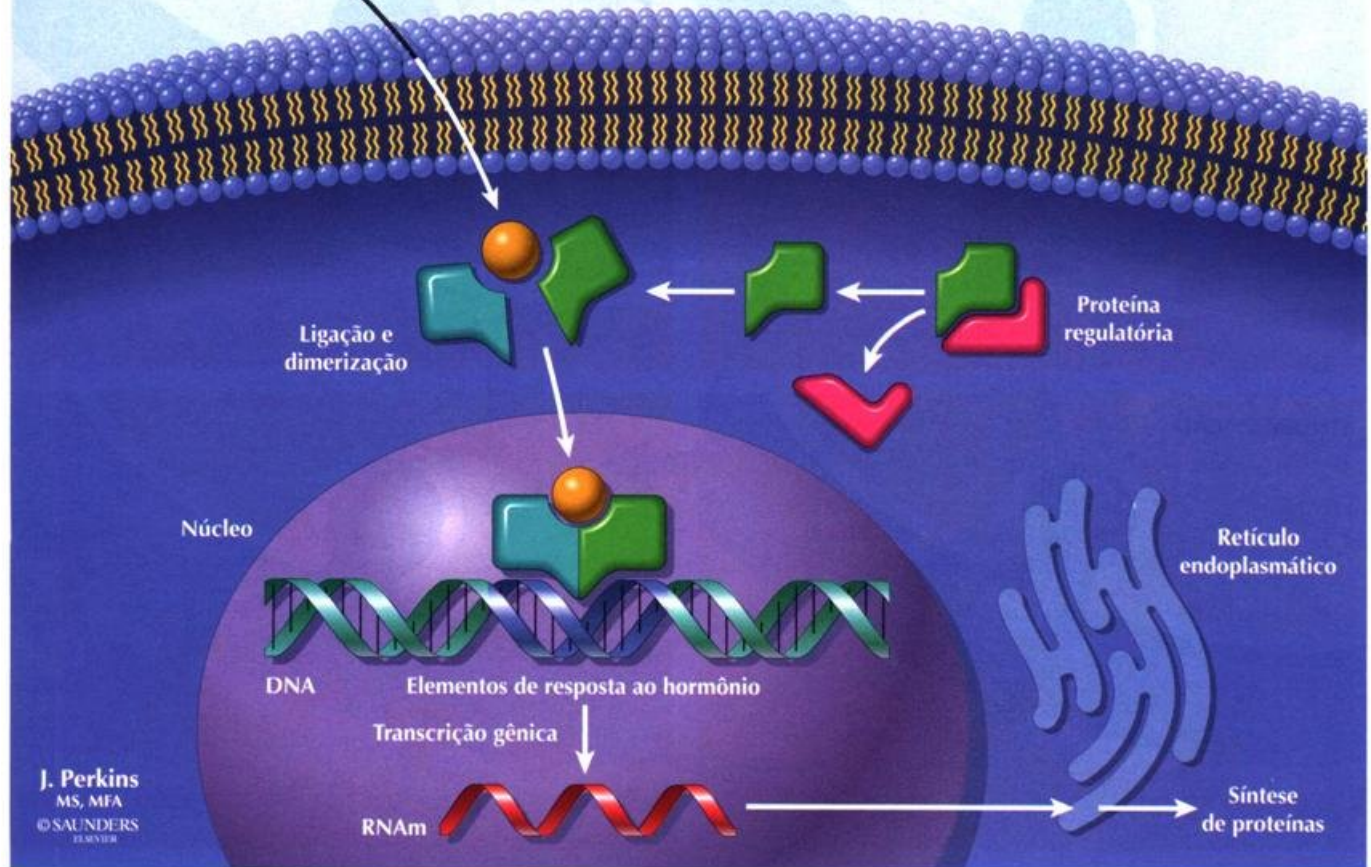
ác. retinóico

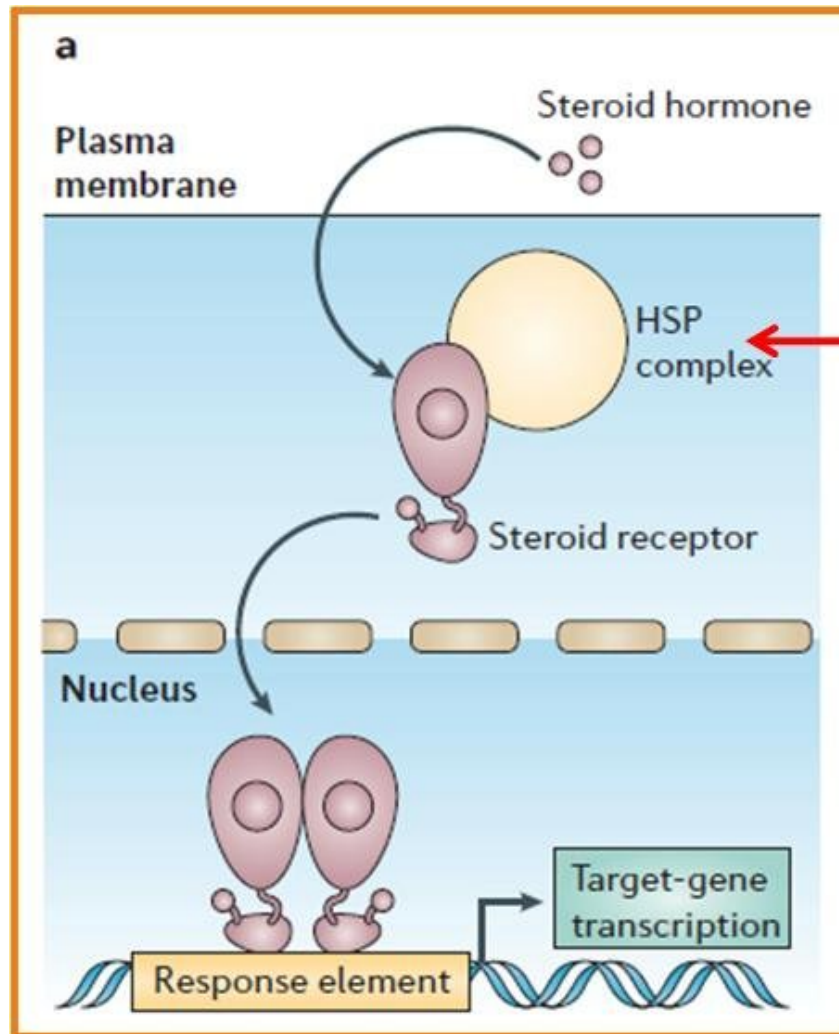
vitamina D

Um par (dímero) de receptor do ácido retinóico ligado à dupla hélice de DNA



Molécula de hormônio





**HSP 90, HSP 70,
HSP 56, p23 e
imunofilinas**

DOWNREGULATION

