

INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

Farmacodinâmica - RECEPTORES

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

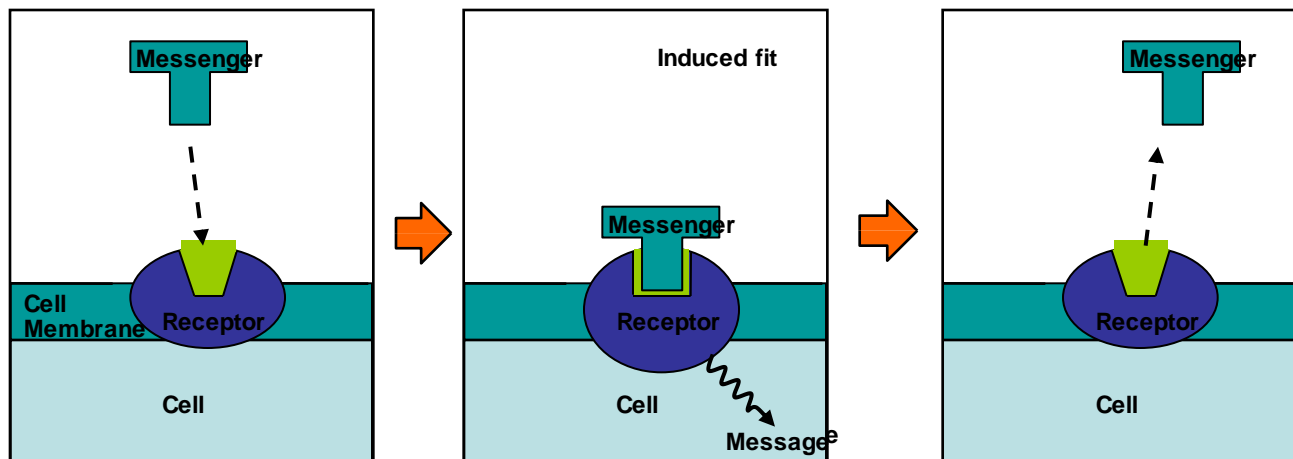
Sala 209 – Bloco K



Estrutura e função de receptores

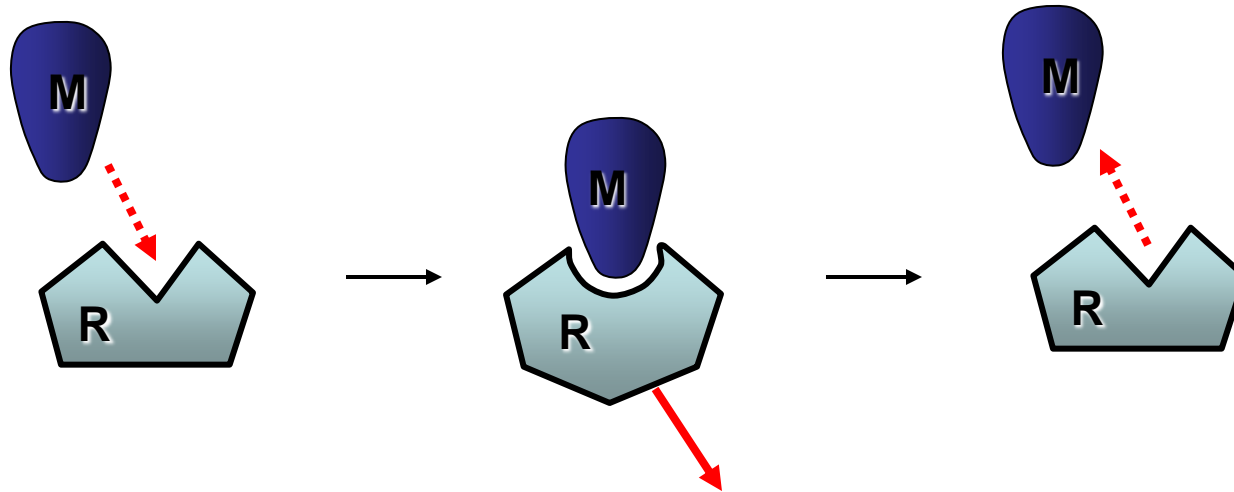
Mecanismo

De modo semelhante ao visto para catálise enzimática, receptores respondem a forças intermoleculares causadas pela aproximação de hormônios e neurotransmissores (mensageiros químicos).



A grande diferença para catálise é que não ocorre modificação no mensageiro. Hormônios e neurotransmissores são regenerados após deixarem o **sítio ligante**.

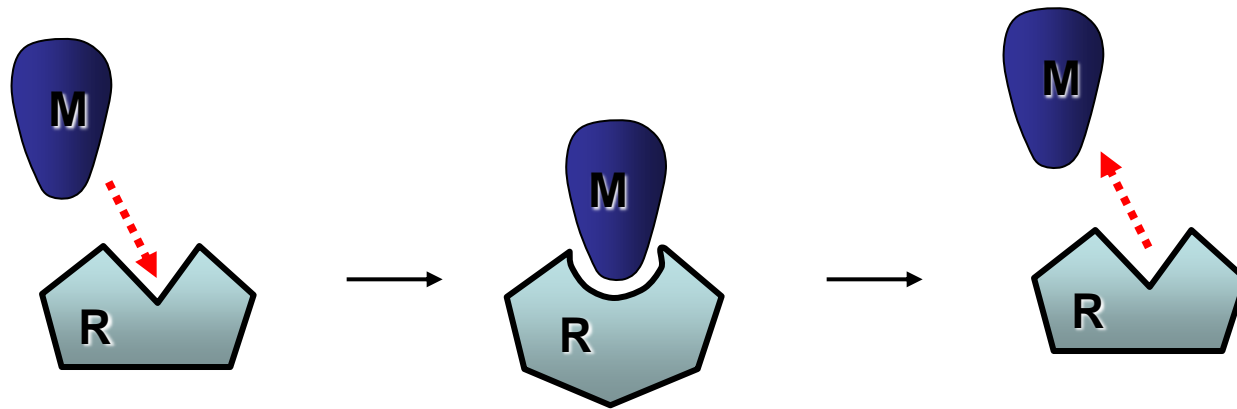
Processo Completo da Interação Receptor/Mensageiro



Tradução de sinal: produz um efeito biológico

- Interações ligantes devem ser fortes o suficiente para manter o mensageiro por tempo suficiente para a tradução de sinal ocorrer
- Interações precisam ser fortes o suficiente para permitirem a partida do mensageiro
- Portanto, isto implica num balanço fino
- Planejamento de moléculas capazes de promover fortes interações ligantes sem promover a tradução de sinal resultam em fármacos capazes apenas de bloquear o sítio ligante: **antagonistas**

Agonistas vs Antagonistas

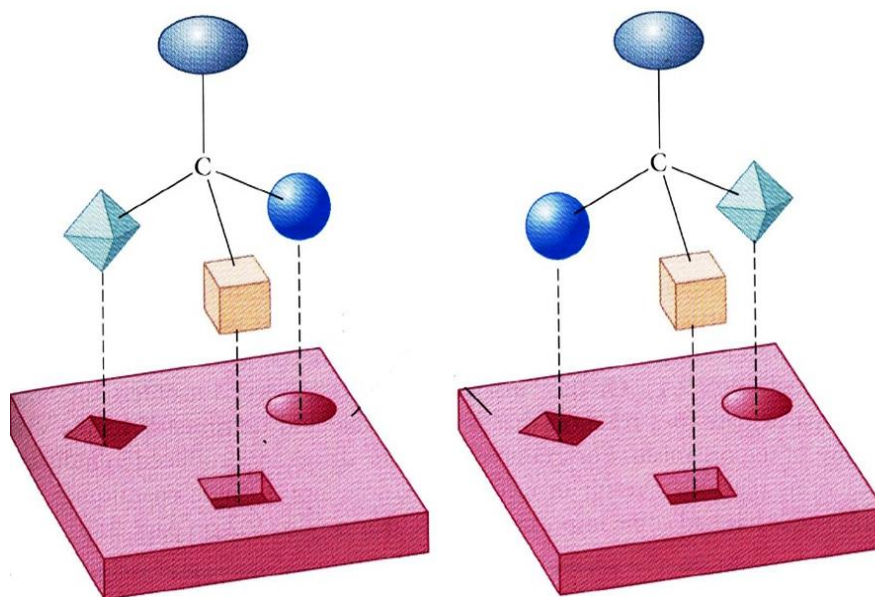


Tradução de sinal: produz um efeito biológico

- Agonistas são fármacos planejados para mimetizar o mensageiro natural.
- Agonistas ligam-se e saem rapidamente do sítio ligante – número de interações ligantes é importante.
- Antagonistas são fármacos planejados para bloquear o mensageiro natural.
- Antagonistas tendem a ter mais interações ligantes ou interações mais fortes de modo a resultar em um preenchimento induzido leve a uma diferente conformação do receptor que faz que o este não seja ativado.

Processo de Interação Receptor/Mensageiro

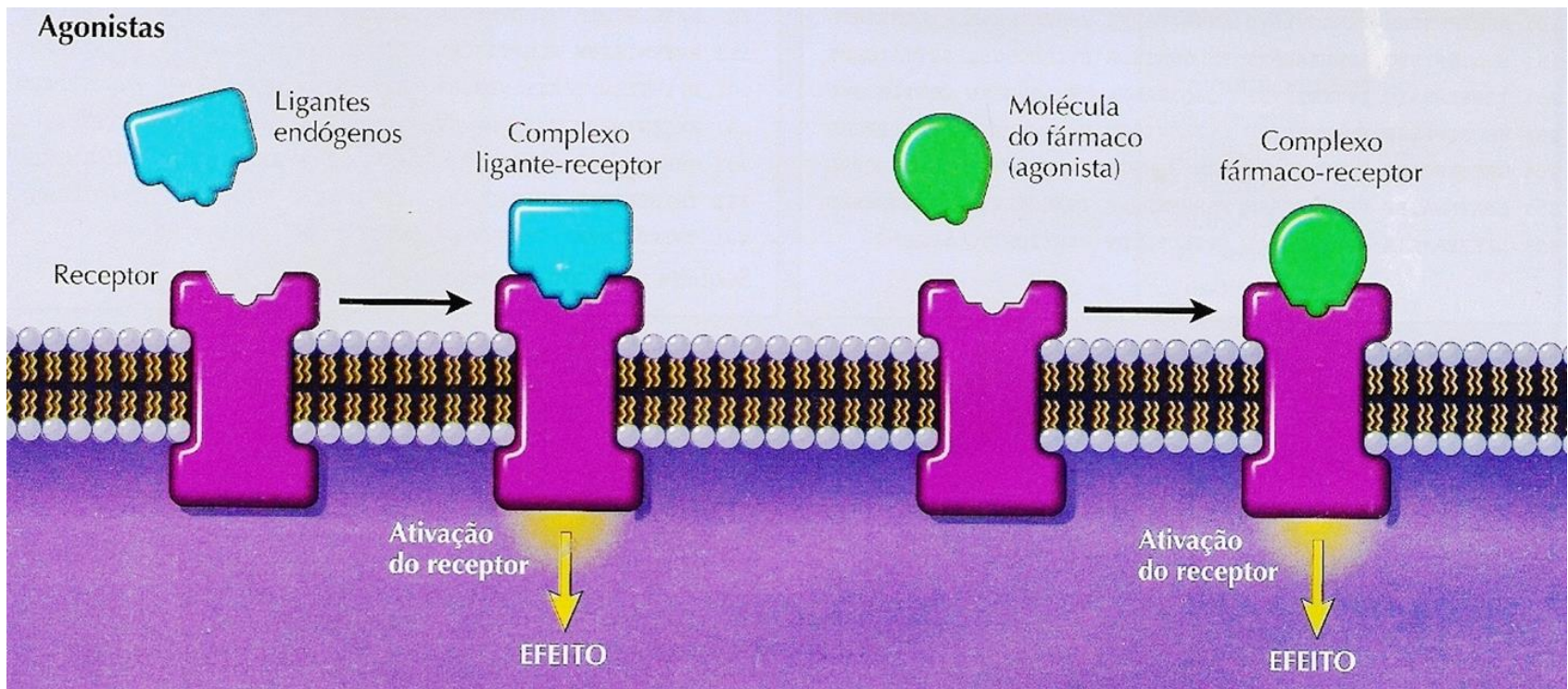
Estereoquímica e atividade biológica: modelo de três pontos de Easson-Stedman.



Quiralidade definida do fármaco possui grande importância para que ocorram três interações. Enantiômero liga-se através de apenas um ponto no sítio ligante não sendo suficiente para promover o preenchimento induzido e gerar o resultado biológico.

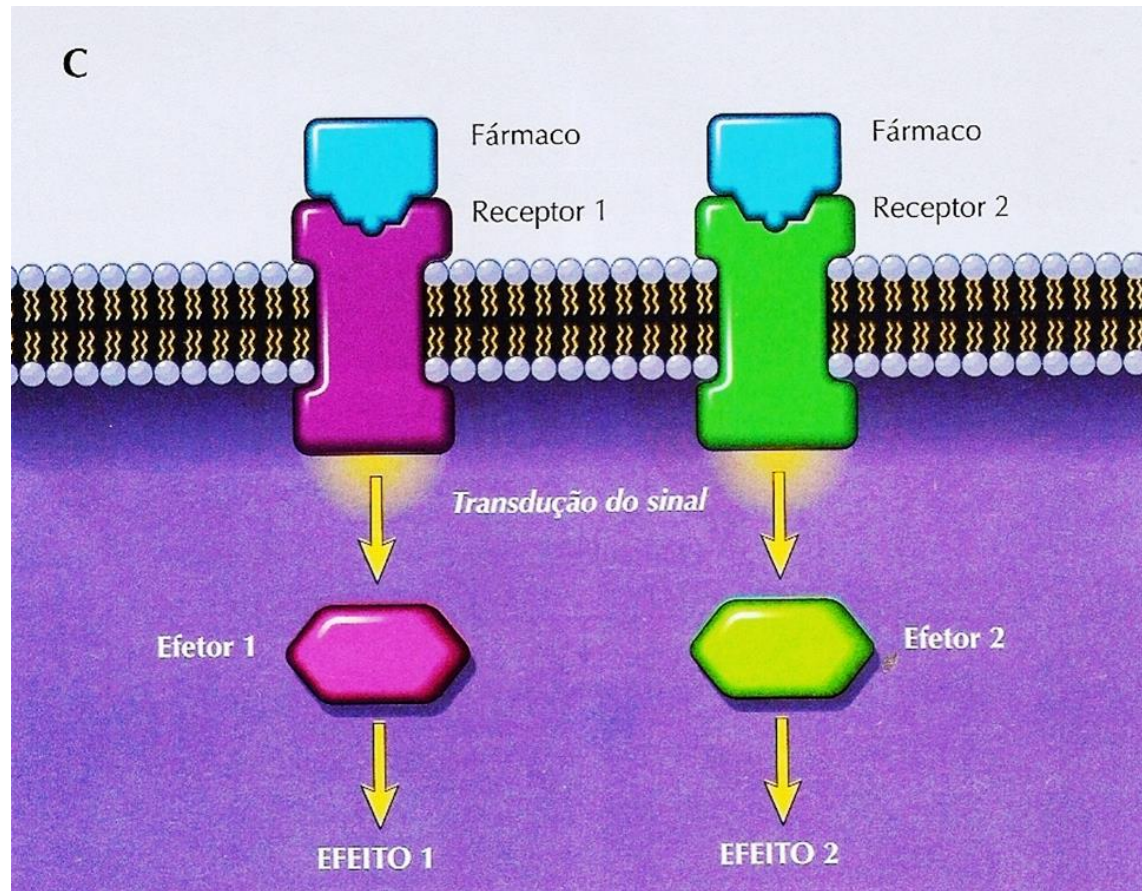
Agonistas

Agonistas são moléculas que ligam-se em três pontos do sítio ligante deformado o receptor de modo semelhante ao que é feito pelo mensageiro natural.



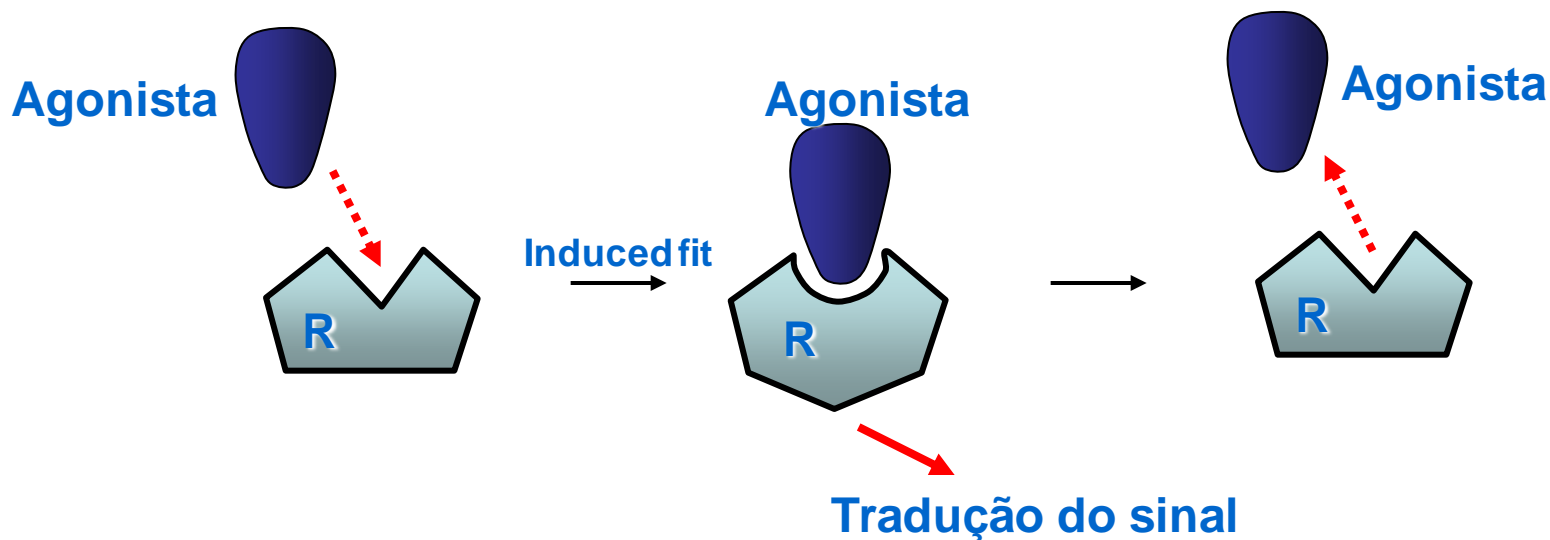
Agonistas

Fármacos promíscuos: moléculas interagem com mais de um receptor levando a diferentes resultados biológicos.



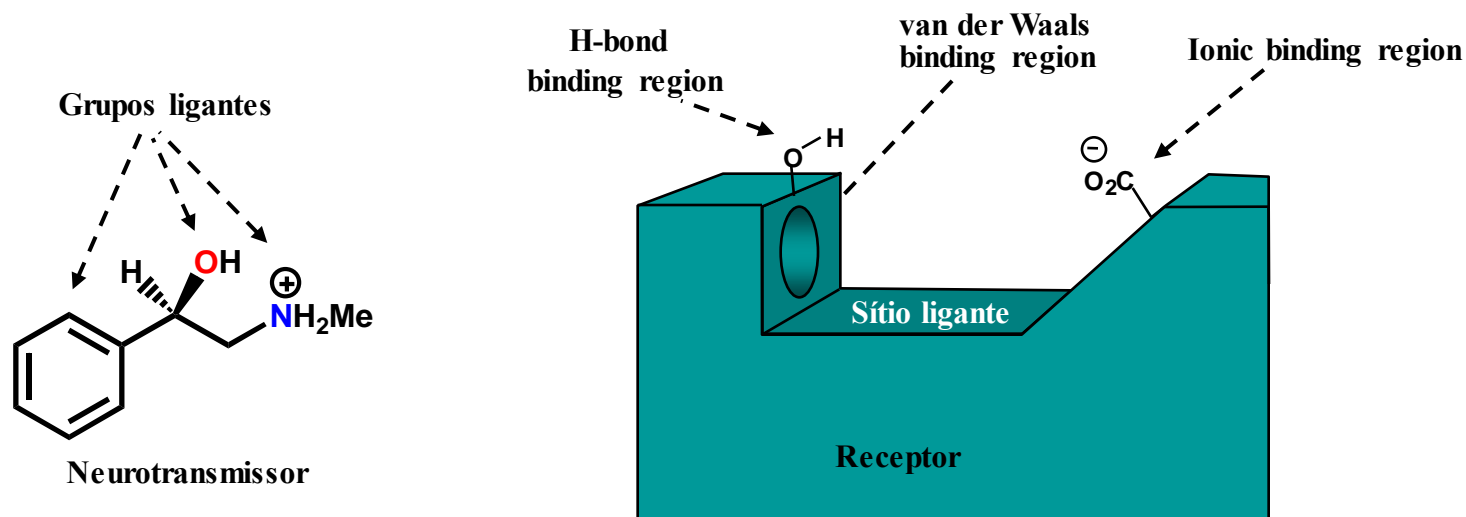
Planejamento de Agonistas

- O agonista deve possuir grupos ligantes corretos
- Estes grupos ligantes precisam estar corretamente posicionados para interagir com as regiões ligantes complementares
- O fármaco precisa estar na conformação correta para preencher o sítio ligante



Planejamento de Agonistas

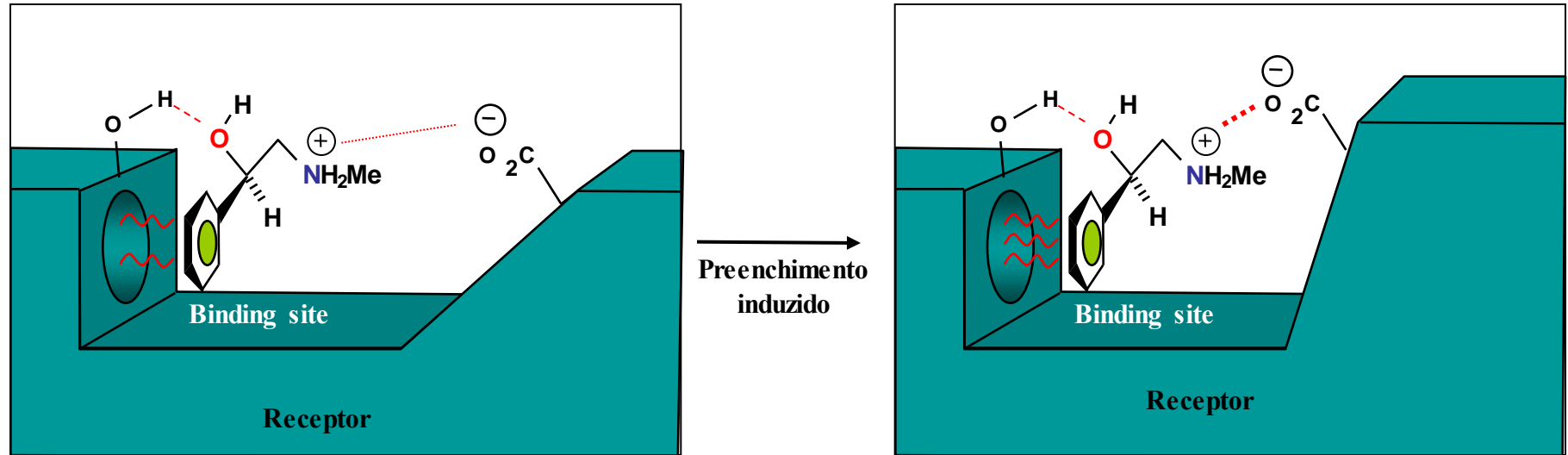
Exemplo hipotético de um mensageiro e receptor



Observe os três pontos para ligação

Planejamento de Agonistas

Exemplo hipotético de um mensageiro e receptor

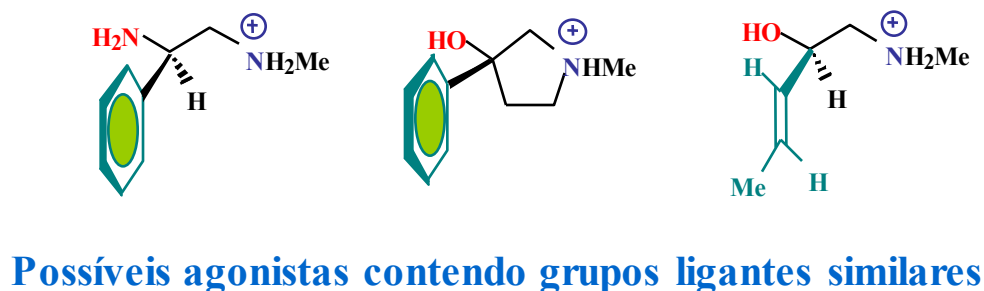
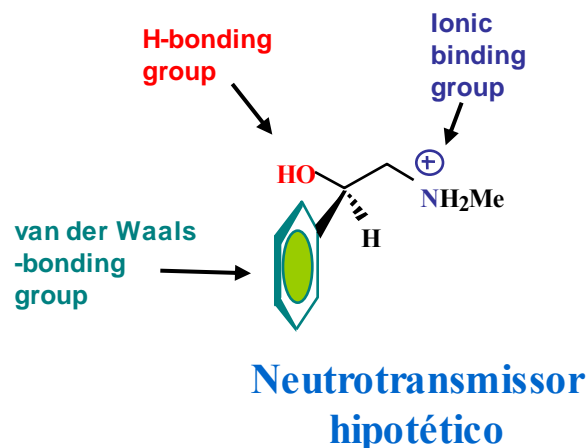


Ligação iônica (terceiro ponto)
está muito distante

Preenchimento induzido permite
criar interações ligantes mais fortes

Planejamento de Agonistas

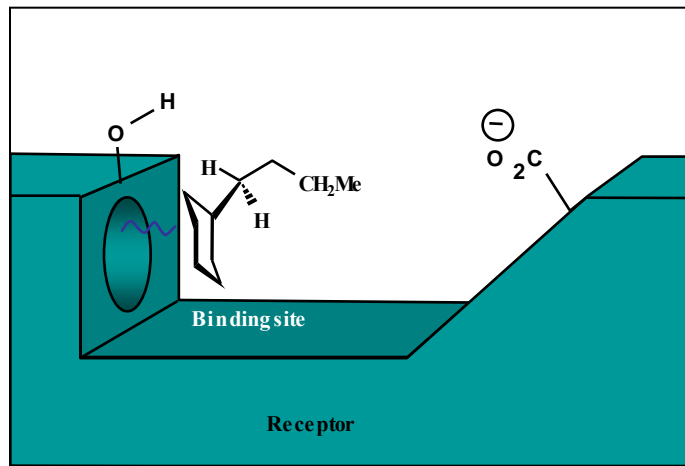
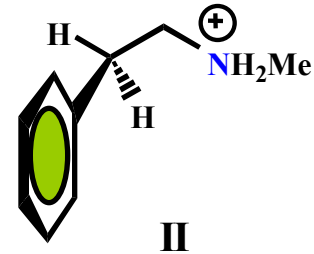
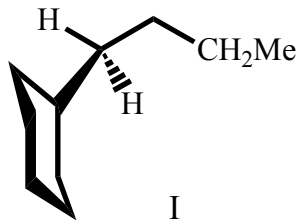
Grupos ligantes corretos



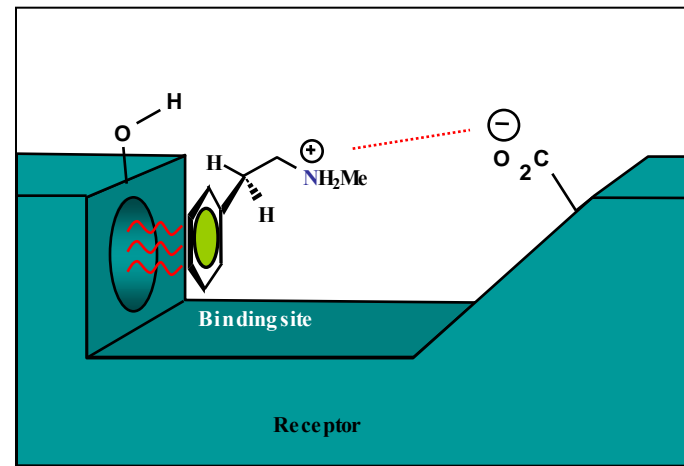
- Identificar interações ligantes importantes em mensageiros naturais
- Agonistas são planejados a fim de conter grupos funcionais capazes de promover as mesmas interações
- Geralmente promovem o mesmo número de interações ligantes

Planejamento de Agonistas

Grupos ligantes corretos



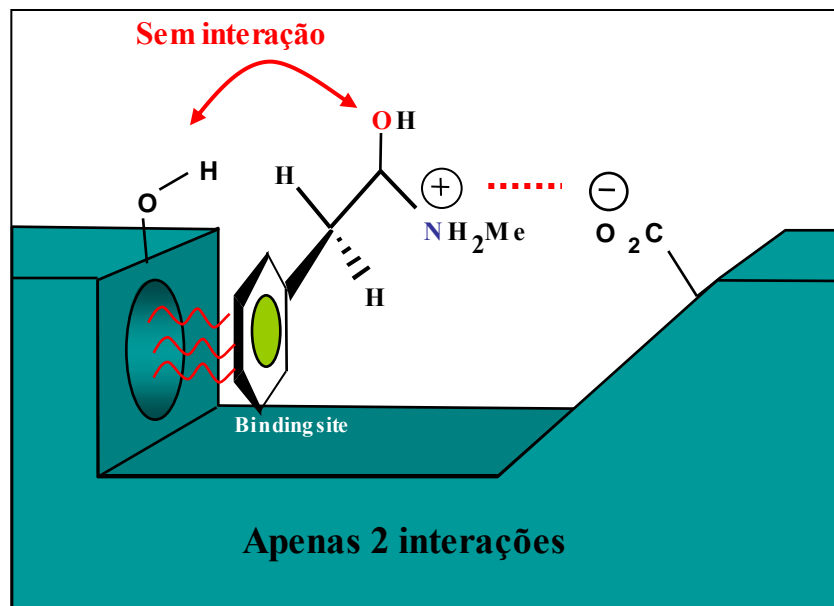
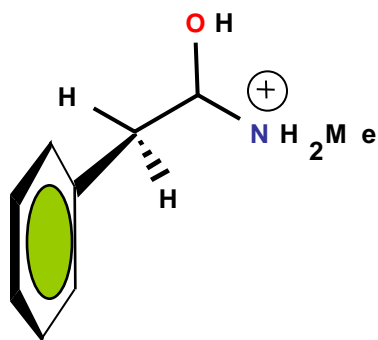
Estrutura I apresenta um grupo ligante fraco – atividade desprezível



Estrutura II apresenta 2 dos 3 grupos ligante necessários – baixa atividade

Planejamento de Agonistas

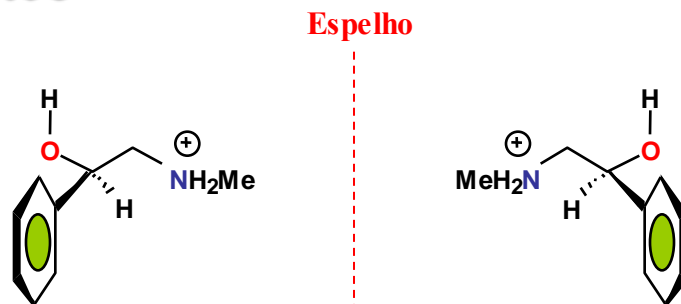
Grupos ligantes corretos



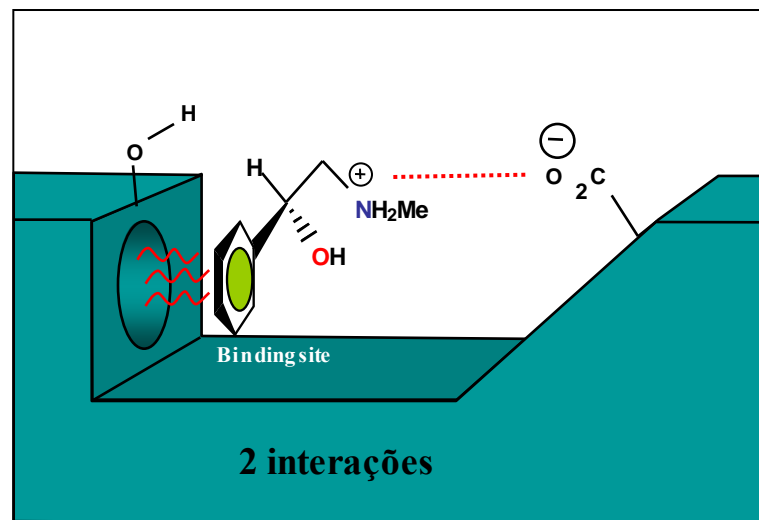
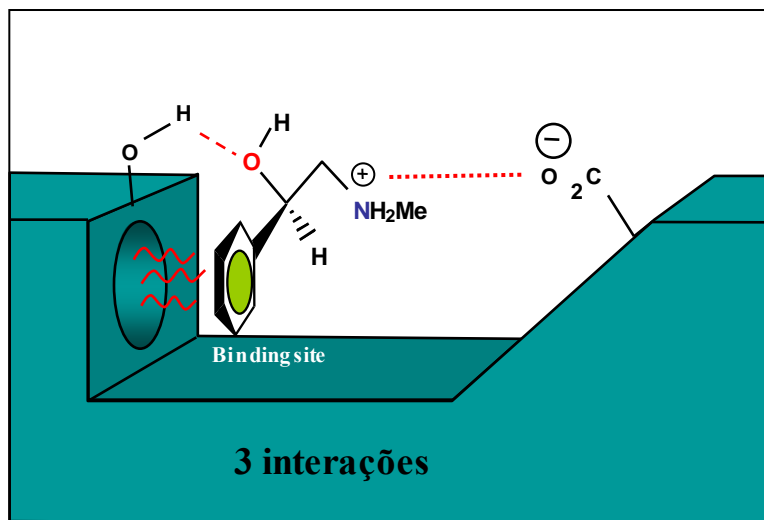
- Grupos ligantes precisam estar posicionados de uma forma a permitir que eles interajam com reações complementares ao mesmo tempo
- Neste exemplo, existem três grupos ligantes, mas apenas dois grupos podem fazer ligações simultâneas,
- Assim, a atividade desta molécula será baixa

Planejamento de Agonistas

Grupos ligantes corretos



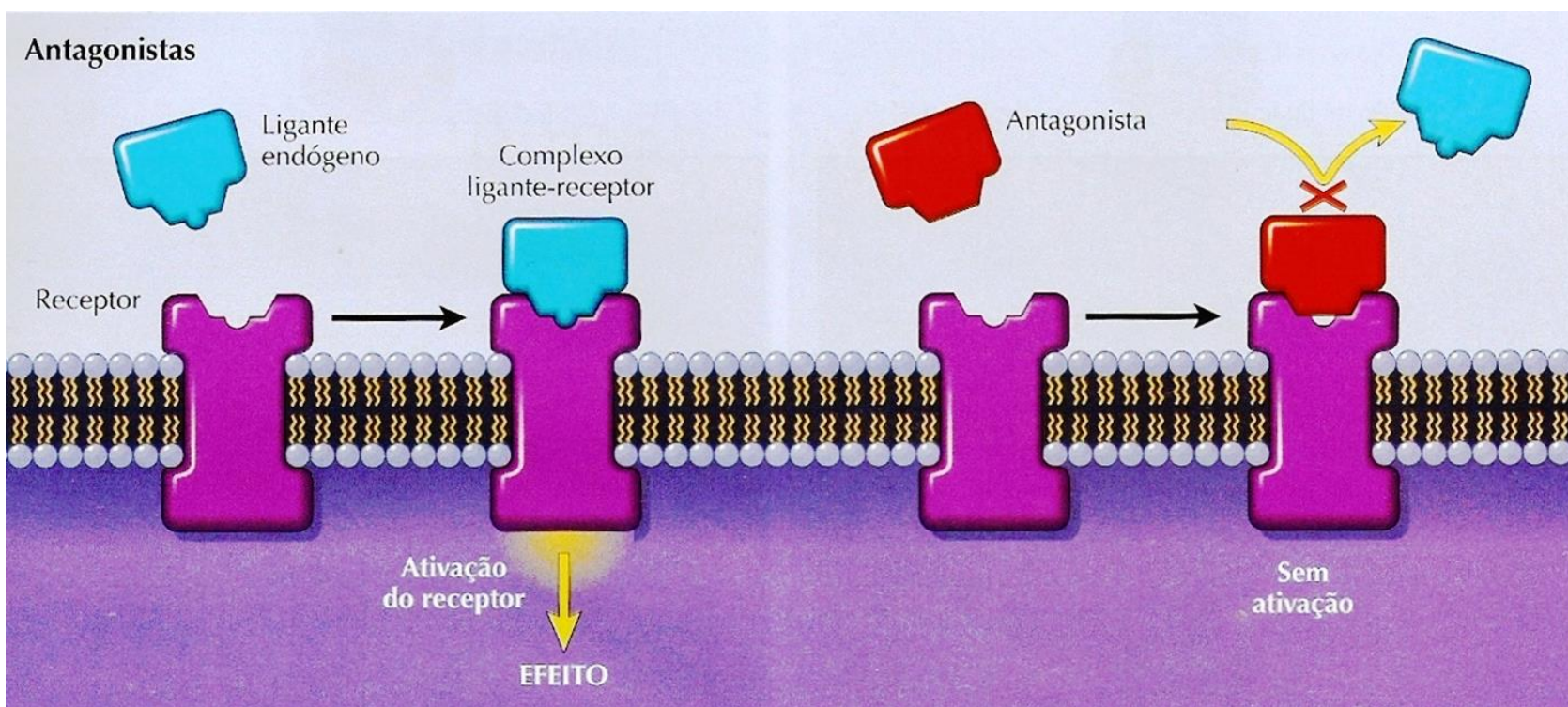
**Enantiômeros de
uma molécula
quiral**



- Um dos enantiômeros de um fármaco quiral geralmente liga-se mais efetivamente do que o outro
- Enantiômeros geralmente apresentam diferentes propriedades biológicas

Antagonistas

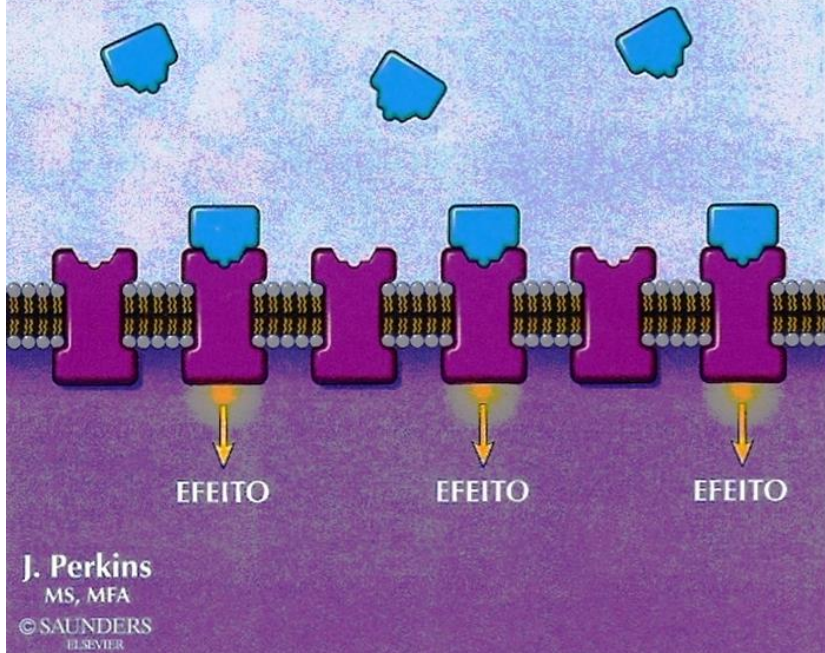
Antagonistas possuem grande afinidade pelo sítio ligante, promovendo a formação de um complexo ligante+sítio ligante muito estável. Porém, a ligação não leva a modificação na proteína a fim de disparar o efeito biológico.



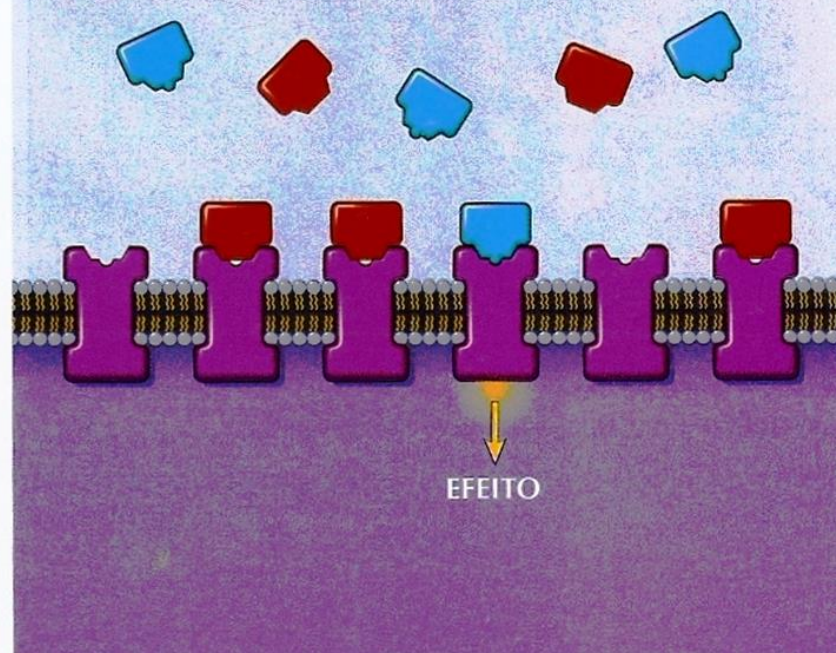
Antagonistas

Antagonismo

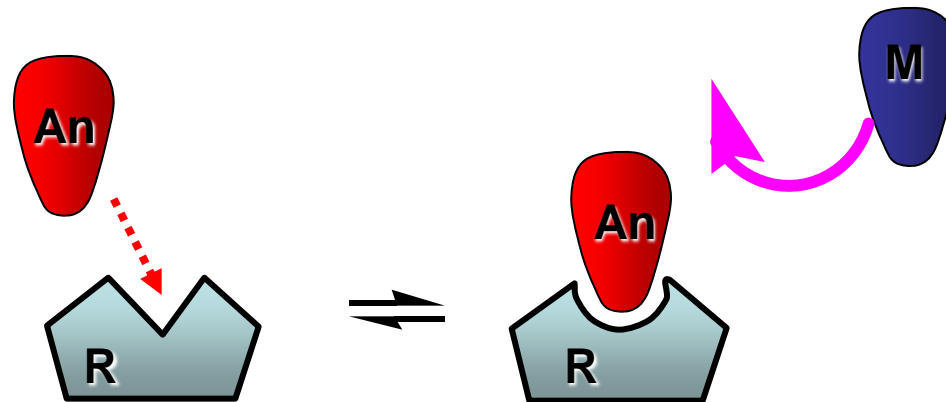
Ligantes endógenos produzem um efeito celular particular.



O acréscimo do antagonista bloqueia as interações ligante-receptor, reduzindo o efeito cumulativo.



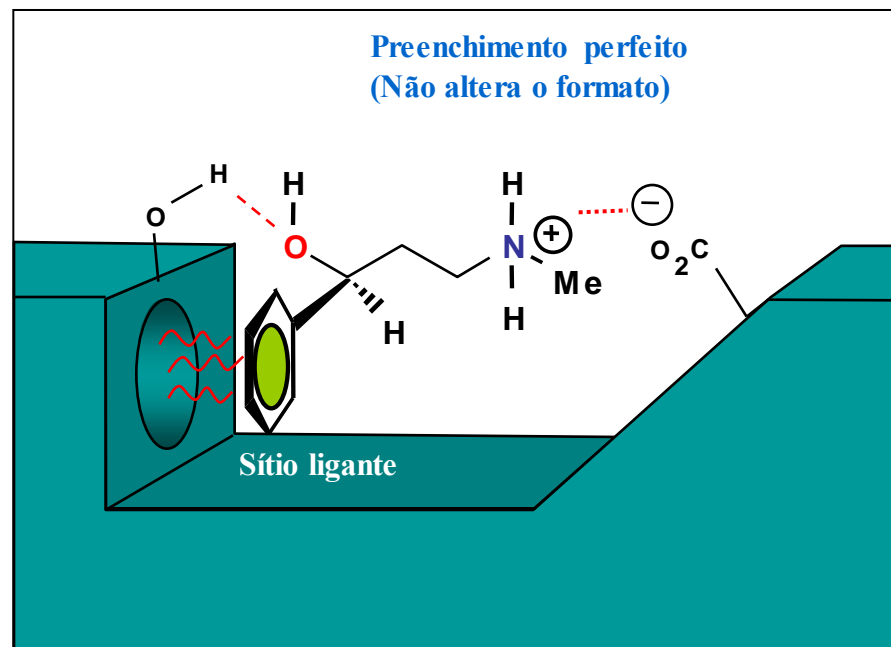
Antagonistas Reversíveis



- Antagonistas ligam-se reversivelmente ao sítio ligante
- Ligações intermoleculares estão envolvidas na ligação ao sítio ligante
- Antagonista liga-se ao sítio ligante resultando um preenchimento induzido diferente do que seria esperado para a ligação ao mensageiro. Como consequência, o receptor assume um formato desativado
- O antagonista não sofre qualquer reação
- Nível de antagonismo depende da força que o antagonista se liga e de sua concentração
- Molécula mensageira é impedida de chegar ao sítio ligante
- Aumento da concentração do mensageiro reverte o antagonismo

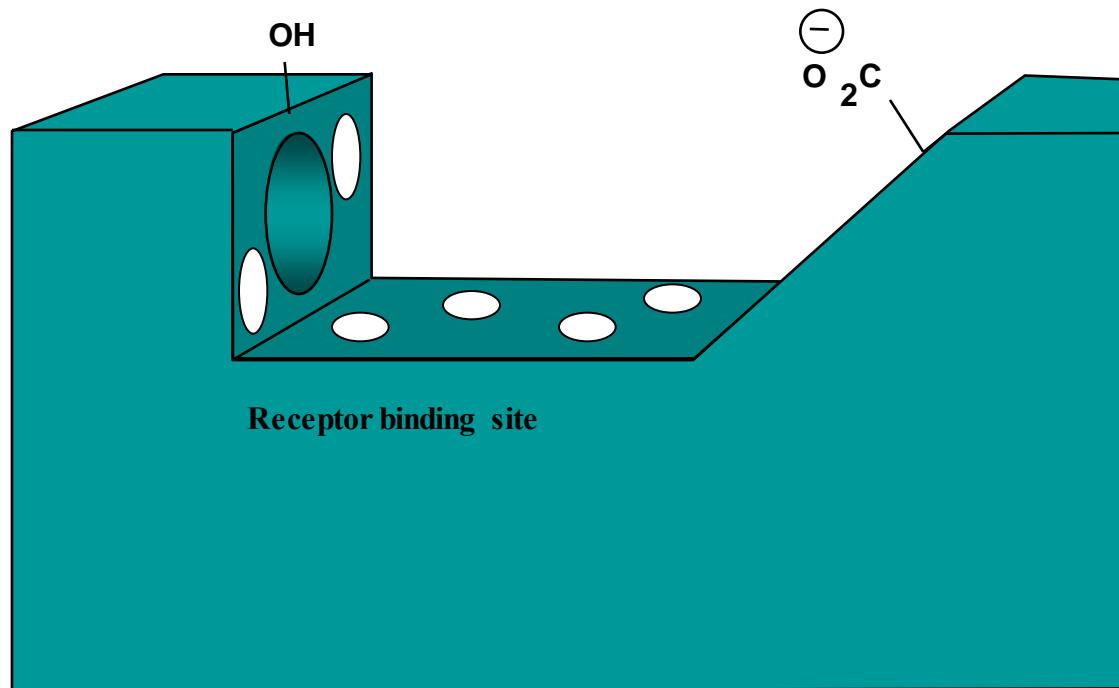
Planejamento de Antagonistas

- Antagonistas ligam-se ao sítio ligante, mas falham ao produzir o preenchimento induzido correto. Como resultado, o receptor não é ativado
- Mensageiro normal é impedido de ligar-se



Planejamento de Antagonistas

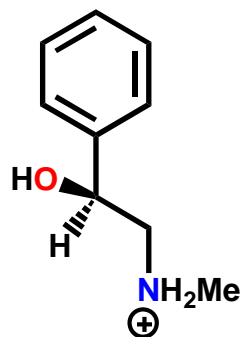
Antagonistas podem formar interações ligantes com regiões de ligação no sítio ligante que não são utilizados pelo mensageiro natural



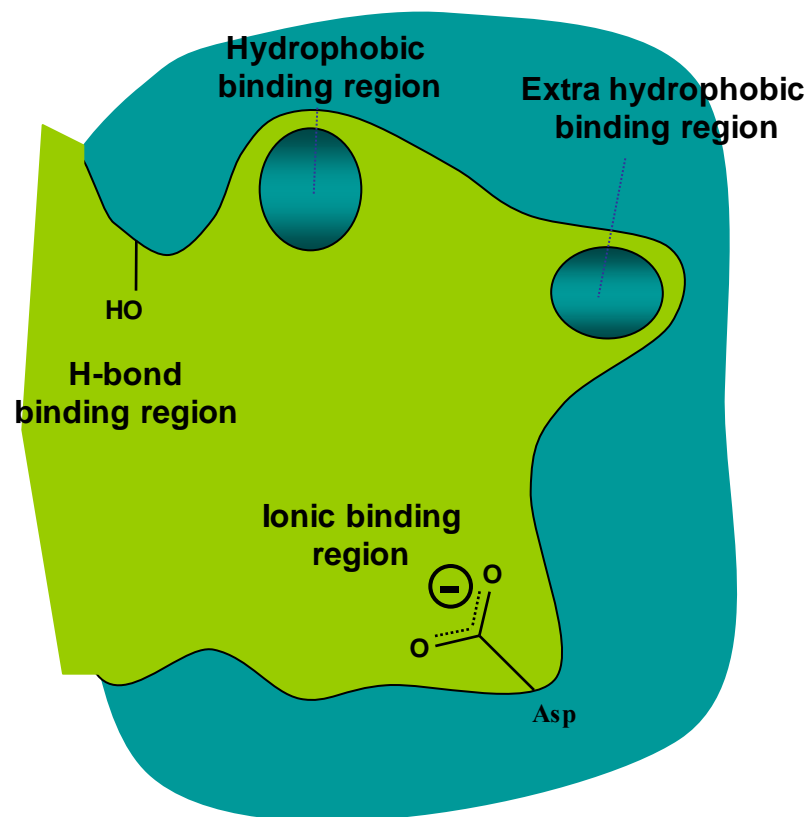
○ Extra binding regions

Planejamento de Antagonistas

Antagonistas podem formar interações ligantes com regiões ligantes extras próximas ao sítio ligante utilizado pelo mensageiro natural.

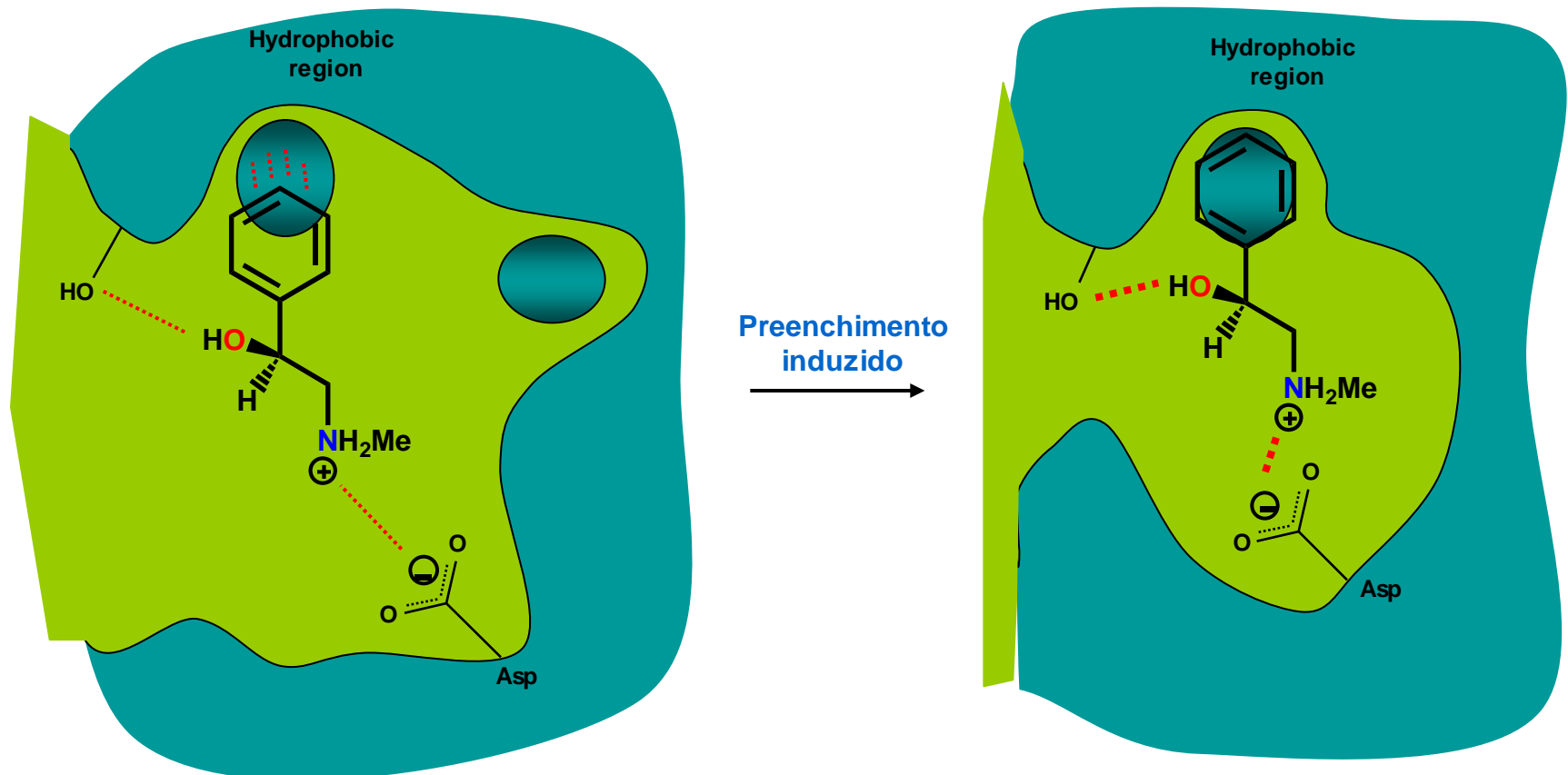


Hypothetical neurotransmitter



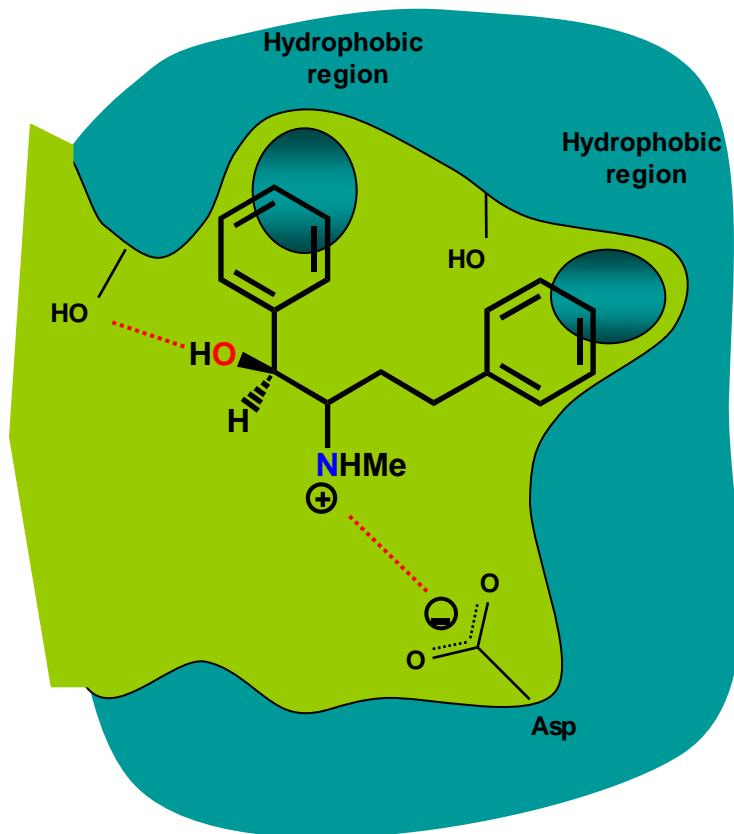
Planejamento de Antagonistas

Preenchimento induzido resultante da ligação do mensageiro normal.

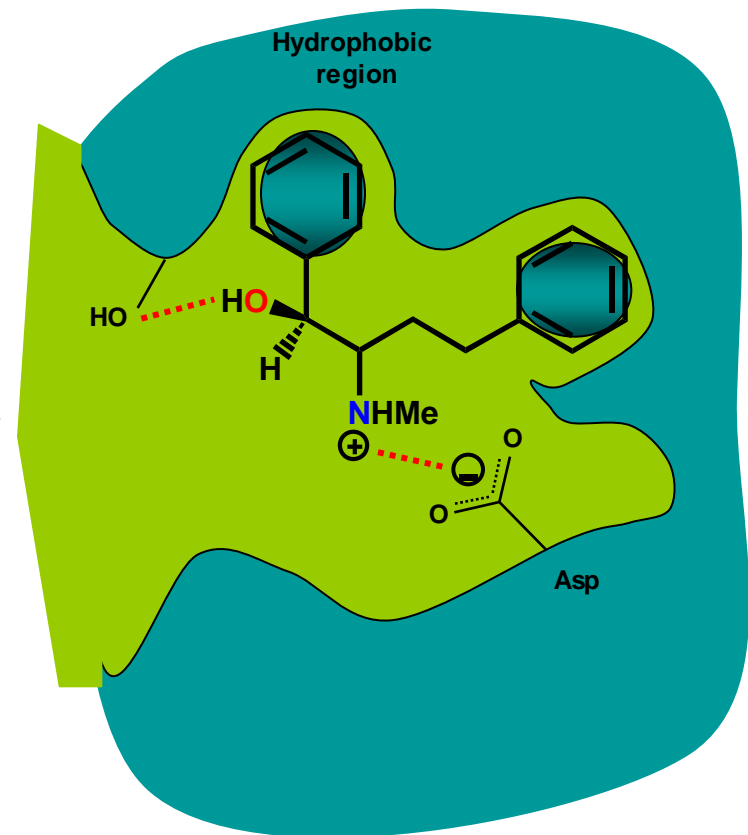


Planejamento de Antagonistas

Preenchimento induzido resultante de uma interação extra com o sítio ligante



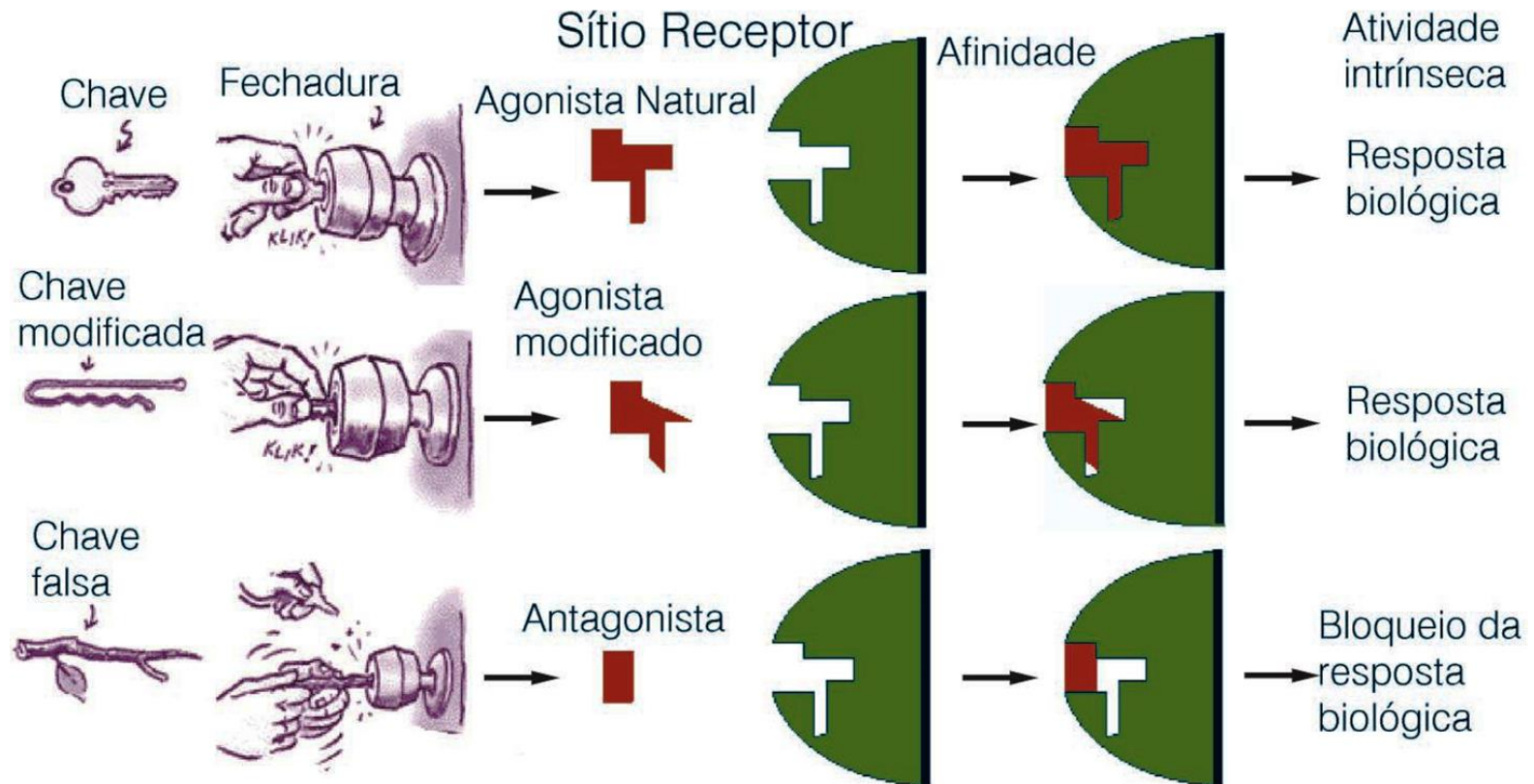
Initial binding



Different induced fit

Agonistas e antagonistas - Ação em Receptores

Afinidade x atividade intrínseca

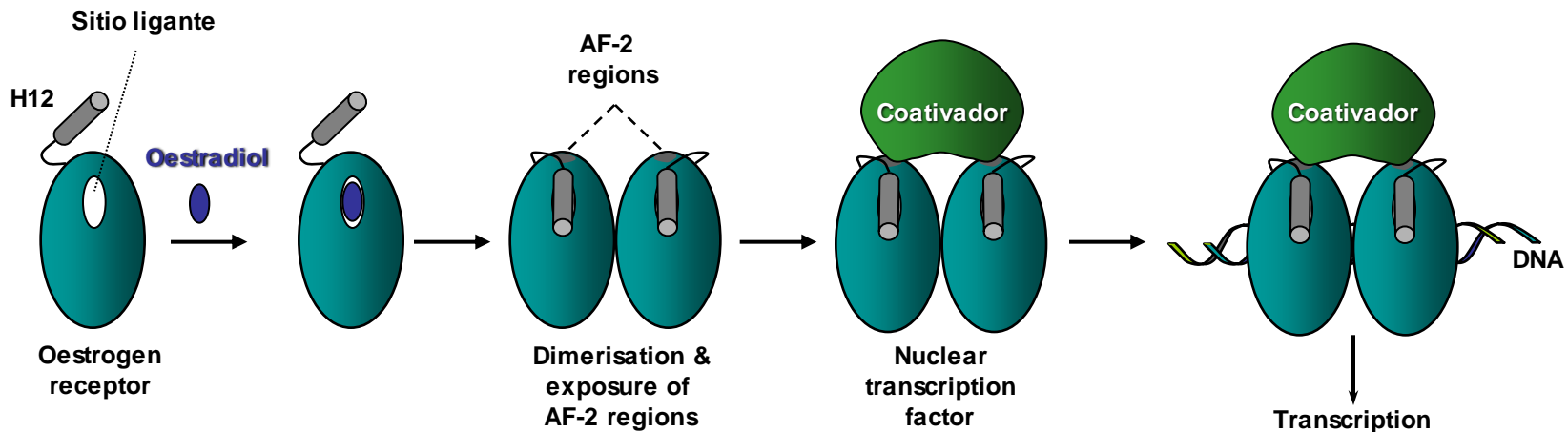


Veremos ainda outras classes de agonistas e antagonistas

Planejamento de um antagonista para o receptor de estrogênio

Ação do receptor de estrogênio

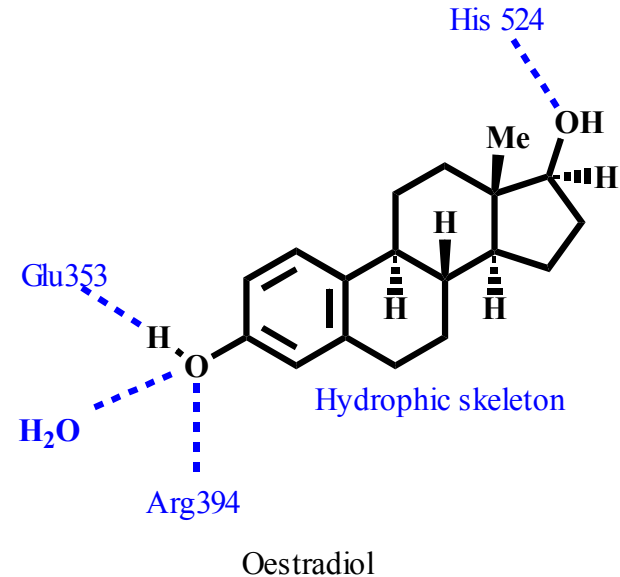
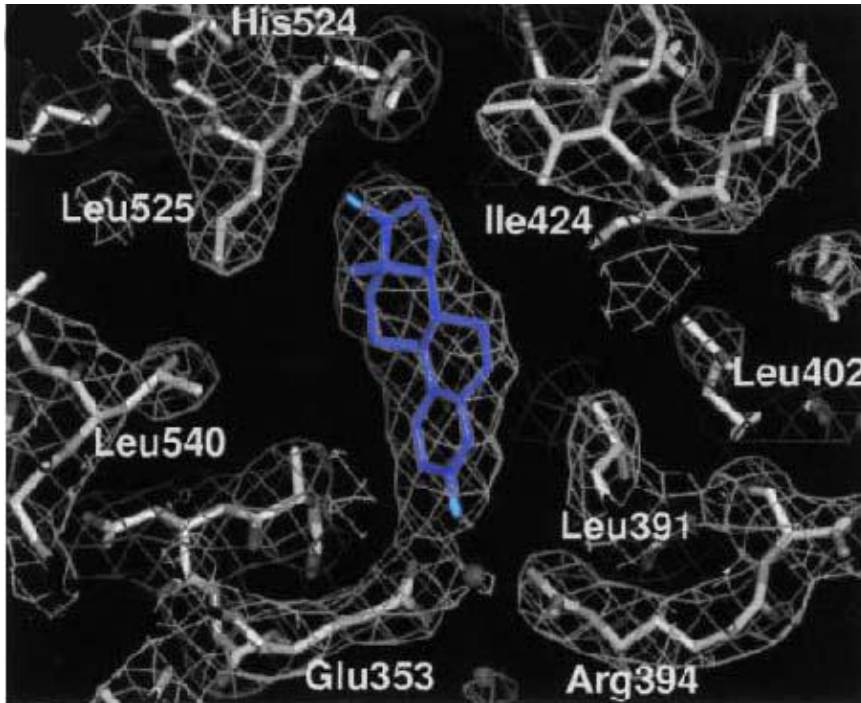
Estradiol liga-se ao sítio ligante fazendo que a porção conhecida como H12 do receptor dobre-se agindo como uma tampa que ajuda a “prender” ainda mais o estradiol ao sítio ligante. Este processo é ainda acompanhado de dimerização e exposição da região AF-2 da proteína dimerizada.



O co-ativador é então ligado à região AF-2 para dar início a etapa de transcrição.

Planejamento de um antagonista para o receptor de estrogênio

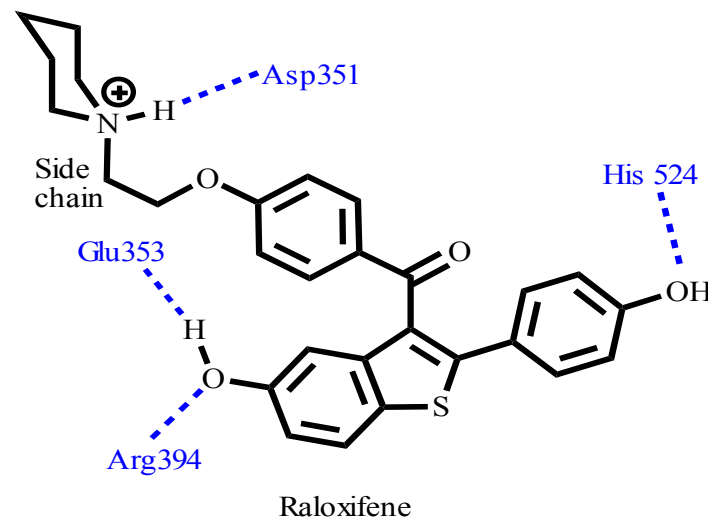
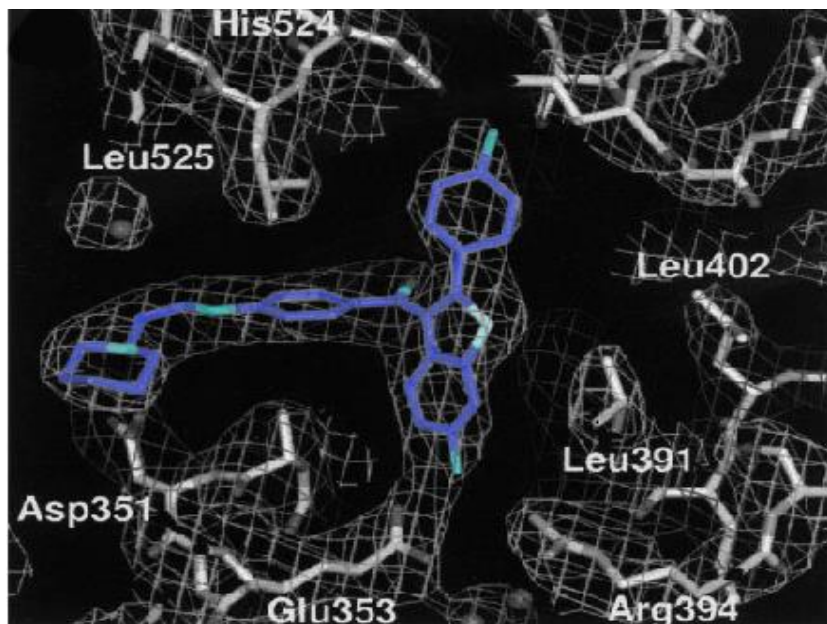
Interações ligantes para o estradiol



- Fenol e álcool do estradiol são importantes grupos ligantes
- Sítio ligante é espaçoso e hidrofóbico
- Fenol do estradiol está posicionado em uma fenda estreita no sítio ligante e orienta o resto da molécula
- Age como agonista

Planejamento de um antagonista para o receptor de estrogênio

Interações ligantes para o raloxifeno



Raloxifeno é um antagonista (agente antineoplásico)

Grupos fenólicos mimetizam o fenol e álcool do estradiol

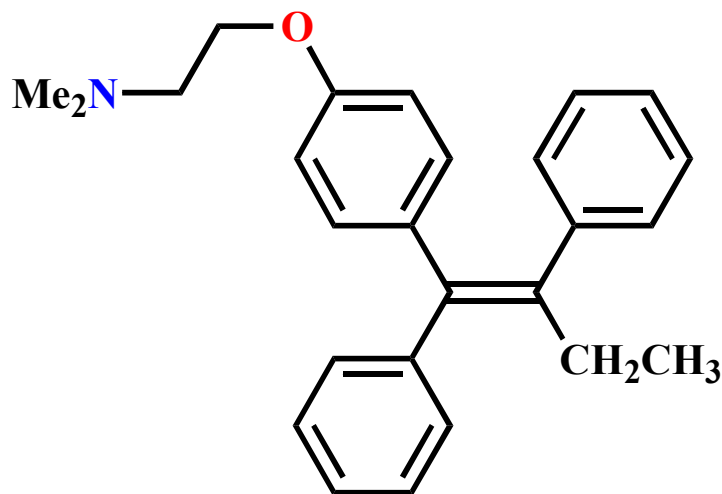
Interação com Asp-351 é importante para atividade antagonista

Cadeia lateral evita que a hélice H12 do receptor dobre-se e funcione como uma tampa que possa prender o estradiol. Além disso, a região ligante AF-2 não é revelada

Co-ativador não consegue ligar-se impossibilitando o processo de transcrição

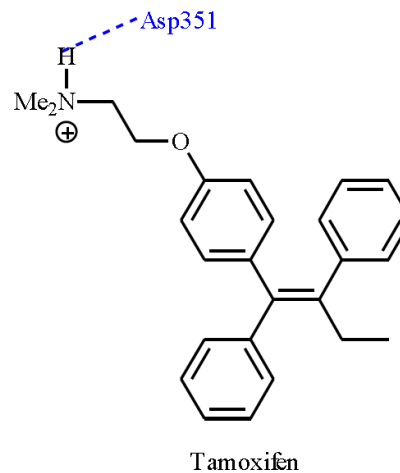
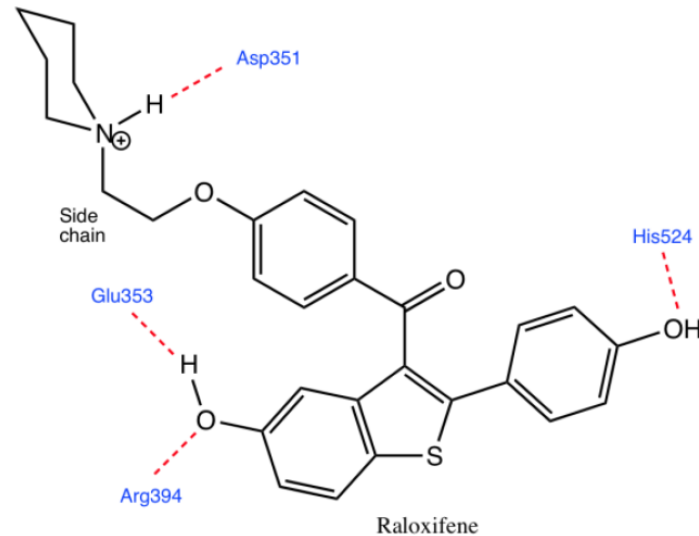
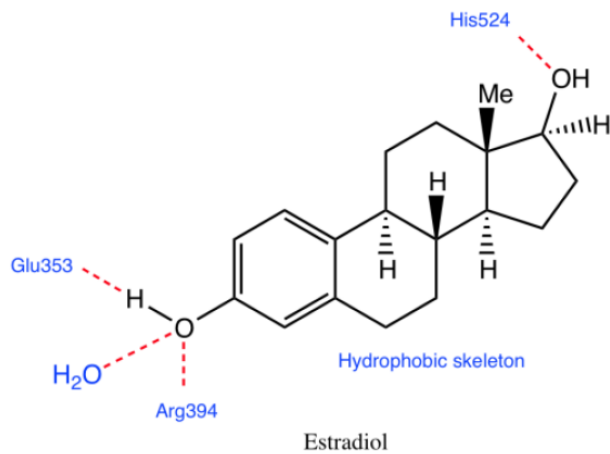
Planejamento de um antagonista para o receptor de estrogênio

Tamoxifeno – antagonista do receptor de estrogênio

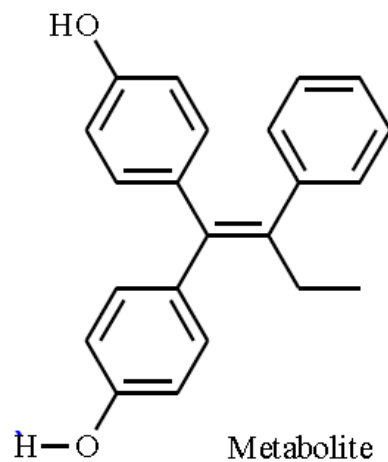


Agente antineoplásico

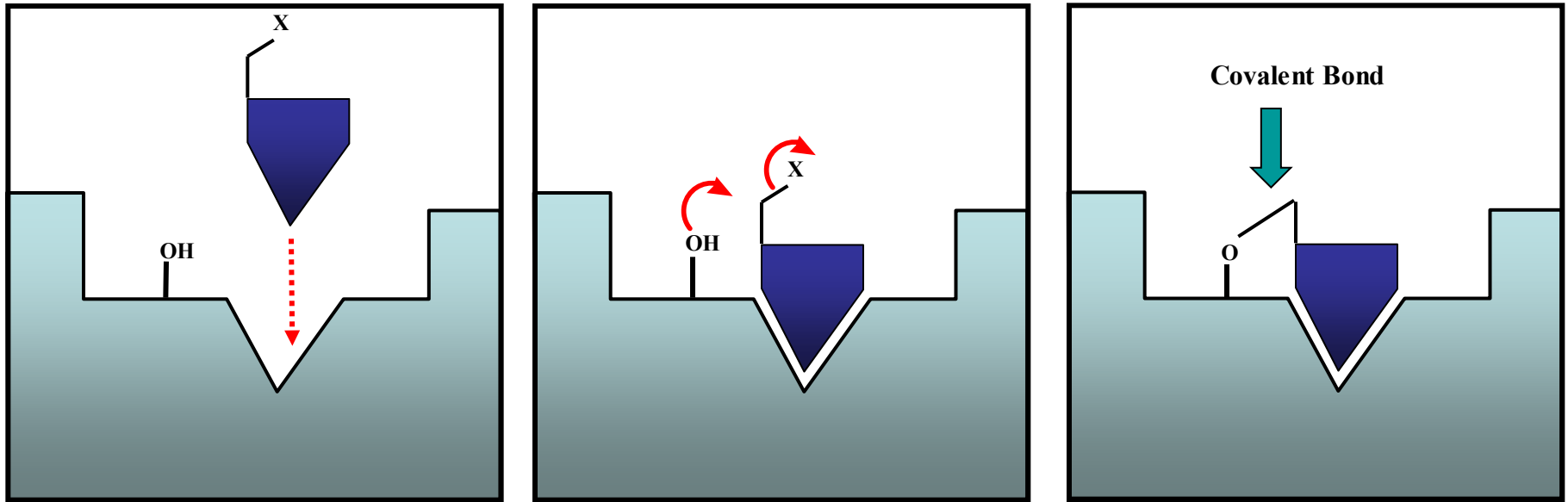
Exercício: Tamoxifeno age como antagonista do receptor de estrogênio. Sugira como tamoxifeno liga-se ao receptor.



Exercício: O metabólito do tamoxifeno abaixo é um agonista do receptor de estrogênio. Sugira uma explicação para este fato.



Antagonistas Irreversíveis



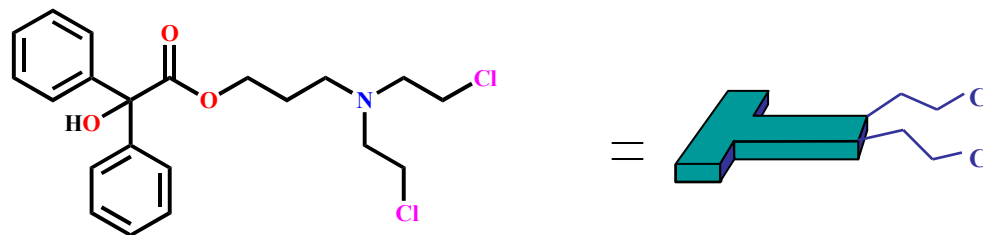
Irreversible antagonism

- Antagonistas ligam-se irreversivelmente ao sítio ligante
- Preenchimento induzido que resulte em diferentes geometrias da proteína fazem com que o receptor fique inativado
- Ligação covalente é formada entre o fármaco e o receptor.
- Mensageiro é impedido de entrar no sítio ligante
- Aumento na concentração de mensageiro não reverte antagonismo
- Frequentemente utilizado para marcar receptores

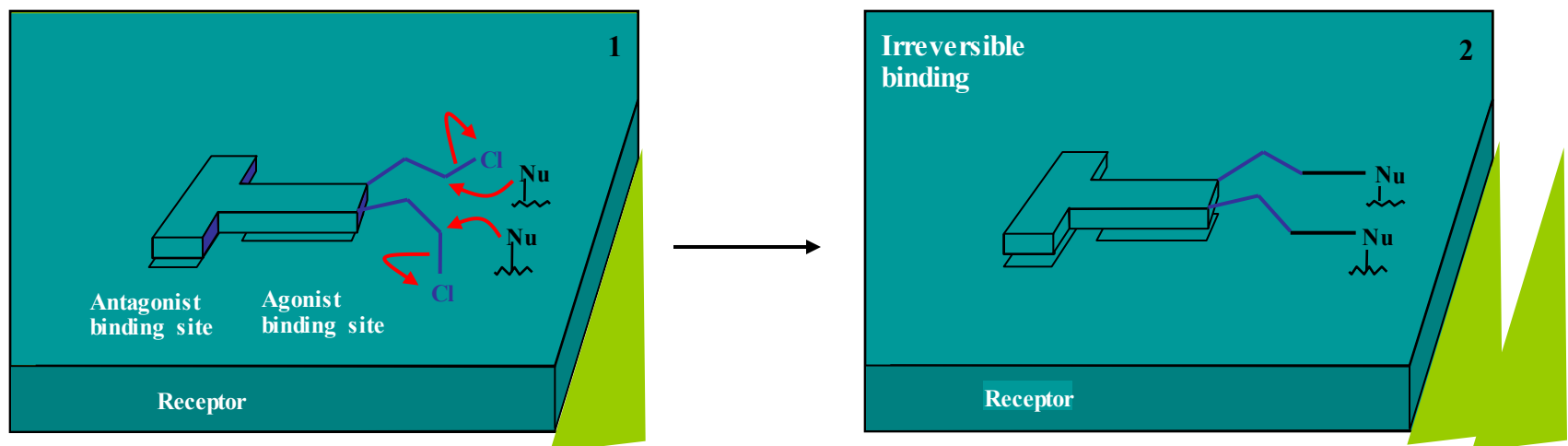
Antagonistas Irreversíveis

Exemplo

A identificação de receptores específicos presentes nos tecidos pode ser feita colocando-se um forte eletrófilo dentro de um forte antagonista de um determinado receptor. Essa estratégia foi utilizado para identificação do receptor colinérgico muscarínico utilizando-se a mostarda de propenilbenzilconina.



Propylbenzilylcholine mustard



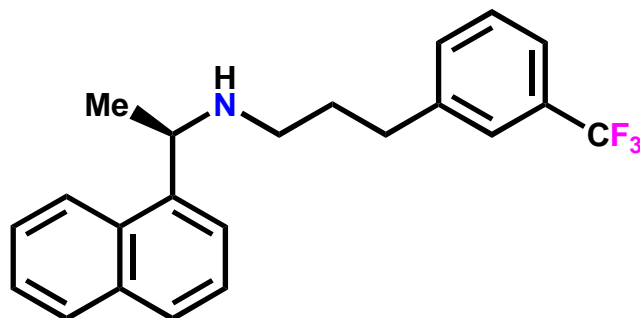
Moduladores Alostéricos

Agentes que intensificam a atividade do receptor através da ligação a um sítio ligante alostérico ao invés de se ligarem ao sítio onde a molécula mensageira liga-se

Exemplo 1:

Benzodiazepínicos ligam-se ao sítio alostérico do receptores de GABA_A

Exemple 2:

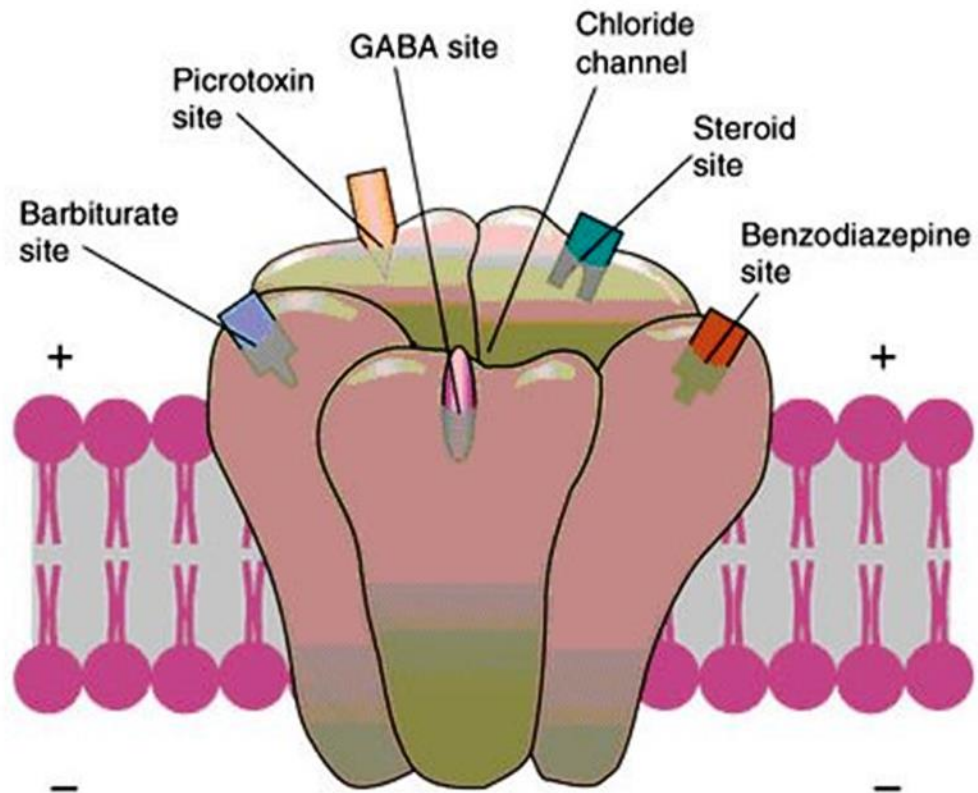
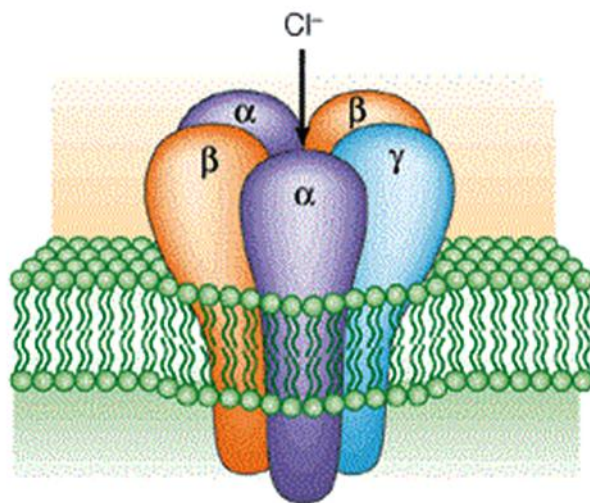


Cinacalcet

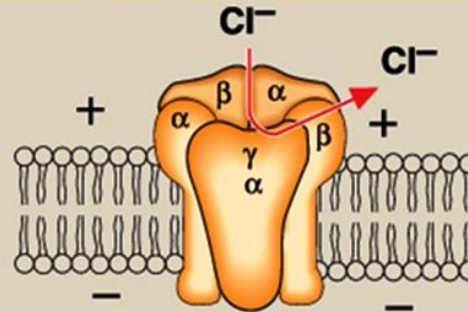
- Modulador alostérico da proteína-G conhecida como receptor sensível a cálcio
- Prescrito a pacientes com doenças renais crônicas que estão geralmente sob diálise. Utilizado também para tratar problemas relacionados a tireóide

Moduladores Alostéricos

Benzodiazepínicos: grupo de fármacos ansiolíticos utilizados como sedativos, hipnóticos, relaxantes musculares, para amnésia anterógrada e atividade anticonvulsivante.

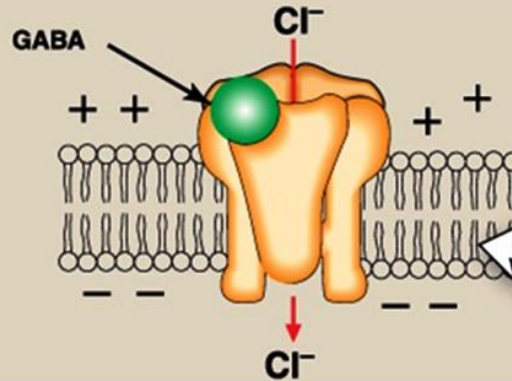


A Receptor vazio (sem agonistas)



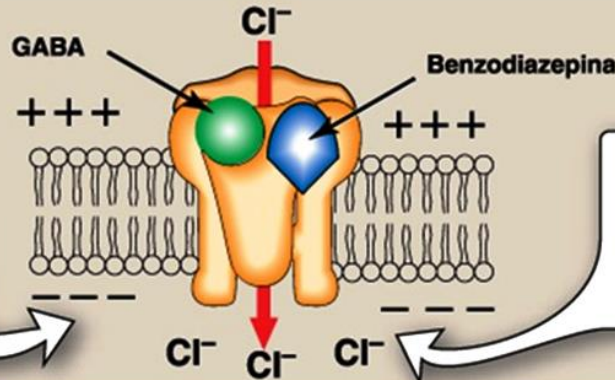
O receptor vazio é inativo, e o canal de cloreto acoplado está fechado.

B Receptor ligado com GABA



A ligação do GABA causa abertura do canal de cloreto, levando à hiperpolarização da célula.

C Receptor ligado com GABA e benzodiazepina

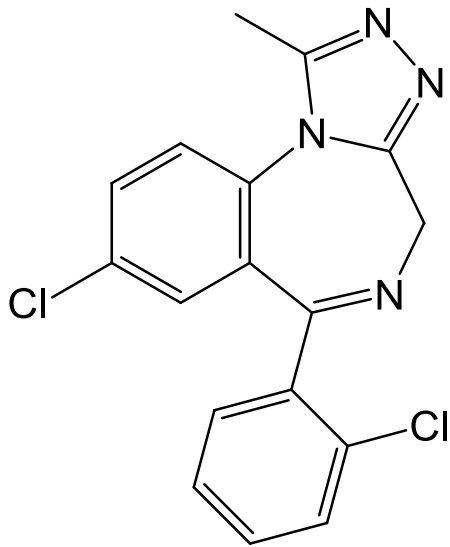


A entrada de Cl^- hiperpolariza a célula, tornando mais difícil sua despolarização e, por isso, reduz a excitabilidade neuronal.

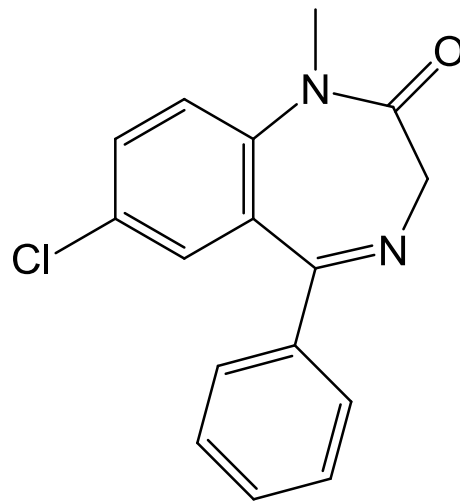
A ligação do GABA é potenciada pela benzodiazepina, resultando em maior entrada de íons cloreto.

Moduladores Alostéricos

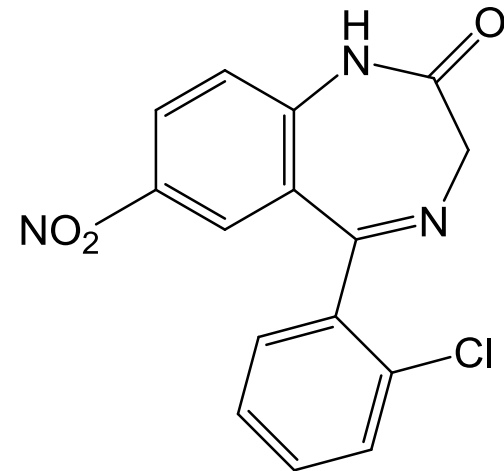
Exemplos de fármacos benzodiazepínicos:



triazolam

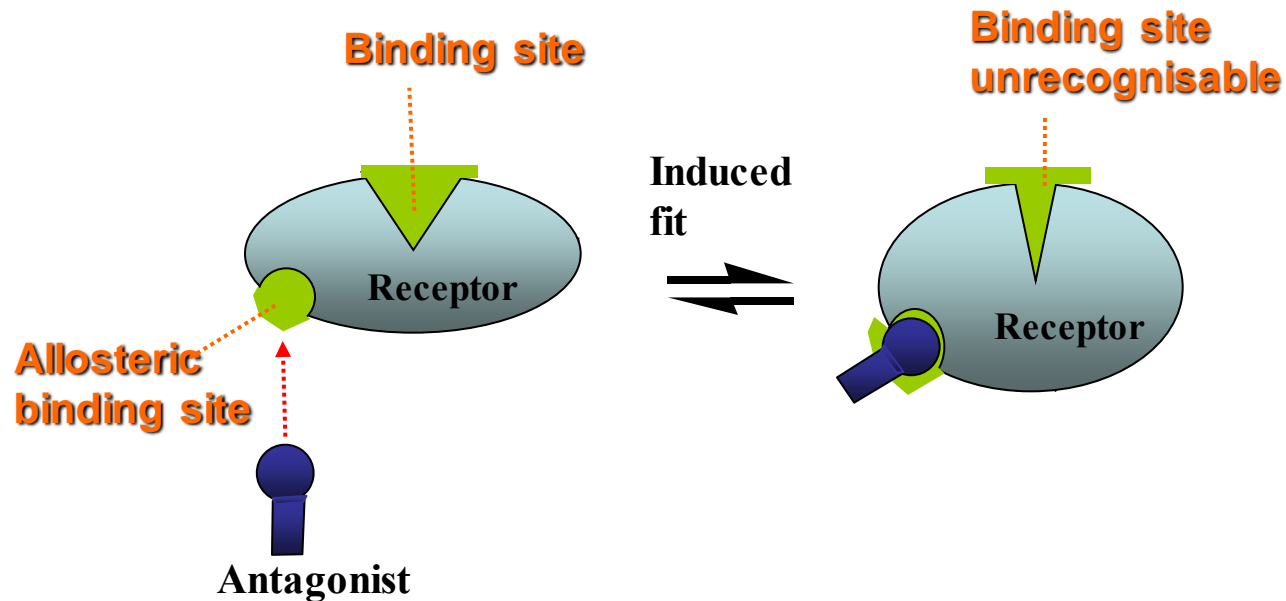


diazepam



clonazepam

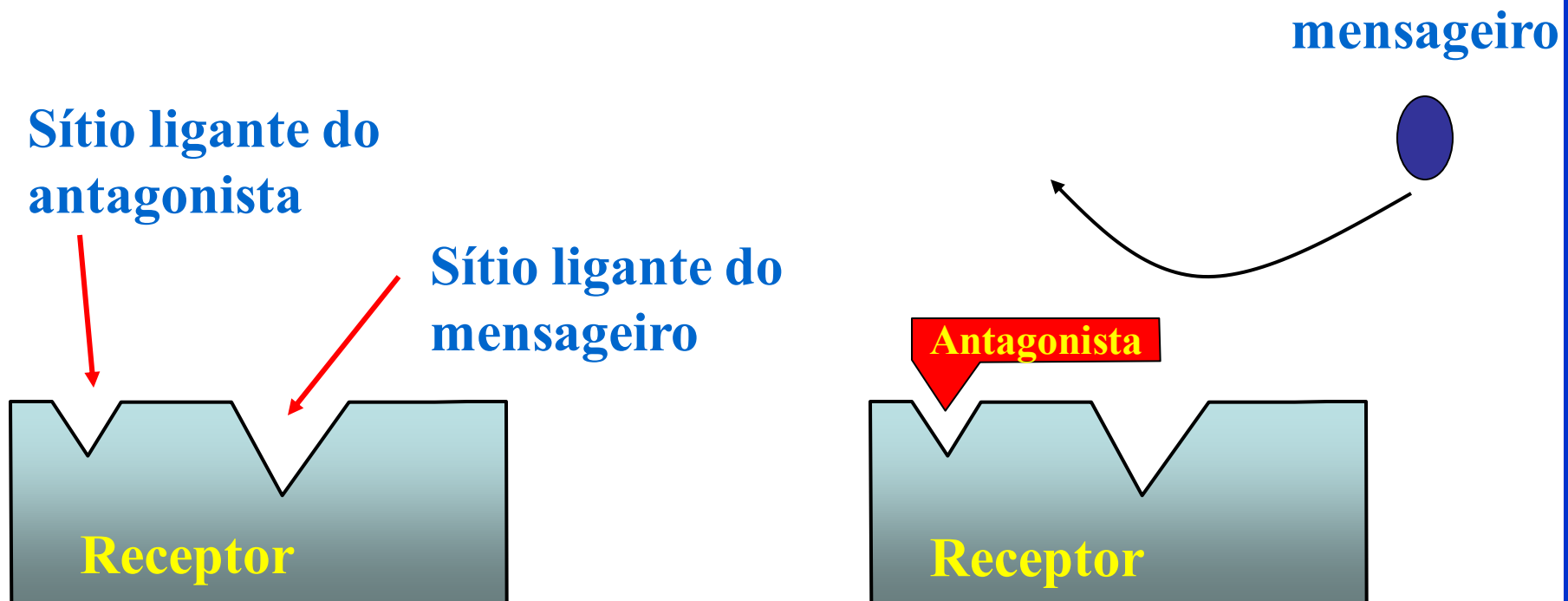
Antagonistas Alostéricos



- Antagonistas ligam-se reversivelmente ao sítio ligante alostérico
- Ligação intermolecular entre o antagonista e o sítio ligante é formada
- Preenchimento induzido altera o formato do receptor
- Sítio ligante é distorcido e não mais reconhecido pelo mensageiro
- Aumento da concentração do mensageiro não reverte a ação antagonista

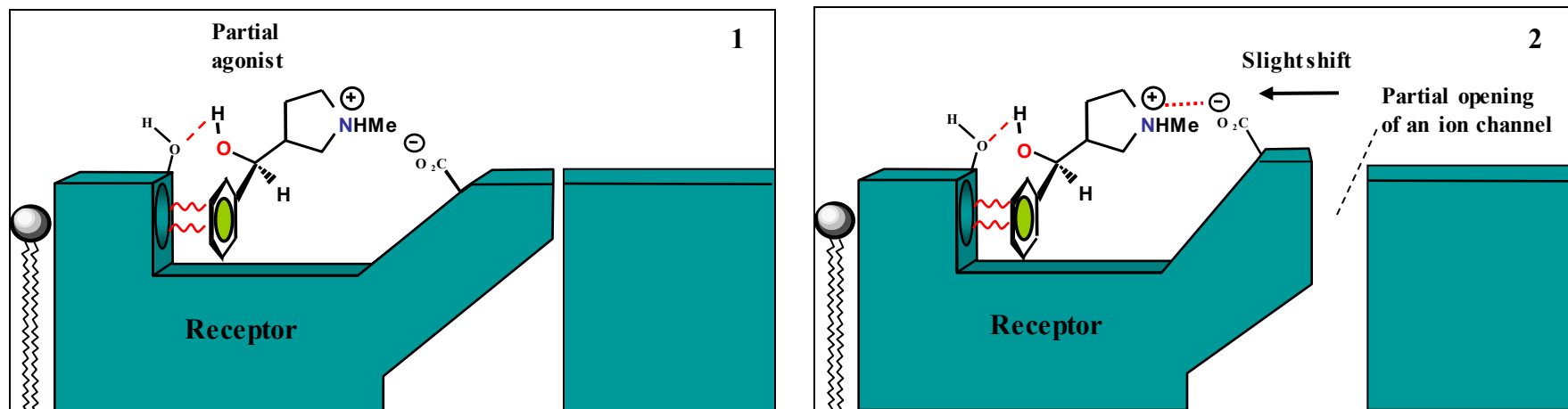
Antagonistas por efeito guarda chuva

- Antagonista liga-se reversivelmente a uma sítio ligante vizinho ao sítio ligante do mensageiro natural
- Ligações intermoleculares são formadas entre o antagonista e o seu sítio ligante
- Antagonista sobre o sítio ligante do mensageiro natural
- Mensageiro é impedido de entrar no sítio ligante



Agonistas Parciais

Agentes que agem como agonistas, mas produzem um efeito fraco



Explicações possíveis

- Agente liga-se, mas não produz o preenchimento ideal para maximizar o efeito esperado
- Agente liga-se ao sítio ligante de duas diferentes formas, uma onde o agente age como agonista e outra como antagonista
- Agente liga-se como agonista a um subtipo de receptor e antagonista a outro subtipo

Agonistas Inversos

Propriedades compartilhadas com antagonistas

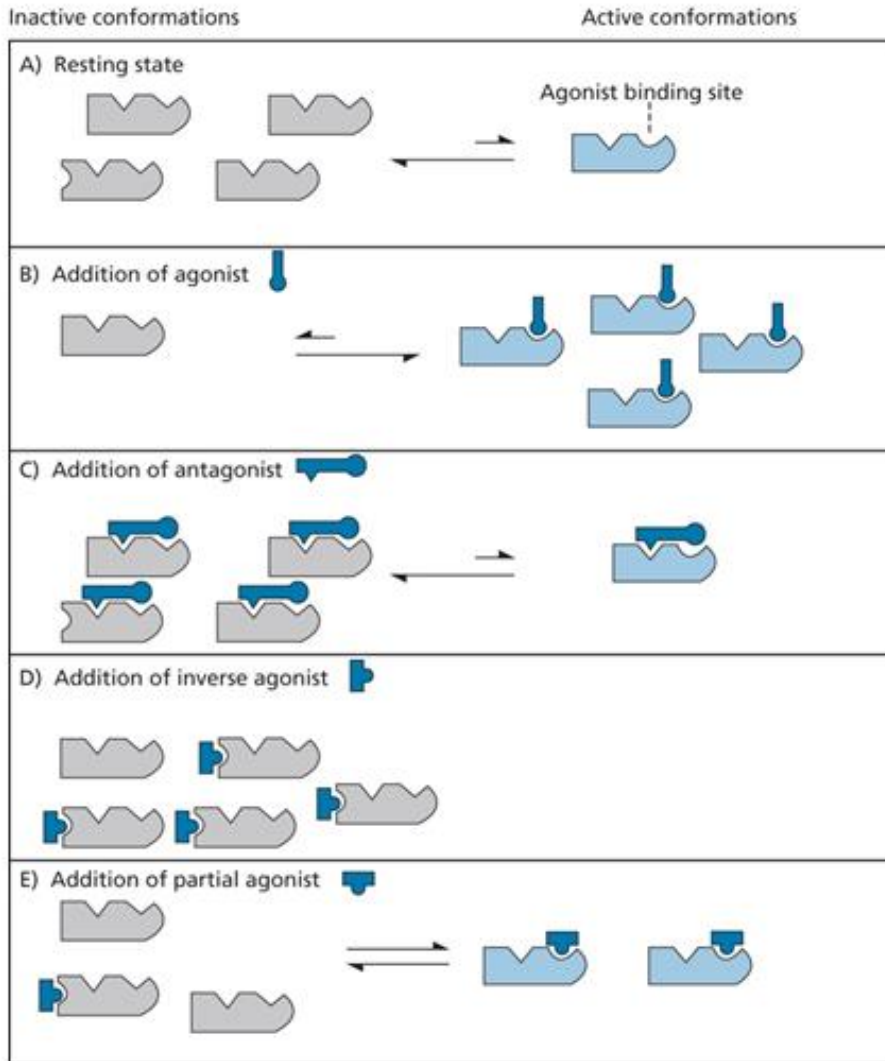
- Ligam-se aos sítios ligantes do receptor com diferentes preenchimentos induzidos comparados ao do mensageiro normal
- Receptor não é ativado
- Mensageiro normal é impedido de entrar e ligar-se ao sítio ligante

Propriedades não compartilhadas com antagonistas

- Bloqueiam qualquer atividade inerente relativa ao receptor (ex. Receptor de GABA)
- Atividade inerente = nível de atividade presente na ausência do mensageiro químico
- Receptores estão em equilíbrio entre as formas ativas e inativas



Resumo dos tipos de agonistas e antagonistas



Mesmo sem ser ativado pelo agonista, o receptor possui uma atividade mínima.

Agonista liga-se ao receptor deslocando o equilíbrio para o lado da conformação ativada da proteína.

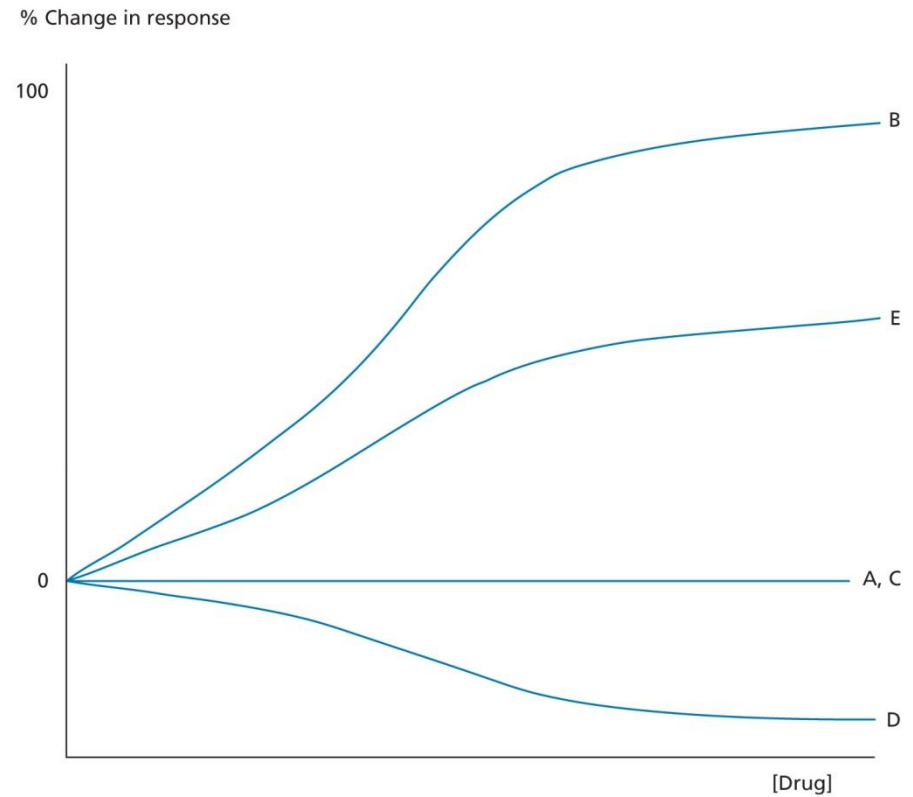
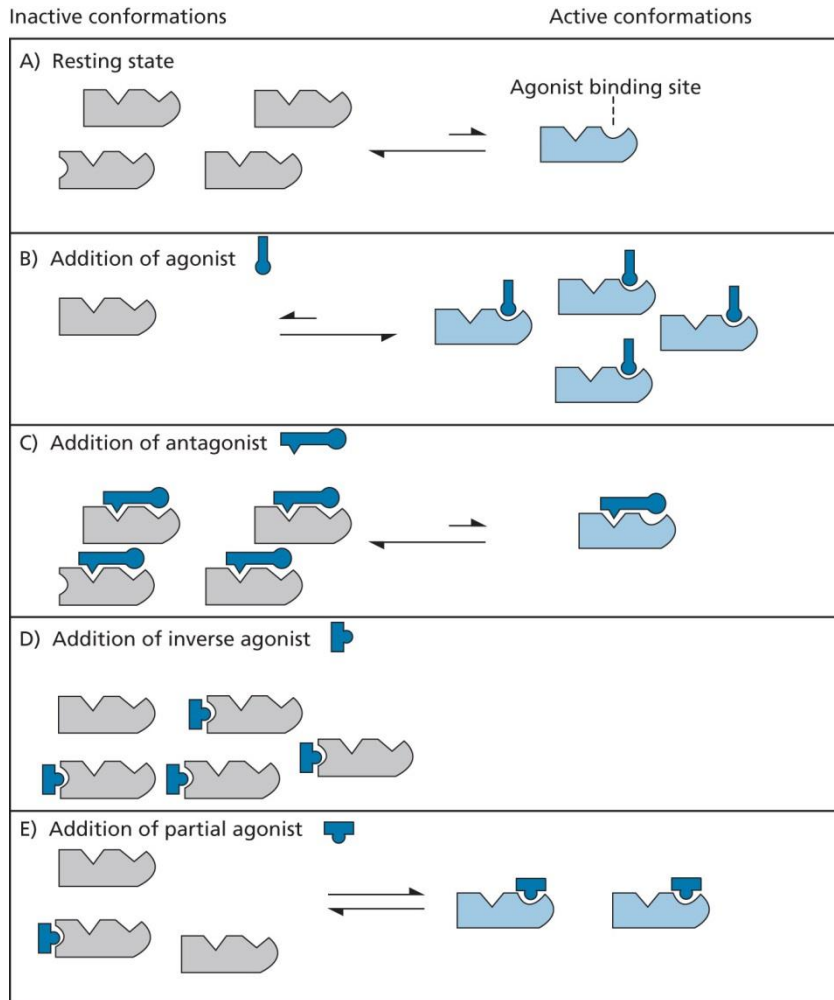
Antagonista pode possuir alguma semelhança com o agonista, mas geralmente promove mais ligações ao sítio ligante.

Agonista inverso liga-se a outro local na proteína modificando o sítio ligante e desativando completamente o receptor.

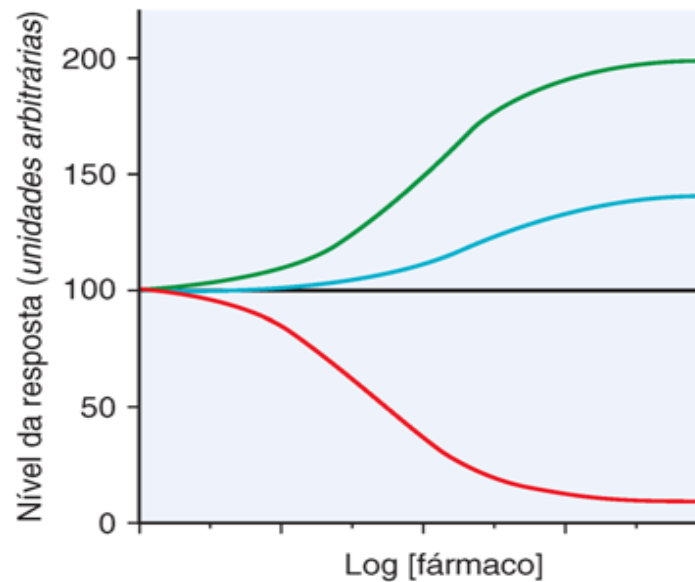
Agonista parcial liga-se a mais de um local da proteína, desativando-a (ligando-se fora do sítio ligante) e ativando-a (ligando-se no sítio ligante).

Resumo dos tipos de agonistas e antagonistas

O gráfico mostra as respostas decorrentes de cada tipo de interação entre ligantes e receptores.



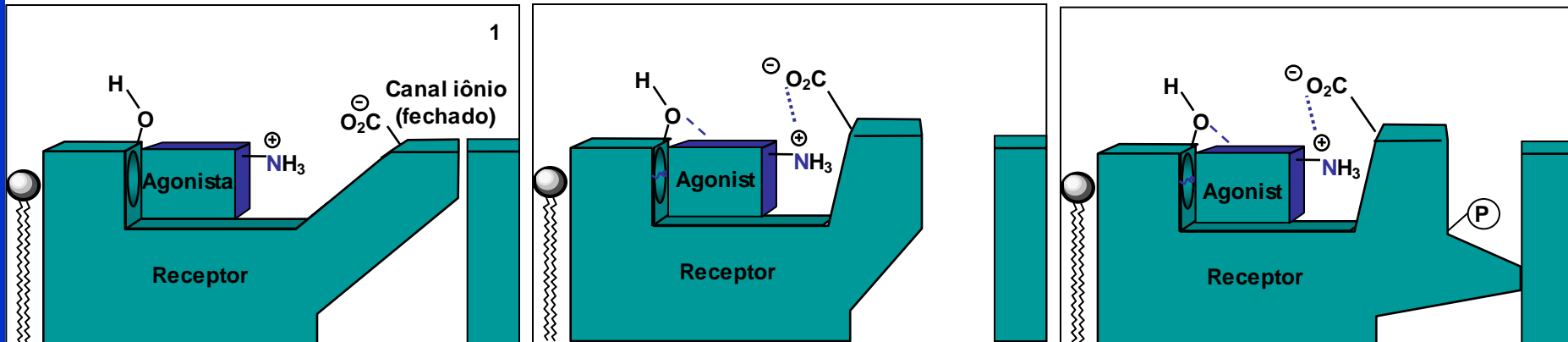
Exercício: analise o gráfico abaixo e aponte quais curvas representam o perfil de um agonista total, de um agonista parcial, de um antagonista e de um agonista inverso, justificando sua resposta.



Dessensibilização e Sensibilização

Dessensibilização

- Receptores tornam-se dessensibilizados devido a longa exposição à agonistas
- Acredita-se que a ligação prolongada do agonista ao receptor leve a fosforilação do receptor
- Como consequência, receptores fosforilados alteram o formato da proteína desativando-a. Receptores fosforilados alteram o formato do receptor desativando-o
- Quando o agonista parte, ocorre a desfosforilação



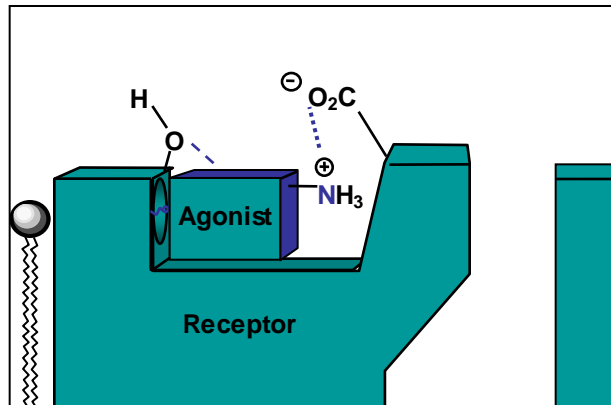
Preenchimento induzido altera o formato da proteína e abre o canal iônico

Fosforilação altera o formato da proteína fechando o canal iônico levando a dessensibilização

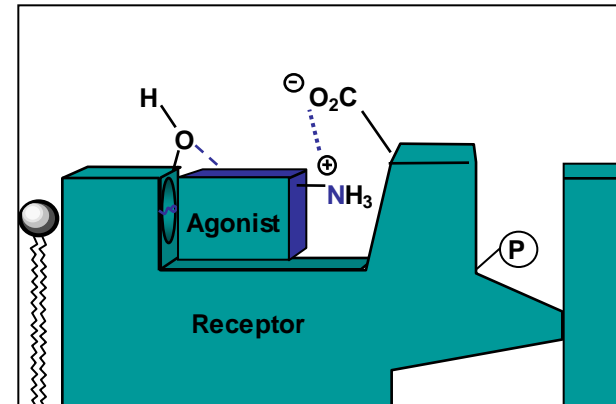
Dessensibilização e Sensibilização

Dessensibilização

- Receptores dessensibilizam após longa exposição à agonistas
- Ligação prolongada ao agonista leva a fosforilação do receptor
- Fosforilação do receptor leva a modificações no formato do receptor inativando-o
- Defosforilação ocorre quando o agonista deixa o sítio ligante



Preenchimento induzido altera o formato da proteína e abre o canal iônico



Fosforilação altera o formato da proteína fechando o canal iônico levando a dessensibilização

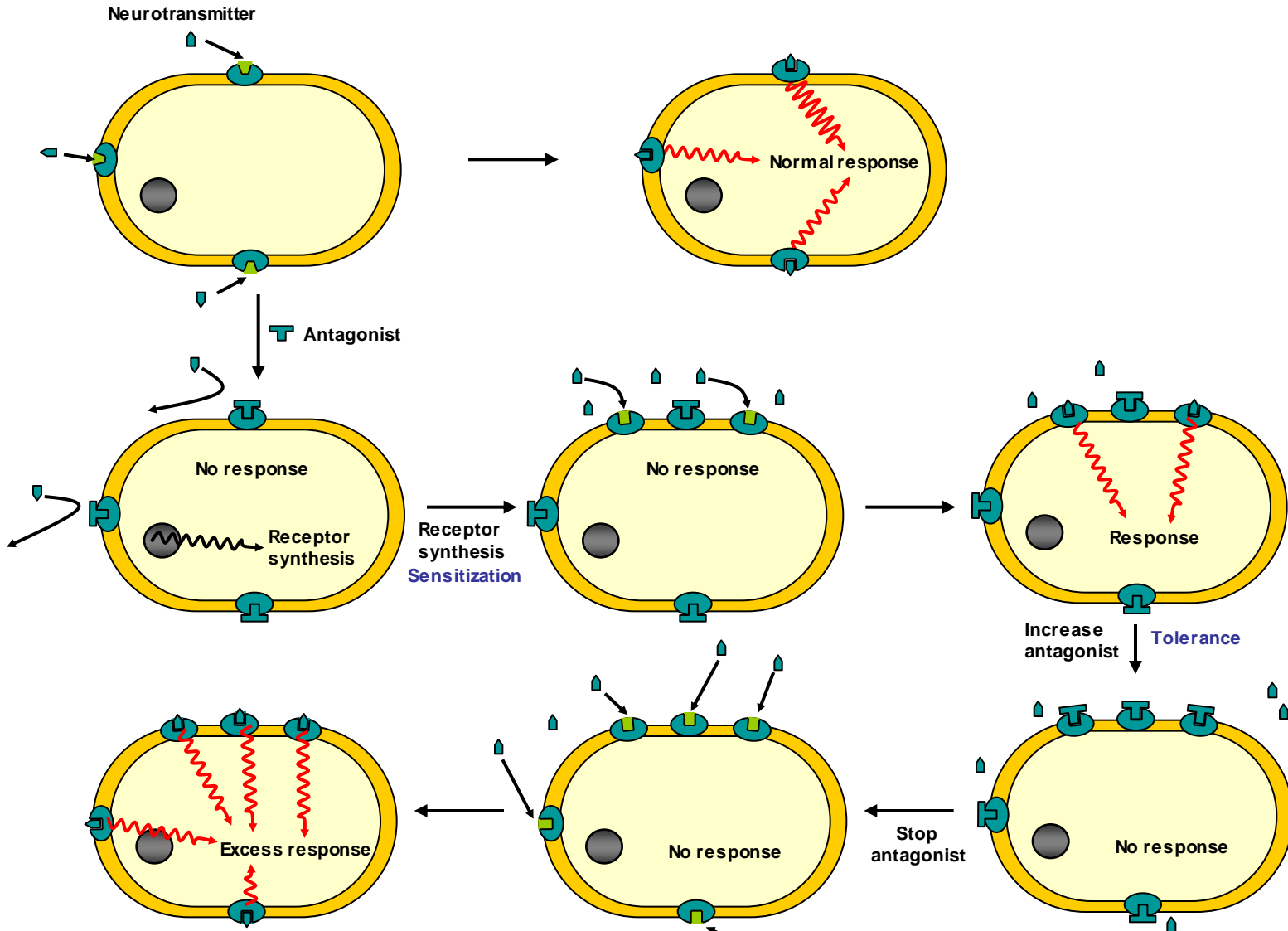
Dessensibilização e Sensibilização

Sensibilização

- Receptores tornam-se sensibilizados após longa exposição de antagonistas
- Células sintetizam receptores extras para compensar os receptores bloqueados
- Células tornam-se mais sensíveis ao mensageiro natural
- Pode resultar no aumento de tolerância ou dependência química
- Aumento das doses do antagonista é necessário para atingir-se o mesmo efeito (tolerância)
- Células são super sensibilizadas frente ao neurotransmissor natural
- Retirada do antagonista leva a efeitos adversos comuns em dependentes químicos
- Leva a dependência

Dessensibilização e Sensibilização

Sensibilização



Dependence

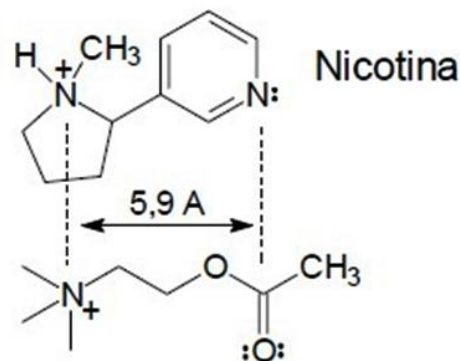
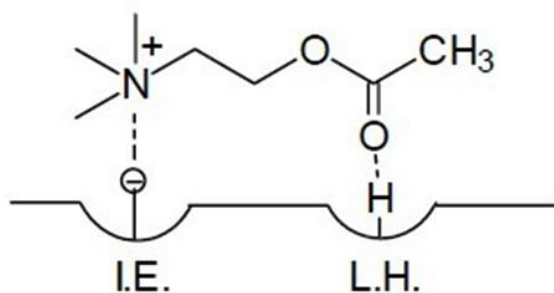
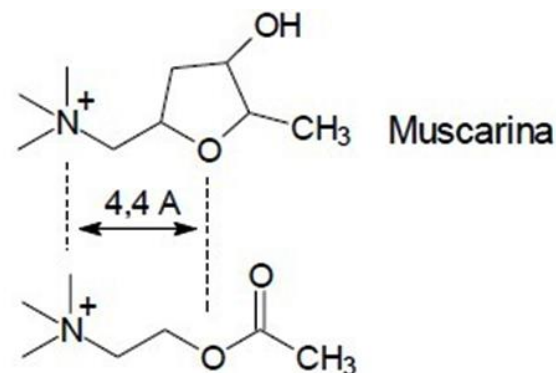
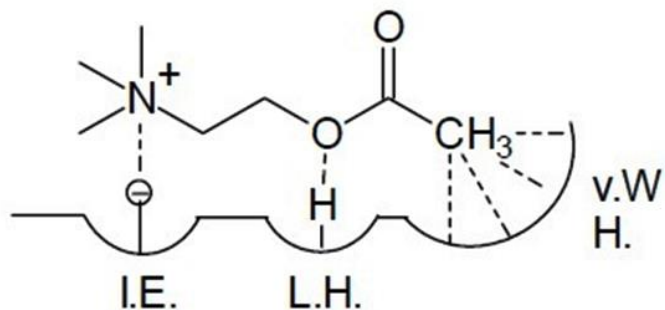
Ação em Receptores Colinérgicos

Receptores Colinérgicos: receptores do tipo TM e classificados de acordo com sua farmacologia, ou de acordo com suas afinidades relativas ou sensibilidades frente a diferentes moléculas. Embora todos sejam ativados pela **acetil colina**, são divididos em nicotínicos e muscarínicos.

Nicotínicos *nAChR*, ionotrópicos – receptores que abrem diretamente o canal iônico. Resposta muito rápida. Localização muscular N_M ou neuronal N_N .

Muscarínicos *mAChR*, metabotrópicos – efeito indireto (proteína G ativa canais iônicos). Todos os receptores M1-M5 estão presentes no cérebro.

Ação em Receptores Colinérgicos



Ação em Receptores Colinérgicos

Receptores Nicotínicos

Tipo Muscular (N_M)

- » Localização: junção neuromuscular esquelética
- » Função: transmissão neuromuscular

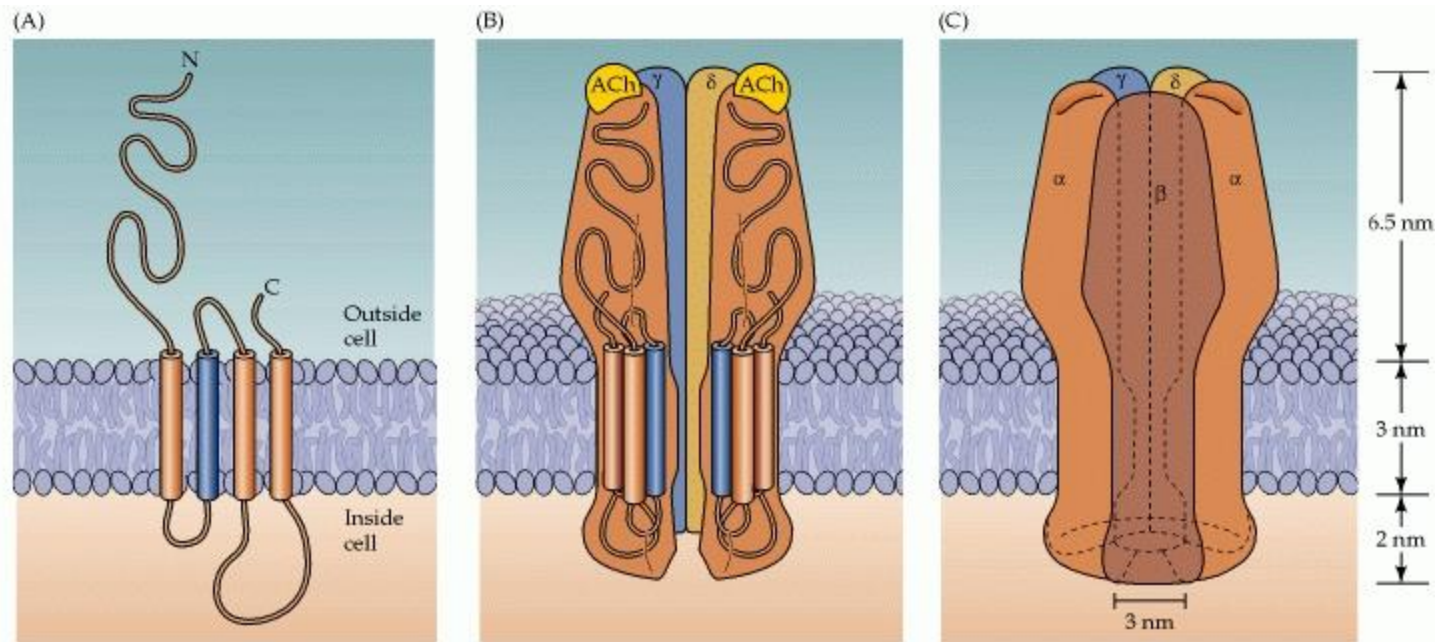
Tipo Neuronal (N_N)

- » Localização: gânglios autônomos, terminações nervosas sensoriais e SNC
- » Função: transmissão ganglionar

Ação em Receptores Colinérgicos

Receptores Nicotínicos

Acetilcolina liga-se a duas subunidades alfa do receptor.



Ação em Receptores Colinérgicos

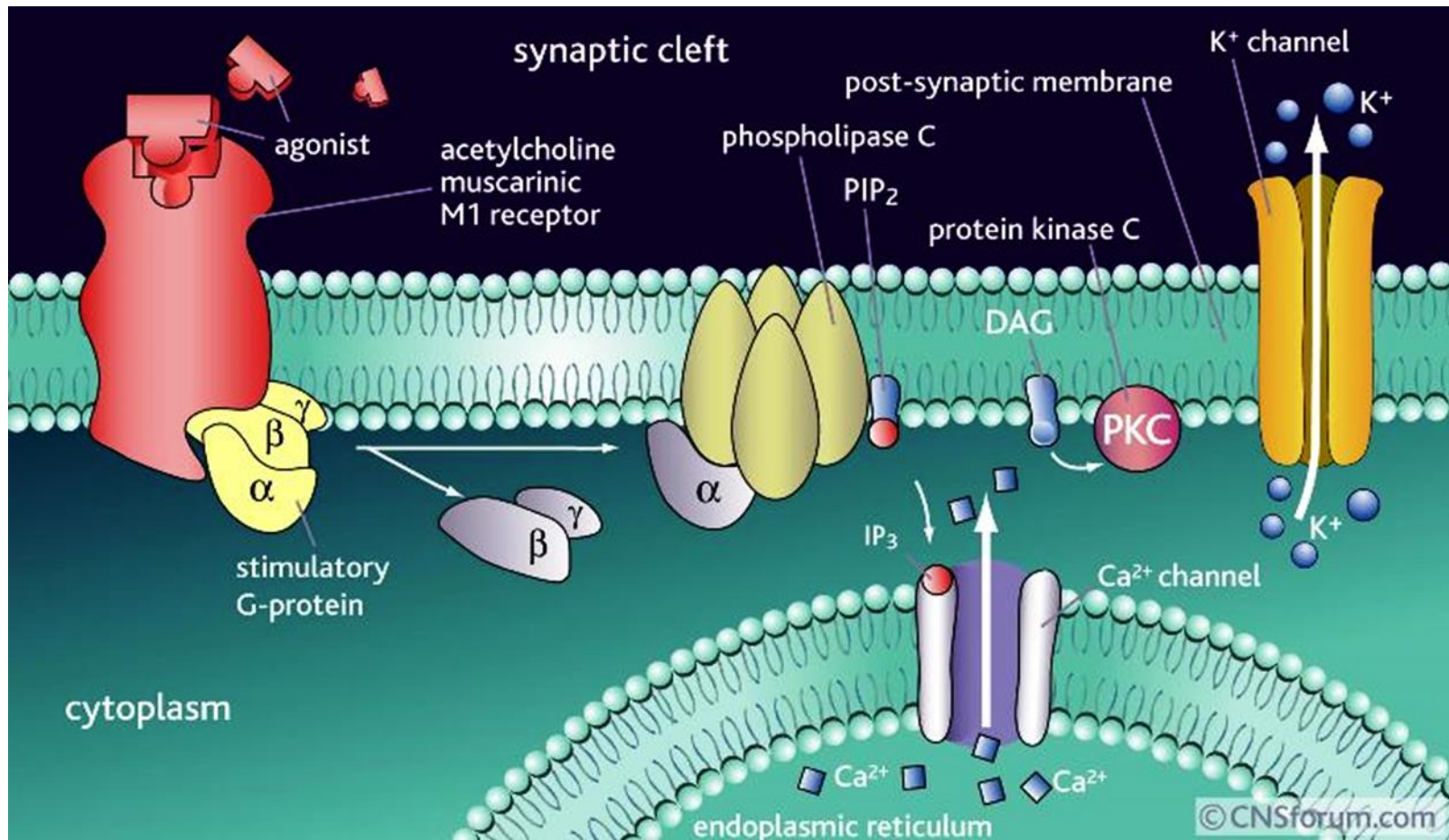
Subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos

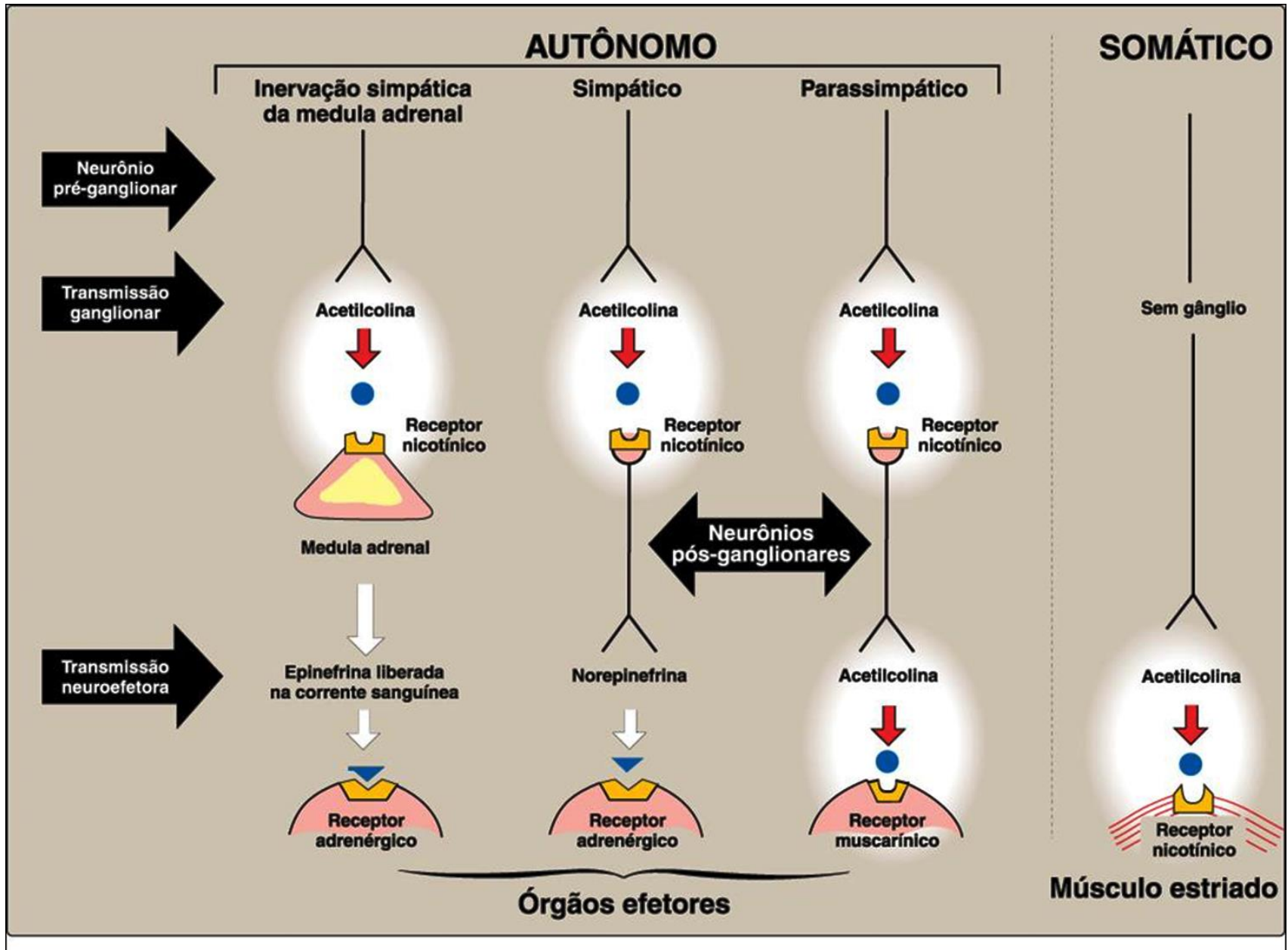
	M ₁	M ₂	M ₃
Localização	SNC: córtex, hipocampo Glândulas: salivares, gástricas	Coração: átrios Músc. Liso: TGI SNC: ampla distribuição	Glândulas: salivares, gástricas Músc. Liso: TGI, olho Vasos sanguíneos: endotélio
Resposta celular	↑ IP ₃ . DAG Despolarização Excitação ↑ condutância K ⁺	↓ inibição cAMP ↓ condutância Ca ²⁺ ↑ Condutância K ⁺	↑ Estimulação IP ₃ ↑ [Ca ²⁺]
Resposta funcional	Excitação SNC Secreção gástrica (memória e aprendizado – ratos)	Inibição cardíaca Inibição neural Efeitos centrais: tremor, hipotermia (funções cognitivas)	Secreção gástrica, salivar Contração do músculo liso no TGI Acomodação ocular Vasodilatação

Obs.: M₄ e M₅ presentes no CNS. Ainda necessitam de maiores estudos.

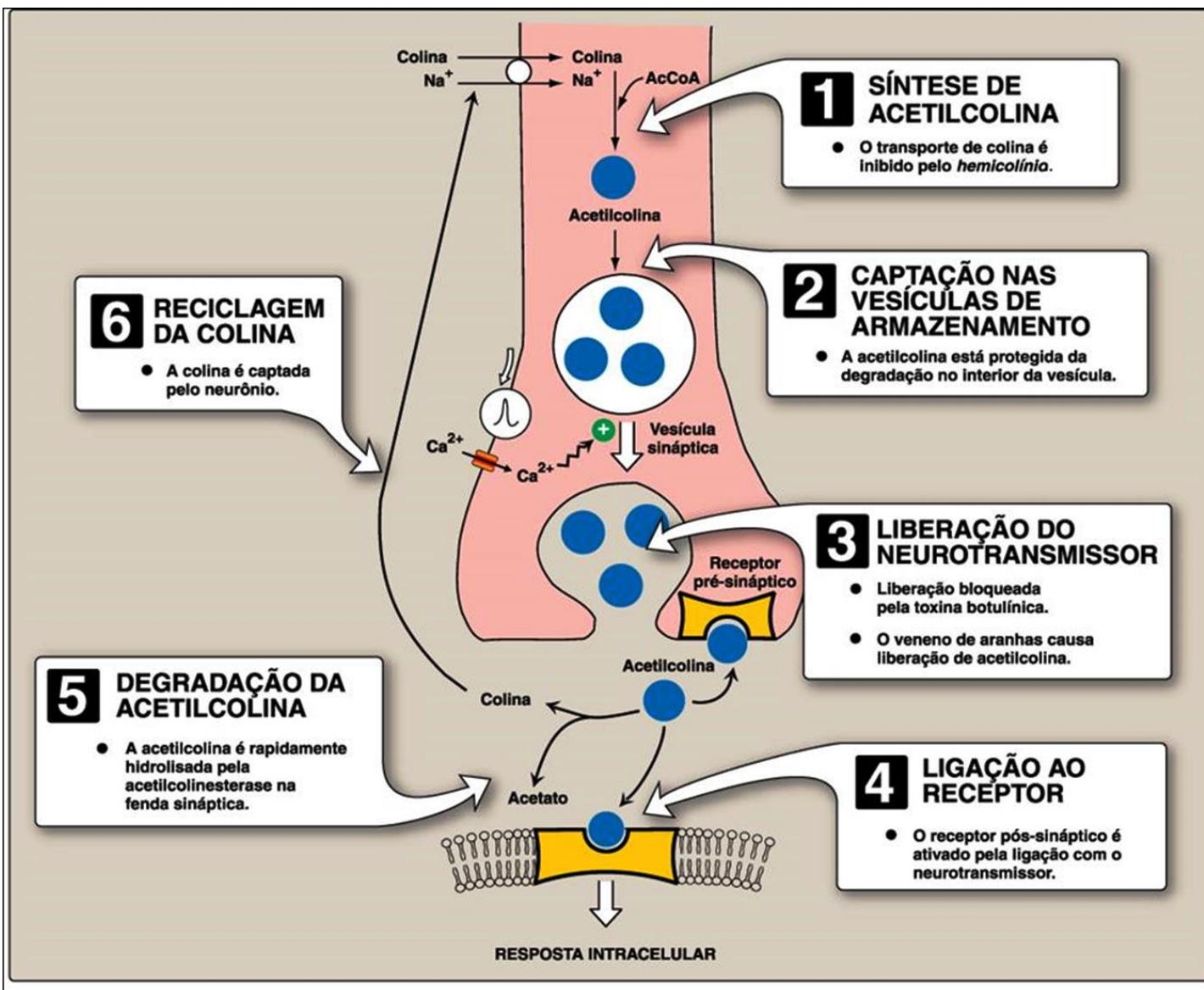
Ação em Receptores

Receptor muscarínico



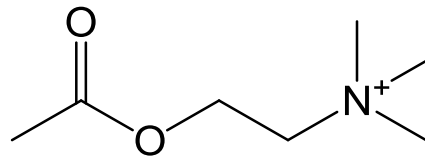


Funcionamento do Receptor Colinérgico

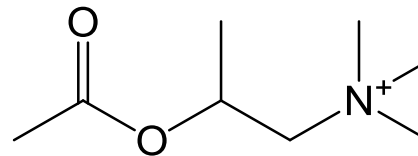


Ação em Receptores Colinérgicos

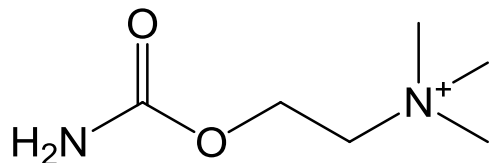
Agonistas colinérgicos (exemplos)



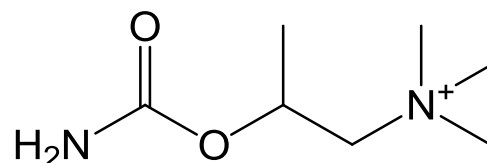
acetilcolina



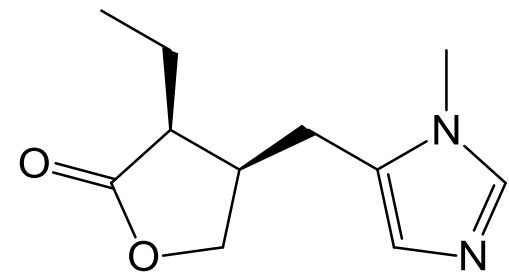
metacolina



carbacol



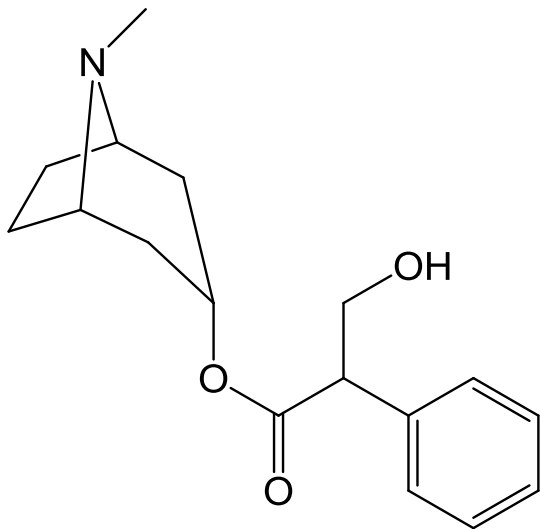
betanecol



pilocarpina

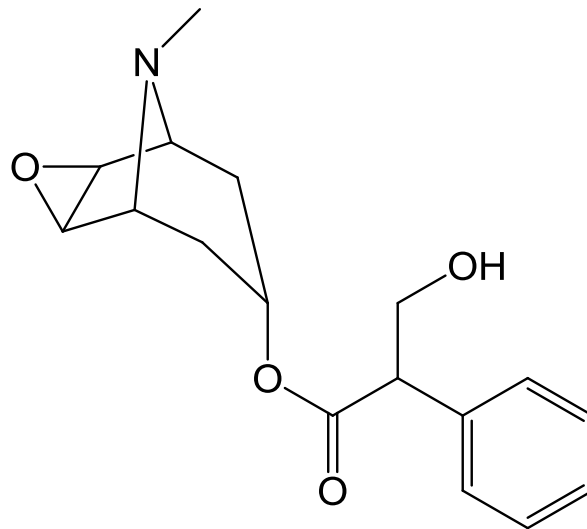
Ação em Receptores Colinérgicos

Antagonistas colinérgicos (exemplos)

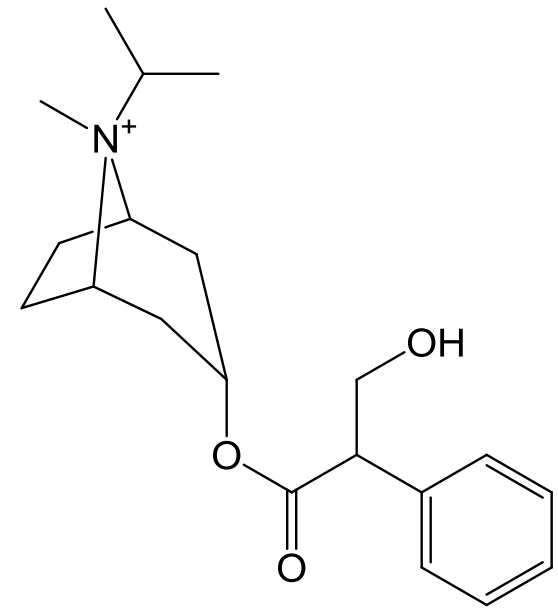


Atropina
[(±)-hioscianina]

Antagonista competitivo
Intravenoso ou intramuscular
Bradycardia (< 60 batidas/min)



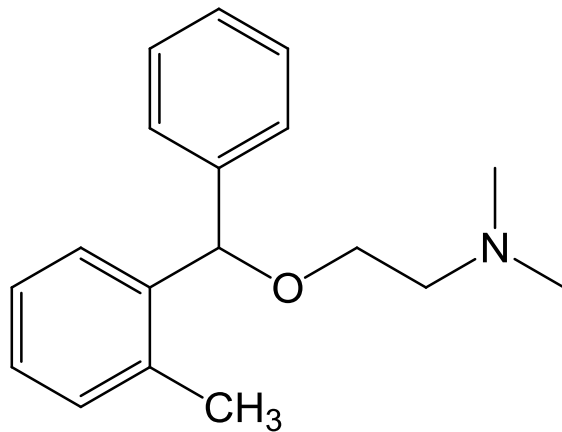
Escopolamina
Antagonista mACh M₁



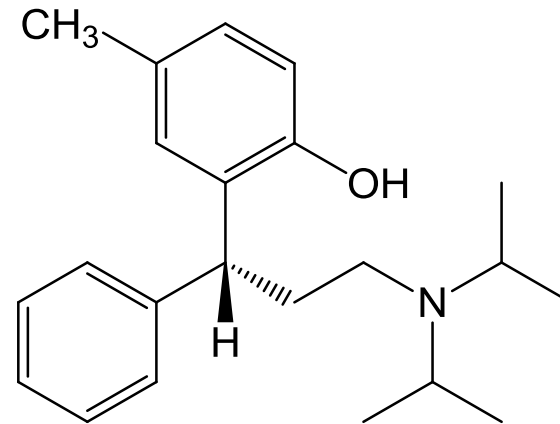
Ipratrópio – Atrovent
Inalação – Asma
Antagonista mACh
Amônia quaternária – não
atravessa BHE

Ação em Receptores Colinérgicos

Antagonistas colinérgicos (exemplos)



Orfenadrina - Norflex
Antagonista mACh

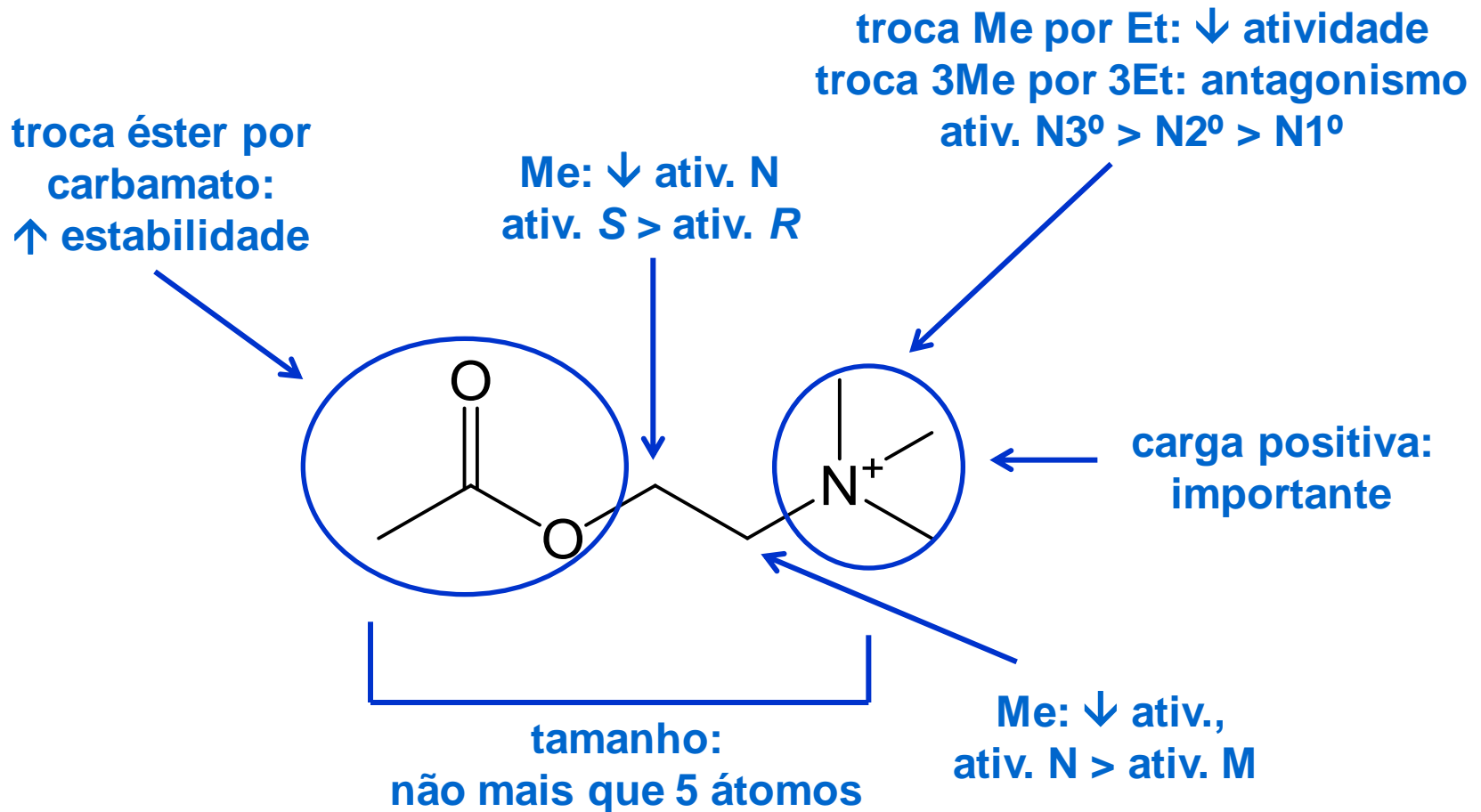


Tolterodina – Detrol Pfizer
Antagonista mACh M₂ e M₃
Incontinência urinária

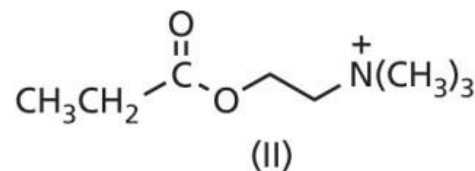
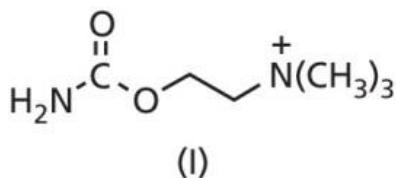
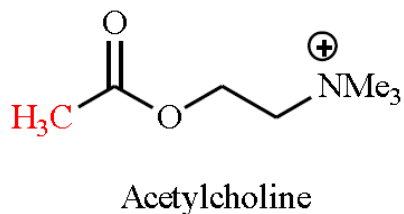
Ação em Receptores Colinérgicos

Agonistas e antagonistas colinérgicos (exemplo)

Relação Estrutura e Atividade



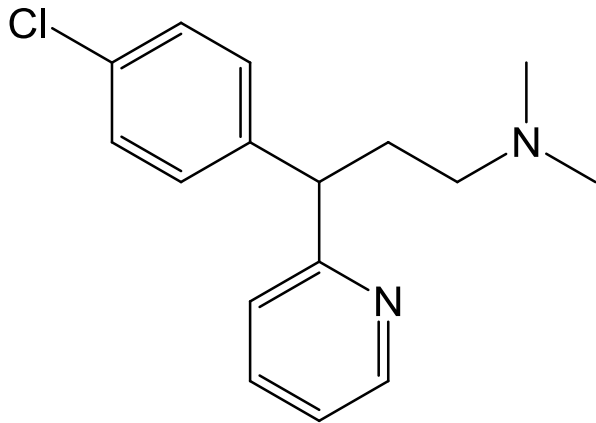
Exercício: estrutura I é um agonista do receptor colinérgico mimetizando a ação do ligante natural (mensageiro) acetil colina. Estrutura II não apresenta atividade, bem como não liga-se ao receptor. Sugira uma explicação para este fato.



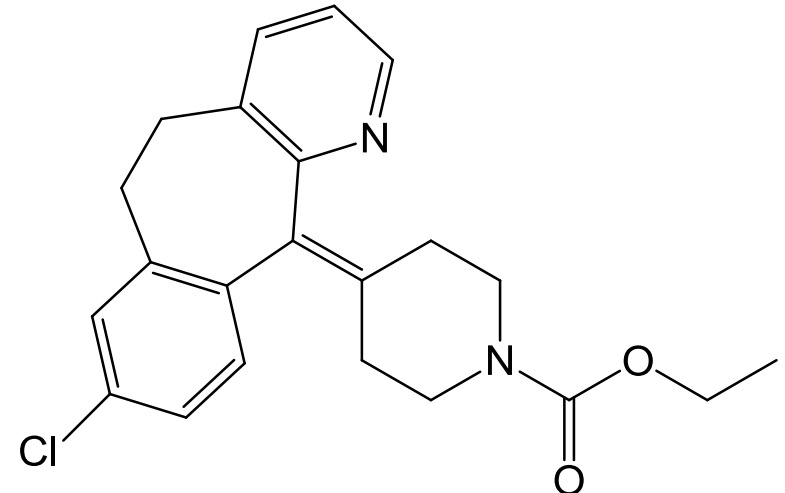
Ação em Receptores Histamínicos

- Receptores H₁
 - Receptor acoplado à proteína G → ativação da fosfolipase C
 - Musculatura lisa dos brônquios, intestino e útero – constrição
- Receptores H₂
 - Receptor acoplado à proteína G → ativação da adenilato ciclase
 - Estômago – aumento da produção e secreção de ácido pelas células parietais
- Receptores H₃
 - Sistema nervoso central

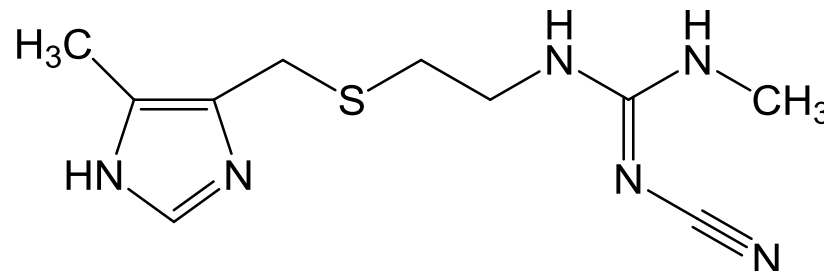
Exemplos de fármacos anti-histamínicos



clorfeniramina
(H₁)

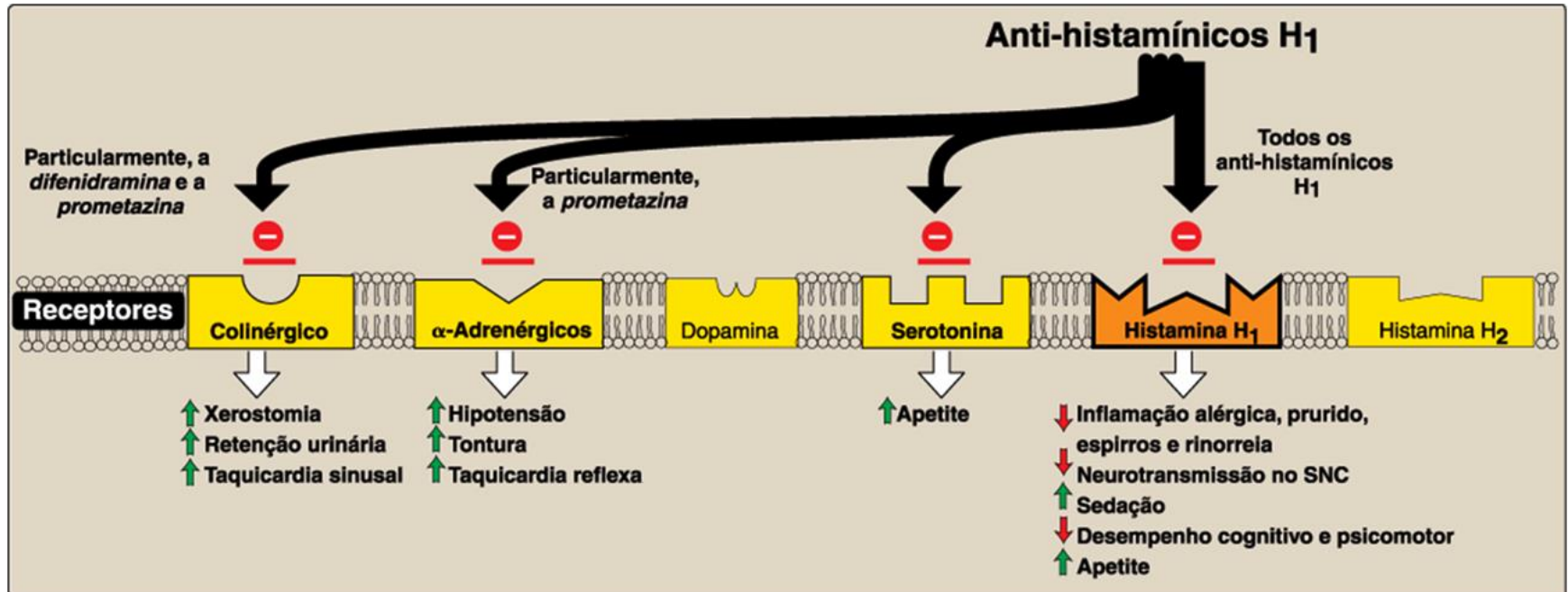


Loratadina – Schering Plough
Agonista inverso H₁: alergias (rinite)



Cimetidina – Tagamet GSK
Antagonista H₂: Tratamento de úlceras

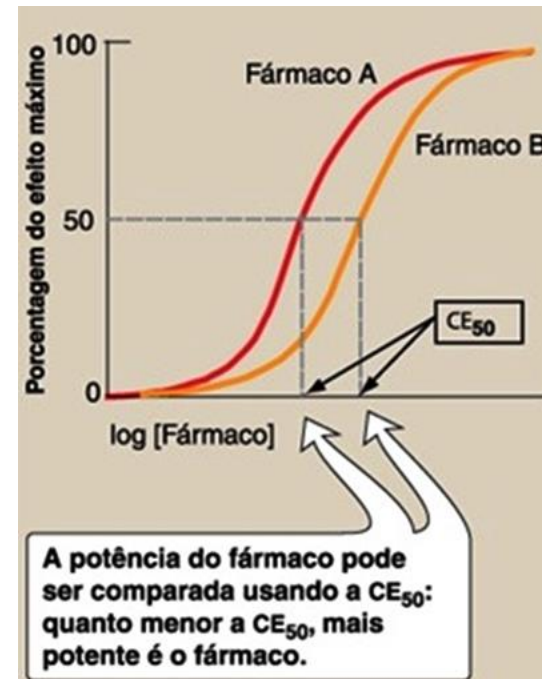
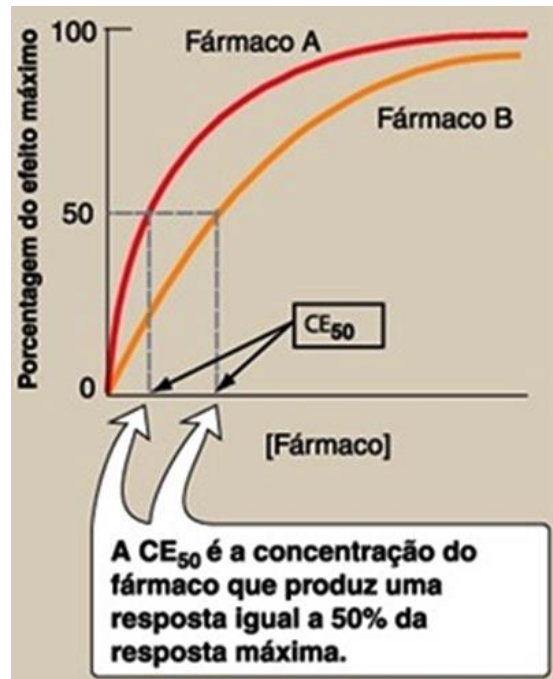
Ação de fármacos anti-histamínicos H₁



Aspectos Quantitativos

Afinidade: refere-se a quão forte o fármaco liga-se ao receptor.

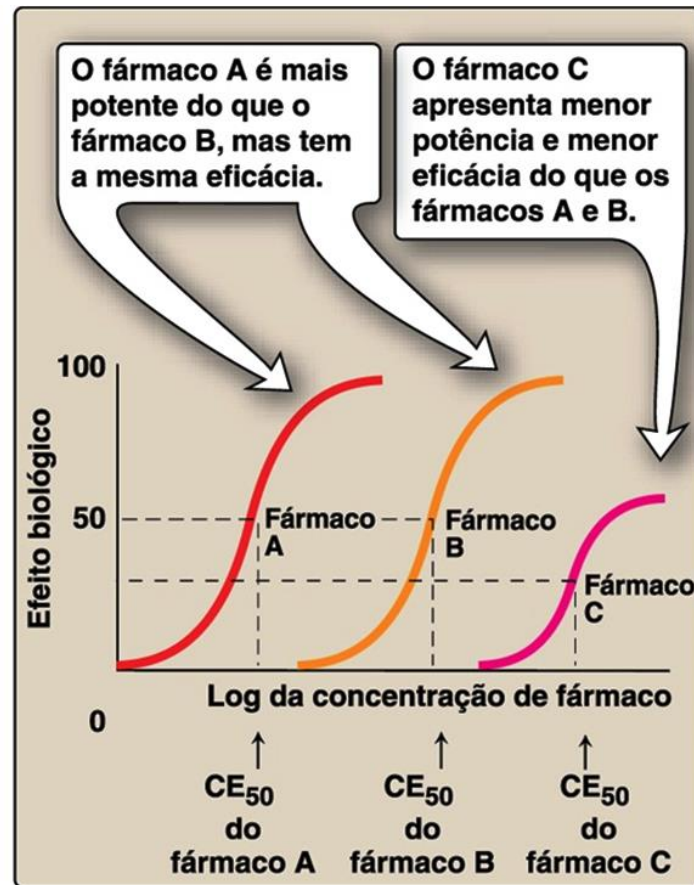
Eficácia: medida do máximo efeito biológico que o fármaco pode produzir como resultado da ligação ao receptor. Alta afinidade não necessariamente quer dizer alta eficácia. Antagonista pode ter alta **afinidade** e baixa **eficácia**.



Potência: refere-se a quantidade de fármaco necessária para atingir-se um determinado efeito biológico. Menor quantidade do fármaco requerido, maior a potência. É Possível uma droga ser potente, porém ter uma baixa eficácia.

Aspectos Quantitativos

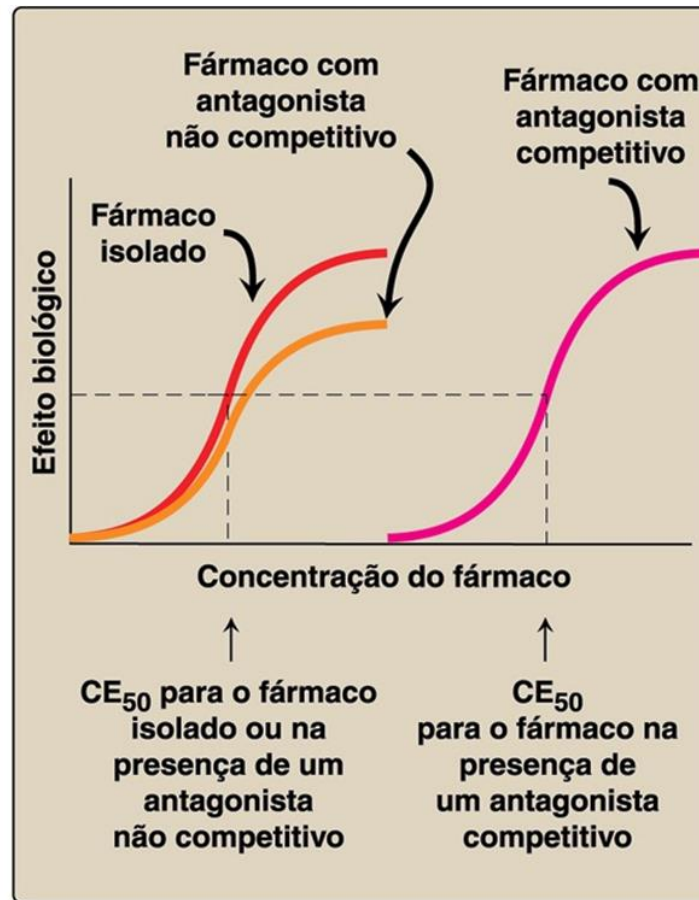
Potência e eficácia



Aspectos Quantitativos

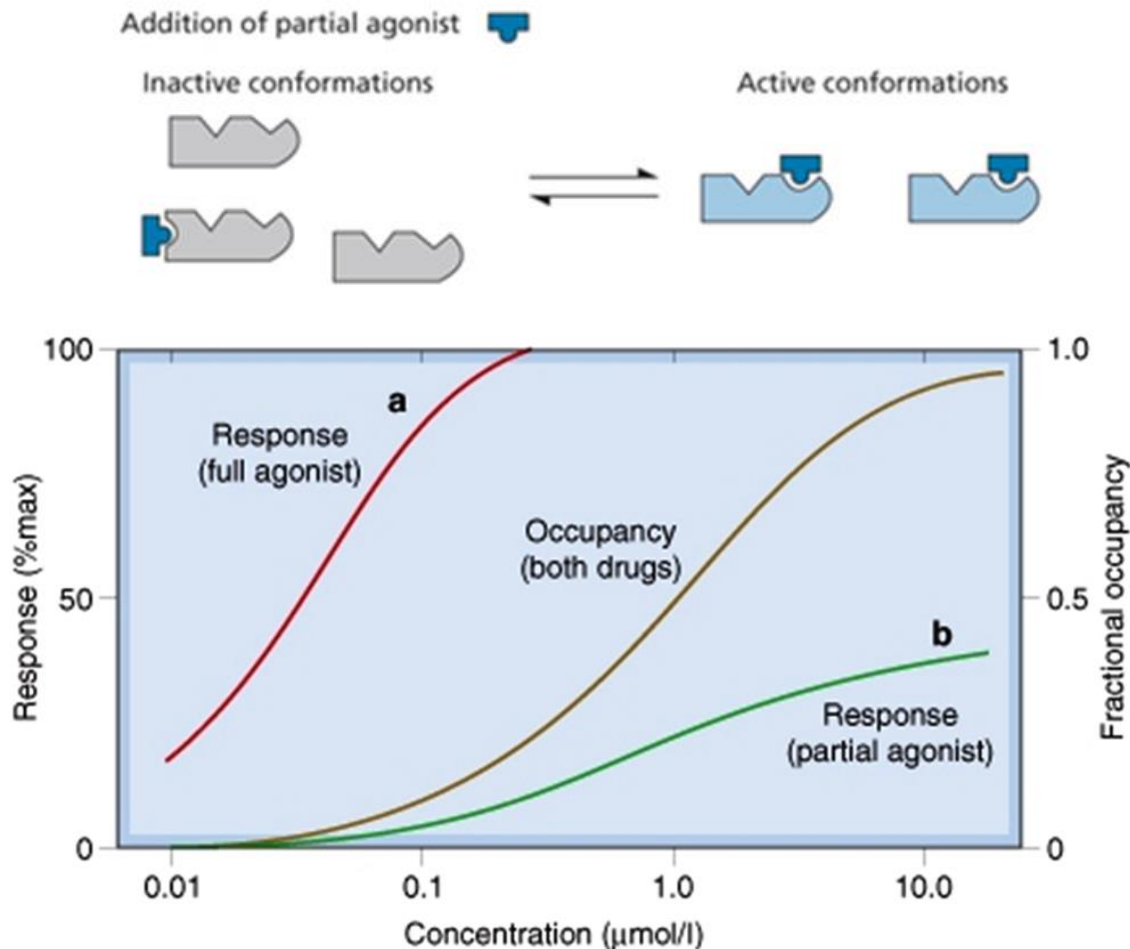
Antagonismo não-competitivo (lembrando): liga-se ou ao sítio alostérico ou ao sítio ligante. Reduzem o efeito do resposta máxima. Aumento [agonista] não altera o resultado.

Antagonismo competitivo: Aumento [agonista] reverte o antagonismo



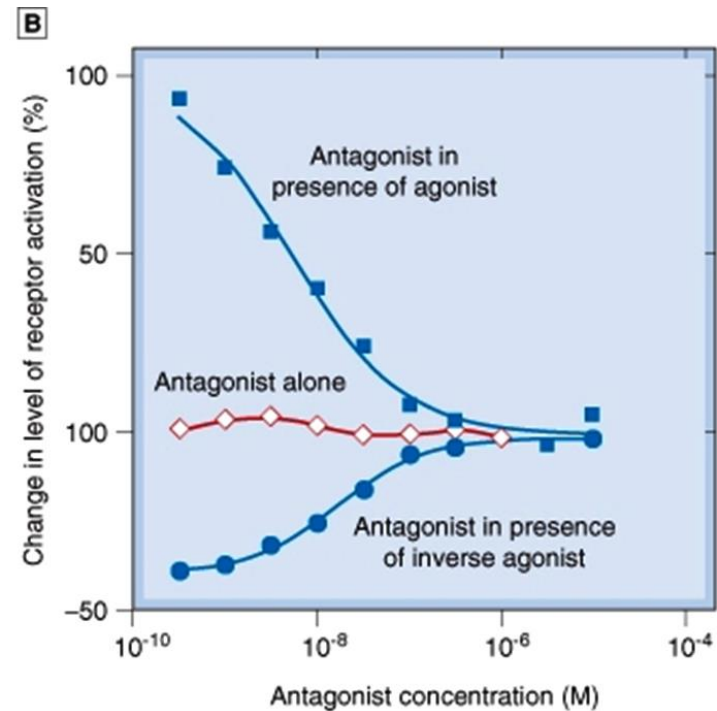
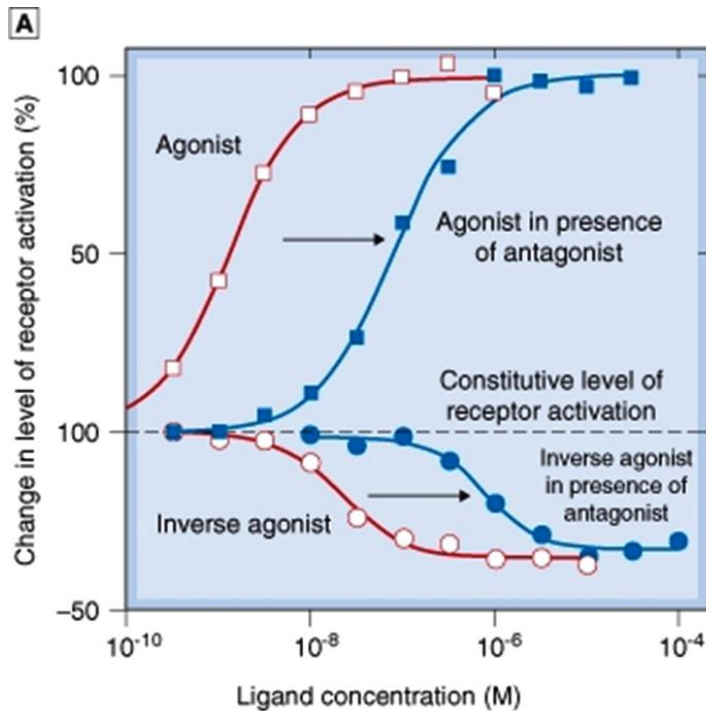
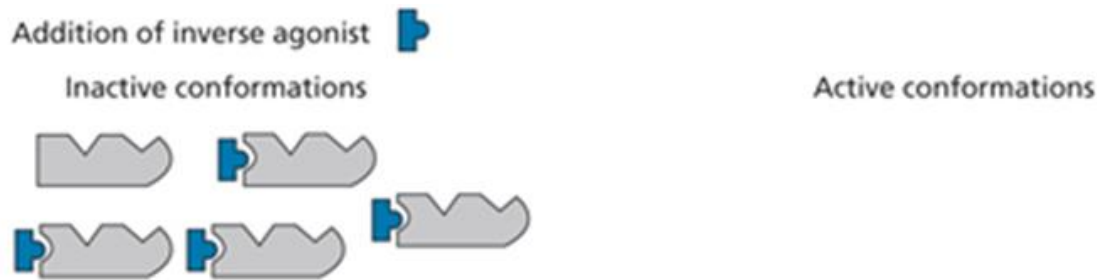
Aspectos Quantitativos

Agonista parcial (lembrando): liga-se a mais de um local da proteína: desativando-a (ligando-se fora do sítio ligante), mas também ativando-a (ligando-se no sítio ligante).



Aspectos Quantitativos

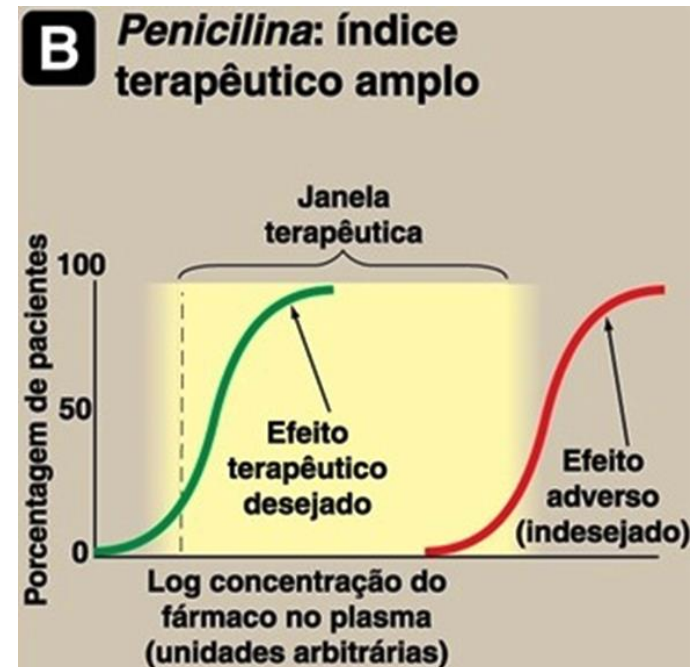
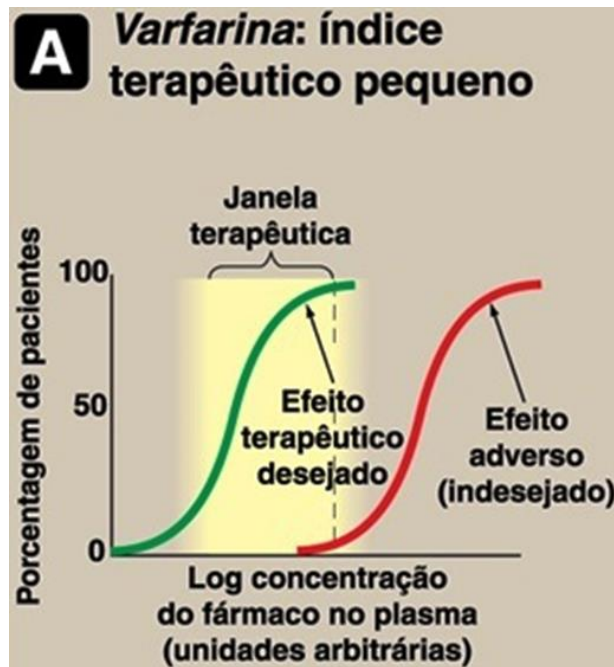
Agonista inverso (lembrando): liga-se a outro local na proteína modificando o sítio ligante e desativando completamente o receptor.



Aspectos Quantitativos

Índice terapêutico (IT): indica a segurança de uma droga. É medido pela razão entre o efeito adverso em altas doses e a dose mínima para gerar o efeito desejado.

$$IT = LD_{50\%}/ED_{50\%}$$



IT é dado pela comparação entre a dose da droga que resulta em efeitos tóxicos em 50% ($LD_{50\%}$) dos casos estudados e o máximo efeito terapêutico para 50% ($ED_{50\%}$) dos casos estudados. IT elevado elevado significa que existe uma grande margem de segurança.

Exercício 1: por que é dito que certos fármacos possuem uma janela terapêutica pequena. A janela terapêutica está relacionada a toxicidade do fármaco? Embase sua resposta utilizando gráficos.

Exercício 2: considerando-se os gráficos abaixo, você esperaria que o fármaco X, Y e Z apresentem eficácias distintas? Em termos de potência, você esperaria diferenças significativas de dose entre X e Z?

