

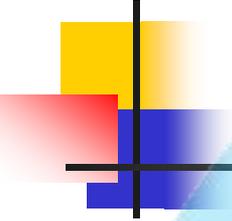
RECEPTORES

Dra. Flávia Cristina Goulart
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

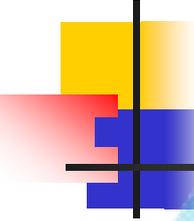
Campus de Marília

fgeducar@marilia.unesp.br



LIGANTE AGONISTA

- Possui afinidade pelo receptor
- O fármaco agonista pode ligar-se ao receptor e evocar um efeito biológico (apresentar atividade intrínseca ou eficácia)
- Tais moléculas apresentam forma complementar à do receptor e de alguma forma alteram a atividade do receptor



AGONISTAS TOTAIS:

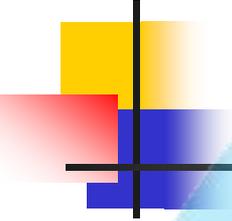
- Possuem elevada eficácia e podem evocar a resposta máxima do tecido, enquanto os AGONISTAS PARCIAIS têm níveis intermediários de eficácia (ocorre uma resposta submáxima do tecido mesmo quando todos os receptores estão ocupados).

ANTAGONISTAS

- Algumas moléculas apresentam características físico-químicas e estereoquímicas que lhes asseguram afinidade pelo receptor, mas não conseguem ativá-lo.
- Ao ocupar o receptor eles bloqueiam o acesso do agonista, reduzindo desta forma os efeitos dos agonistas.
- Não provocam efeitos biológicos diretamente, ele modifica o processo fisiológico que é mantido pela ação do agonista.

Exemplos de Antagonistas e os receptores ocupados

- atropina (colinérgico muscarínico);
- d-tubocurarina (colinérgico nicotínico);
- Atenolol (adrenoceptor)
- Difenidramina (histamina H1);
- Ondansetrona (5-HT)
- Haloperidol (dopamina)
- Flumazenila (benzodiazepínico)
- Naloxona (opióide)



OUTROS ANTAGONISMOS

- Podem ocorrer os efeitos de fármacos por antagonismo químico (ex. neutralização do ác. Gástrico); do antagonismo fisiológico, no qual o efeito de um fármaco se opõe ao efeito de outro (ex. epinefrina usada para neutralizar a resposta da histamina em processo alérgico ou asmático); etc..

ACOPLAMENTO RECEPTOR- EFETOR

- Quando um fármaco se liga a um receptor na membrana celular, o sinal do fármaco extracelular precisa passar aos processos fisiológicos intracelulares, **(transduzido)** a uma mensagem intracelular, processo denominado **transdução de sinal**, que ocorre por meio de vários mecanismos. O efeito de um fármaco depende dos seus receptores, das vias de transdução as quais está acoplado e do nível de expressão dos receptores nas células.

TRANSDUÇÃO DE SINAL E MODULAÇÕES

- Os receptores asseguram que a resposta celular específica ocorra somente a certos sinais químicos extracelulares.
- Diferentes tipos de receptores podem ter um ou mais mecanismos intracelulares de transdução por segundos mensageiros sem perda da especificidade ao ligante.
- Assim, diferentes ligantes, atuando por distintos receptores, podem ter o mesmo efeito ou efeitos diferentes por meio de um sistema de mensageiros.

O efeito do ligante:

- Depende da concentração do ligante, do tipo de célula;
- Da expressão do receptor;
- Dos componentes do sistema de segundos mensageiros

Células com receptores de múltiplos tipos podem ser reguladas por vários ligantes e pela interação entre os tipos de receptores.

VIAS DOS SEGUNDOS MENSAGEIROS:

A Transdução do Sinal ocorre por vários mecanismos gerais:

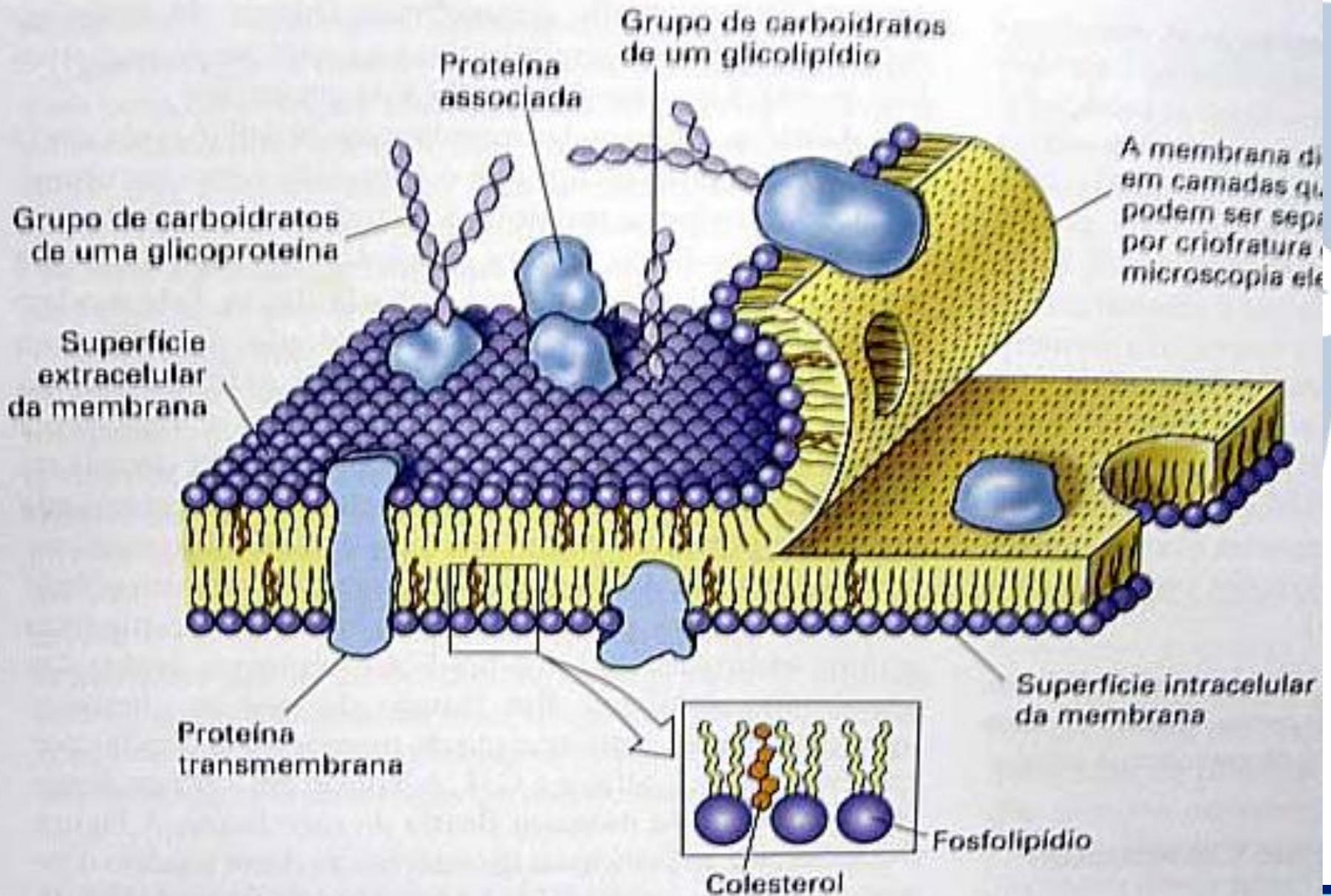
- Canais iônicos acionados por ligante que modulam reações bioquímicas intracelulares (ex. sistema cálcio-calmodulina)
- Proteínas G que modulam a atividade enzimática (ex. adecilil-ciclase ou fosfolipase C)
- Ativação da porção catalítica tirosinacinasase
- Ativação de síntese de proteínas ao se ligar ao núcleo da célula,..
- Alteração de síntese de NO e de produção GMPC

SENSIBILIZAÇÃO e DESSENSIBILIZAÇÃO DE RECEPTORES

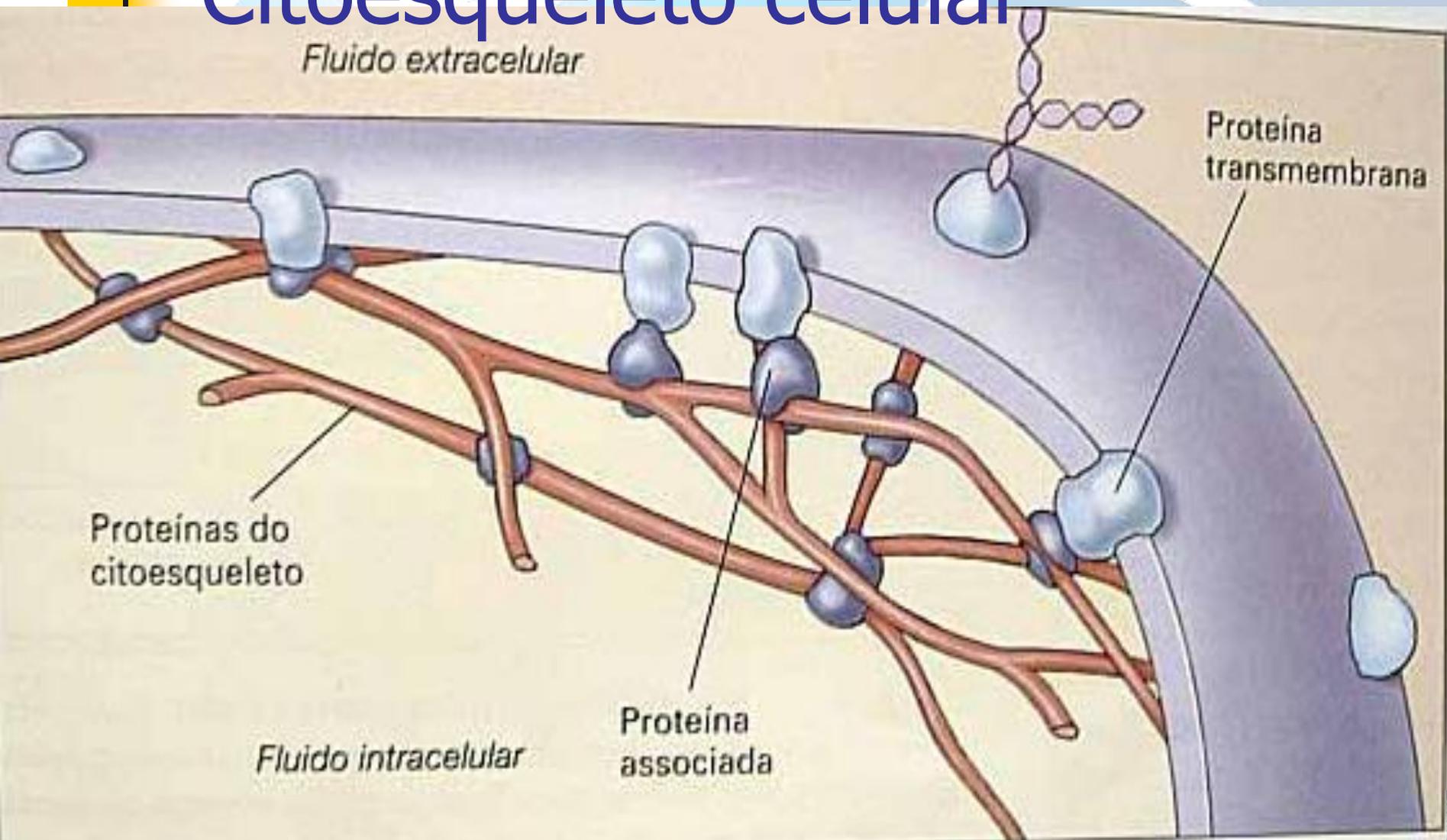
- O tipo e o número de receptores que a célula expressa são o resultado líquido da síntese e da destruição (simultâneas) de receptores.
- Além de outros fatores, o número de receptores é modificado pela exposição prolongada a fármacos.
- A estimulação crônica por agonistas tende a diminuir o número de receptores (dessensibilização), enquanto a inibição crônica por antagonistas tende a aumentar o número de receptores (sensibilização).

Sensibilização e Dessensibilização de Receptores

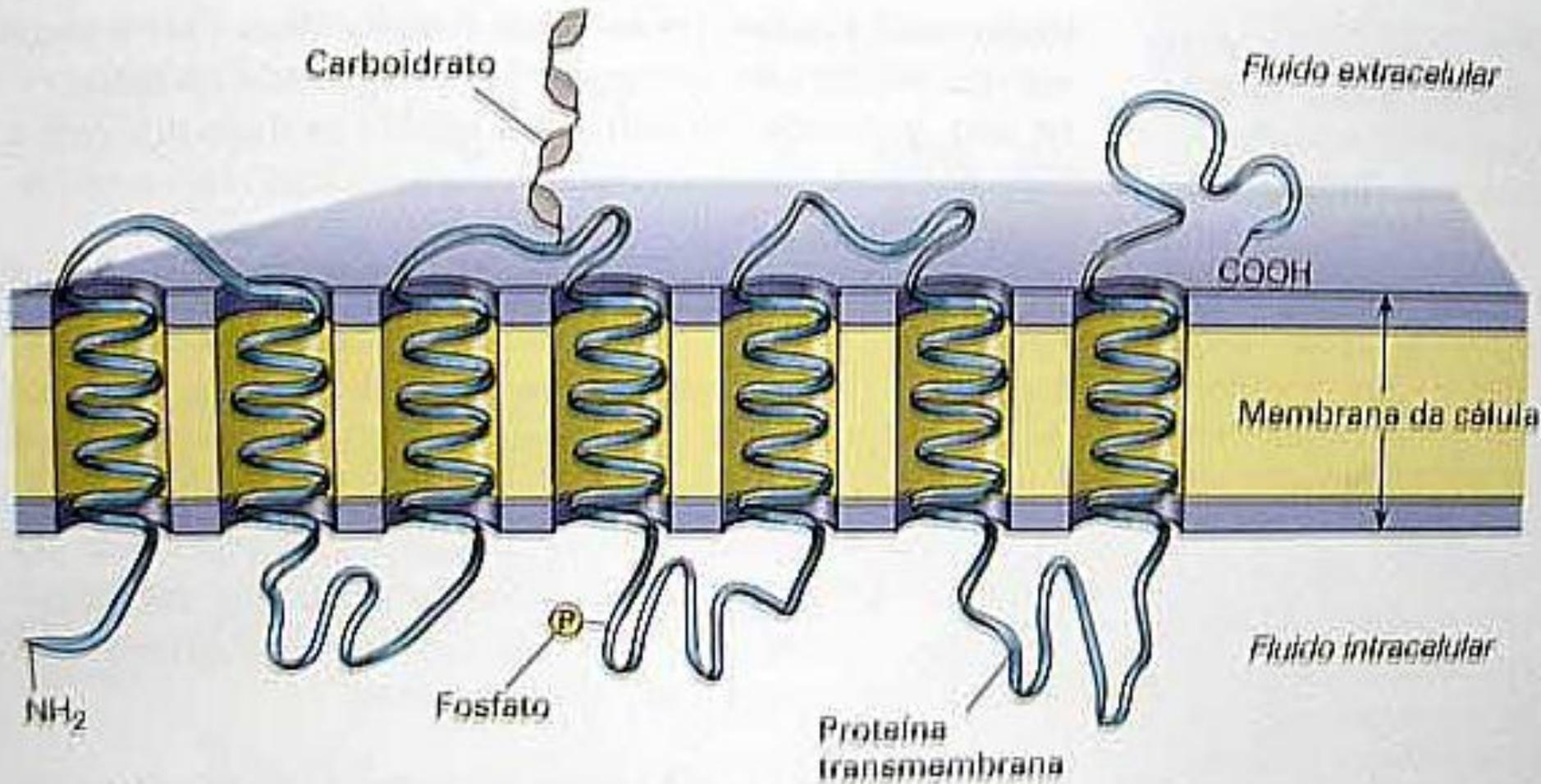
- O efeito de administrações subsequentes de fármacos também pode ser maior (ou menor) do que o da exposição inicial e a inter interrupção abrupta do fármaco deixa a célula hiper ou hiporresponsiva ao ligante endógeno. A dessensibilização é um mecanismo pelo qual ocorre a tolerância a fármacos quando é necessário aumentar a sua dosagem para obter o mesmo efeito.

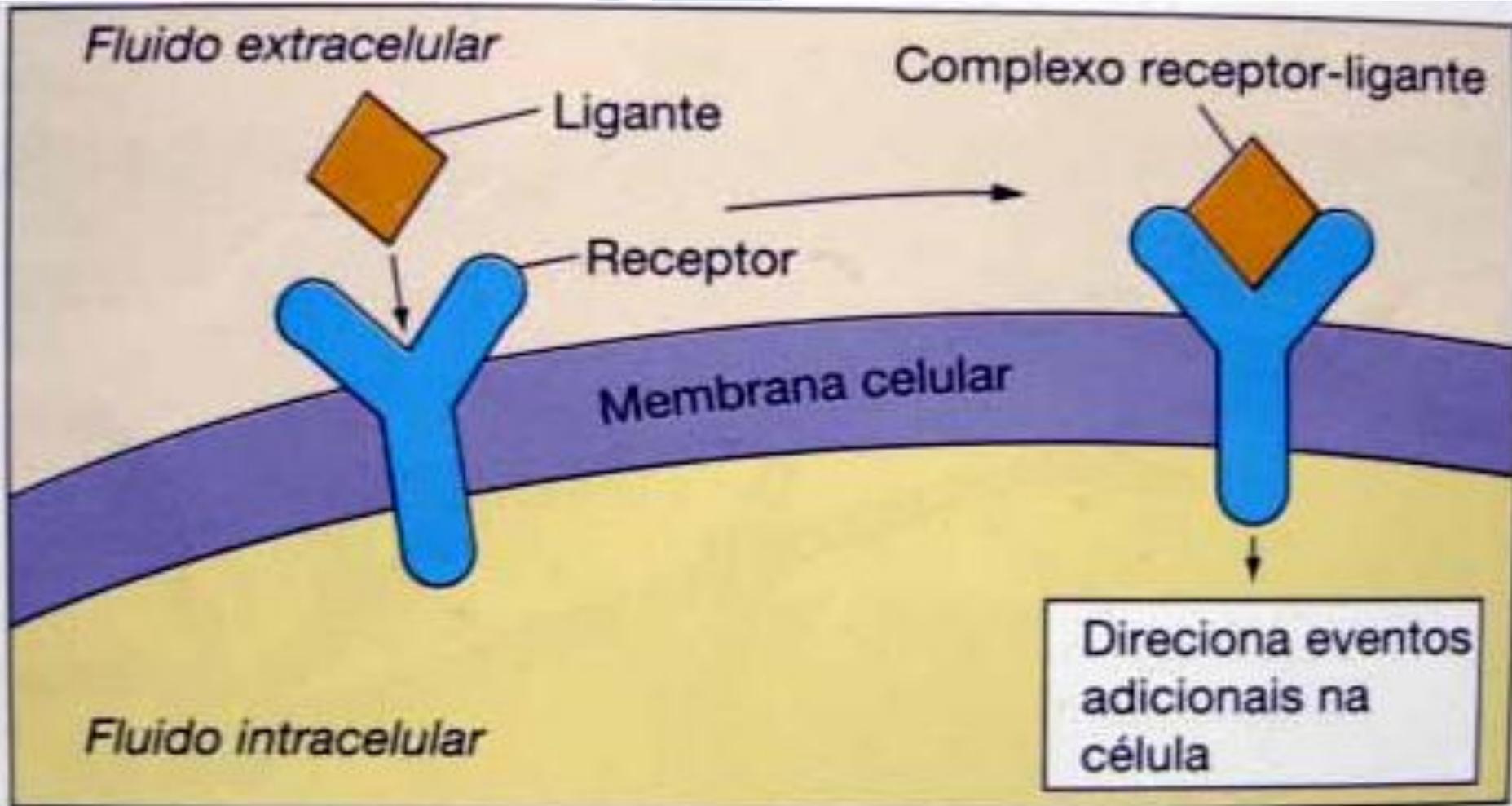


Citoesqueleto celular



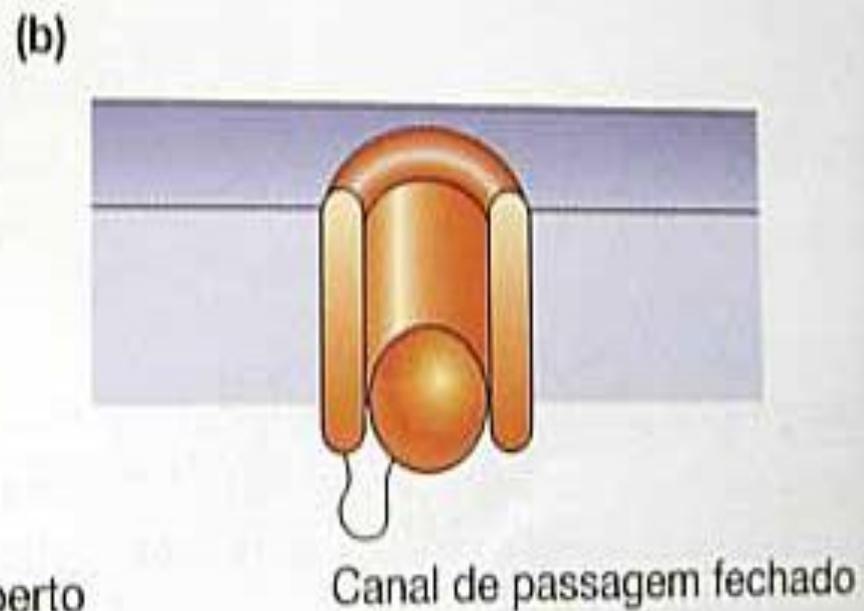
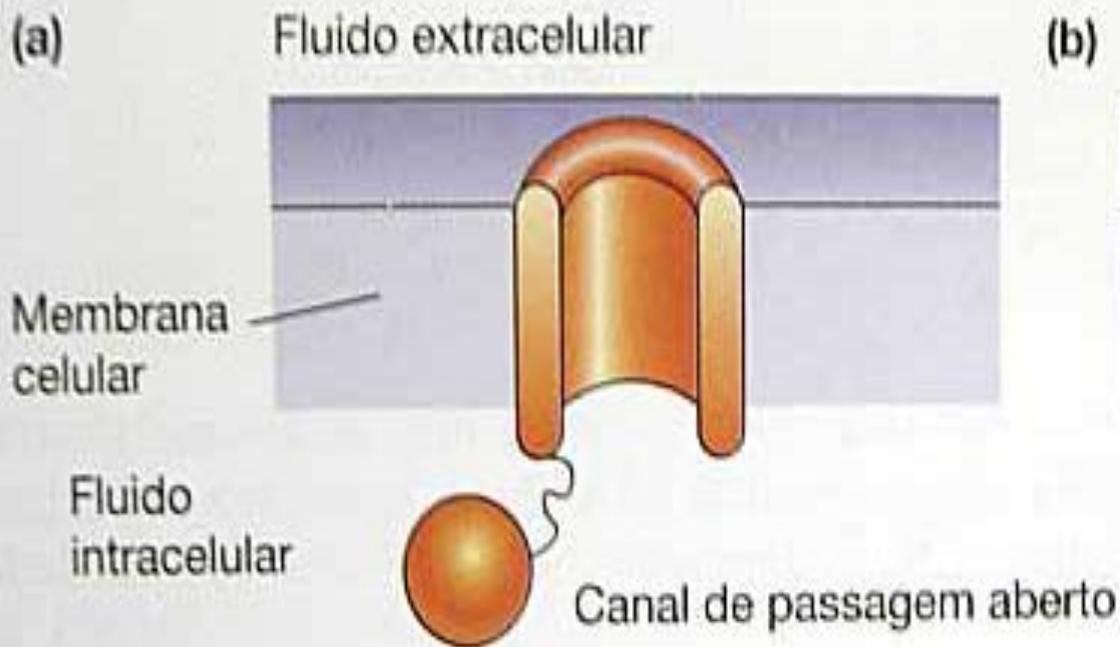
Receptor de 7 domínios



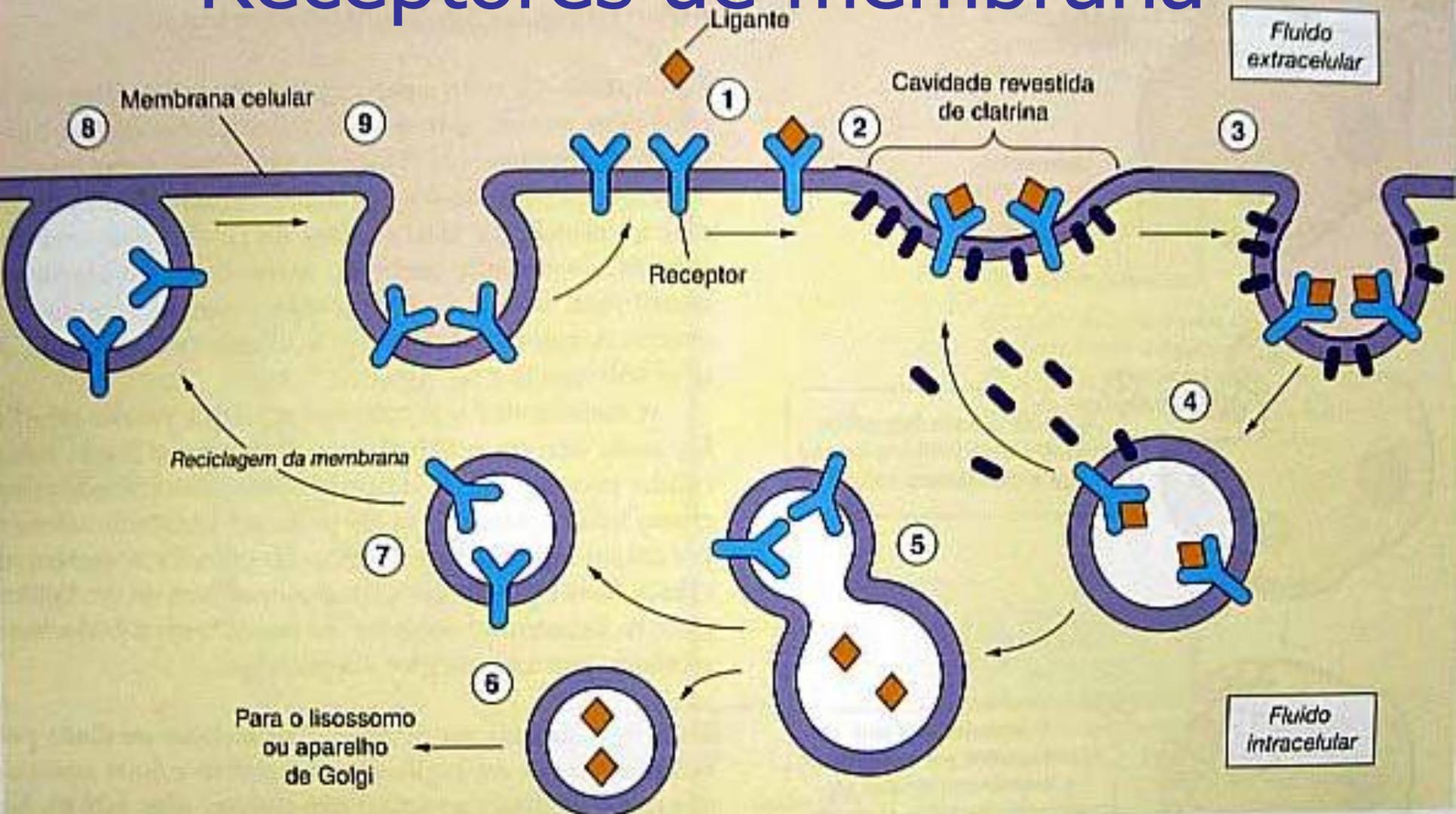


■ **Figura 5-6** **Receptores da membrana celular** Receptores da membrana celular combinam-se com moléculas denominadas ligantes. O complexo receptor-ligante aciona eventos adicionais dentro da célula.

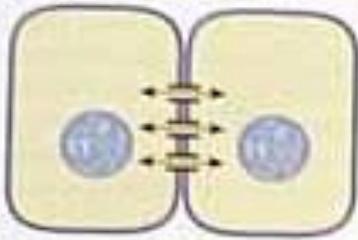
Canal iônico



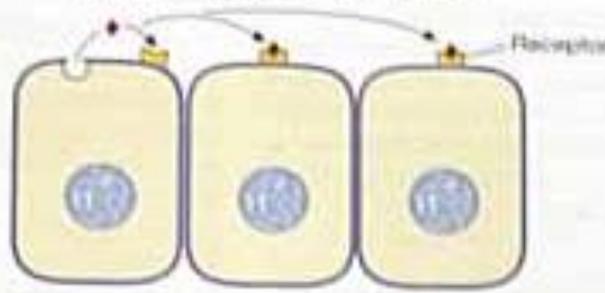
Receptores de membrana



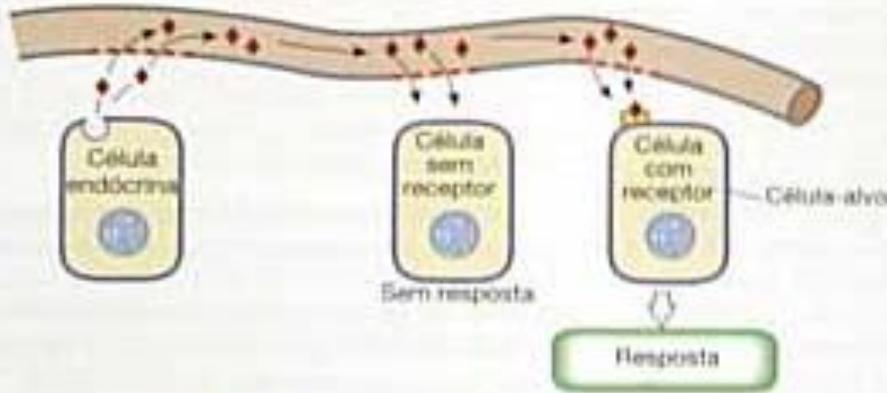
(a) Junções comunicantes



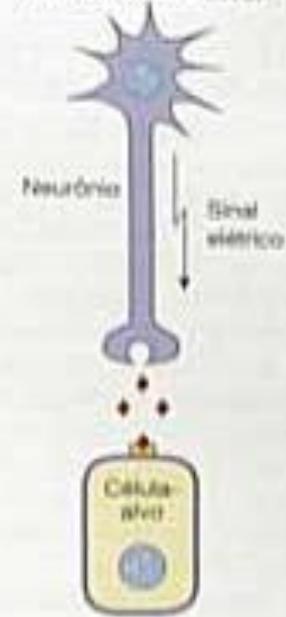
(b) Sinais autócelas e parácrinos



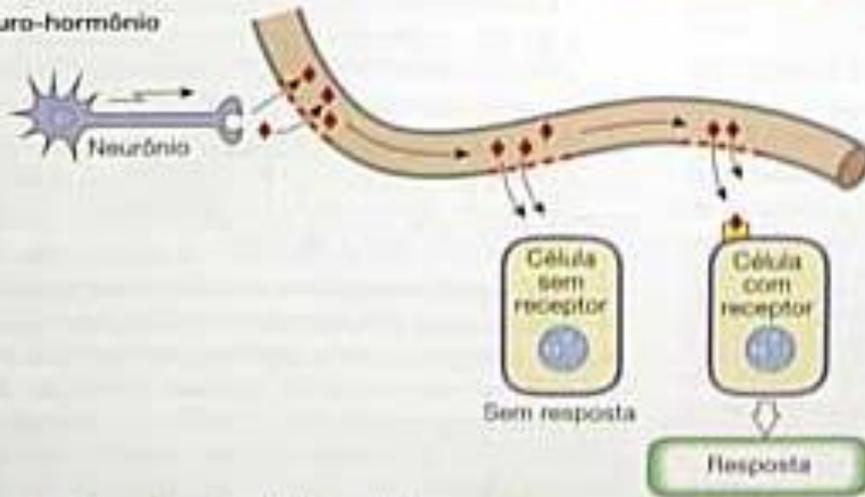
(c) Hormônio



(d) Neurotransmissor

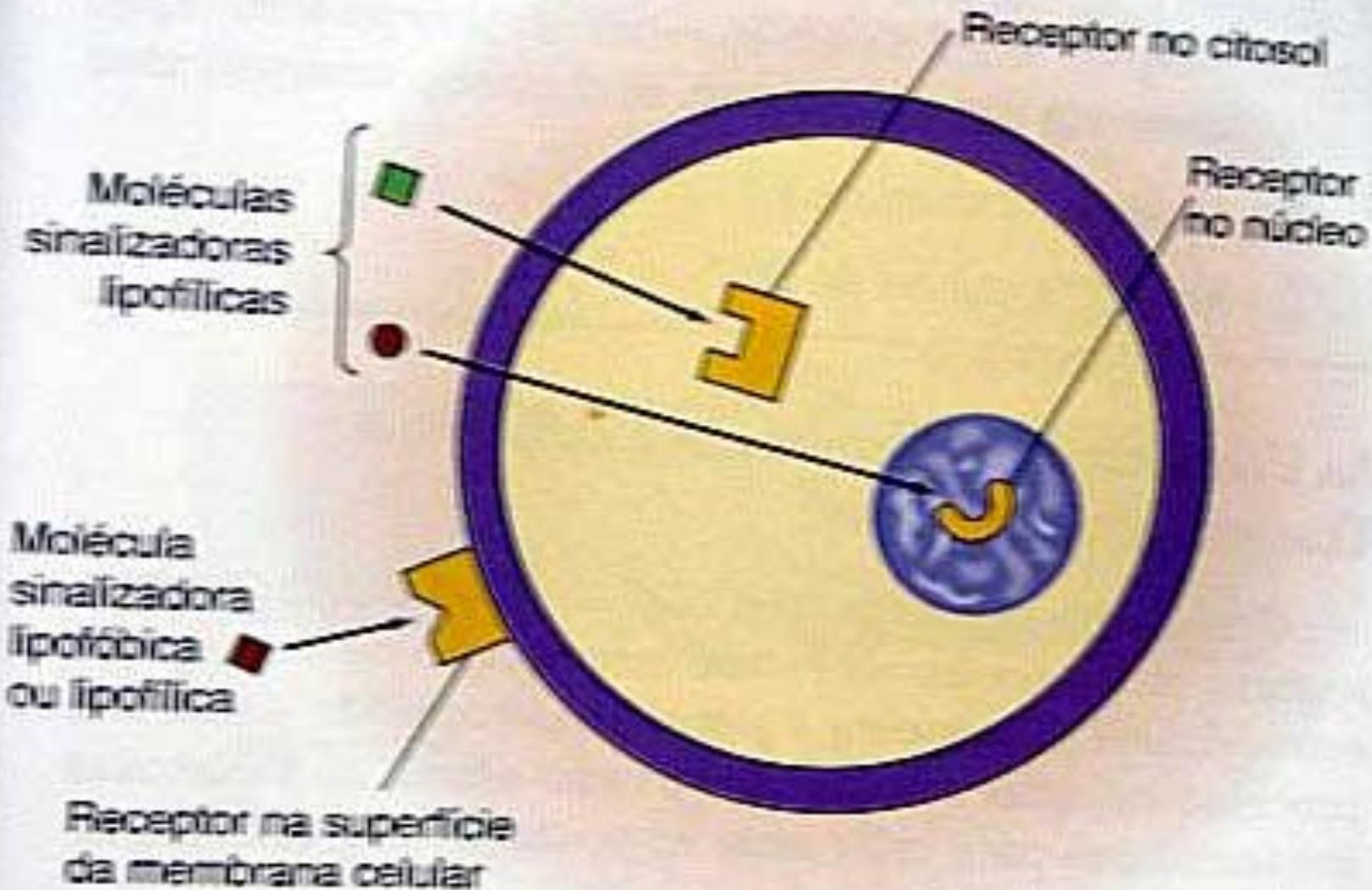


(e) Neuro-hormônio

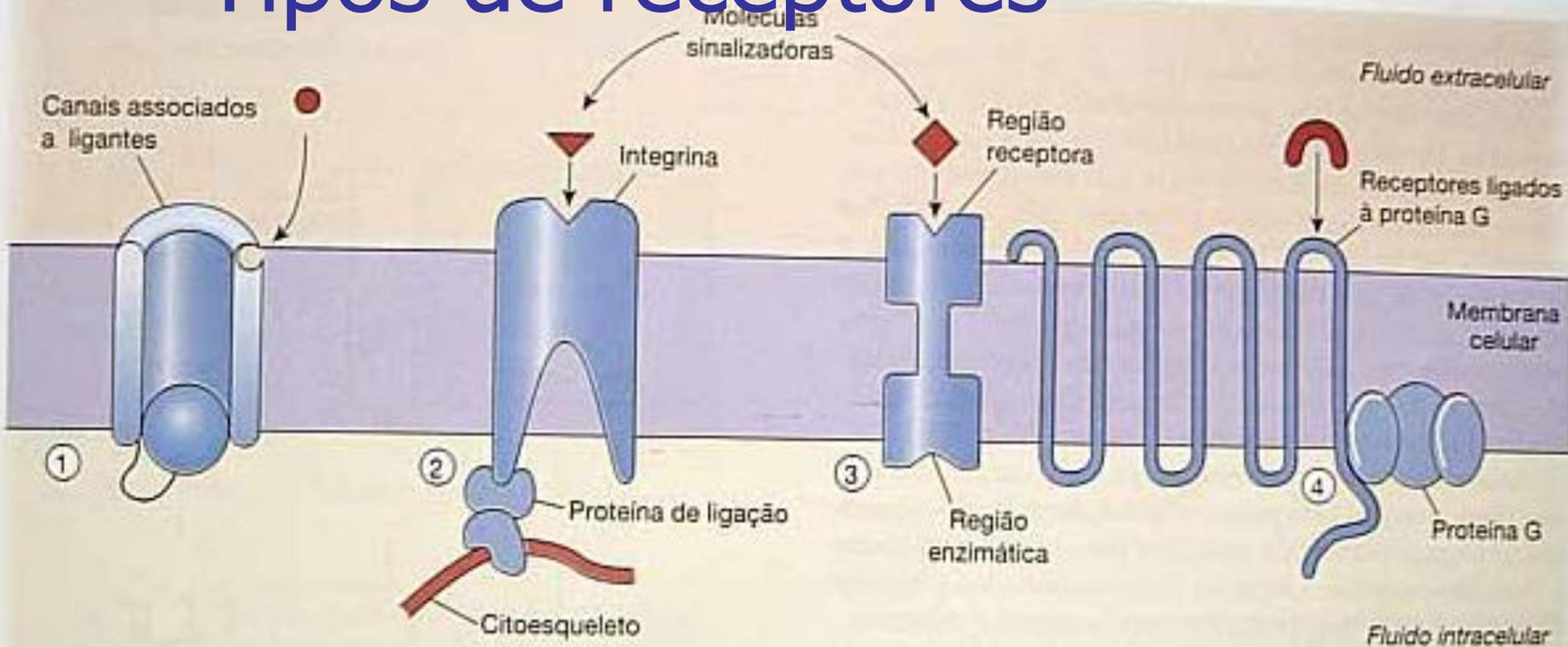


Comunicação celular

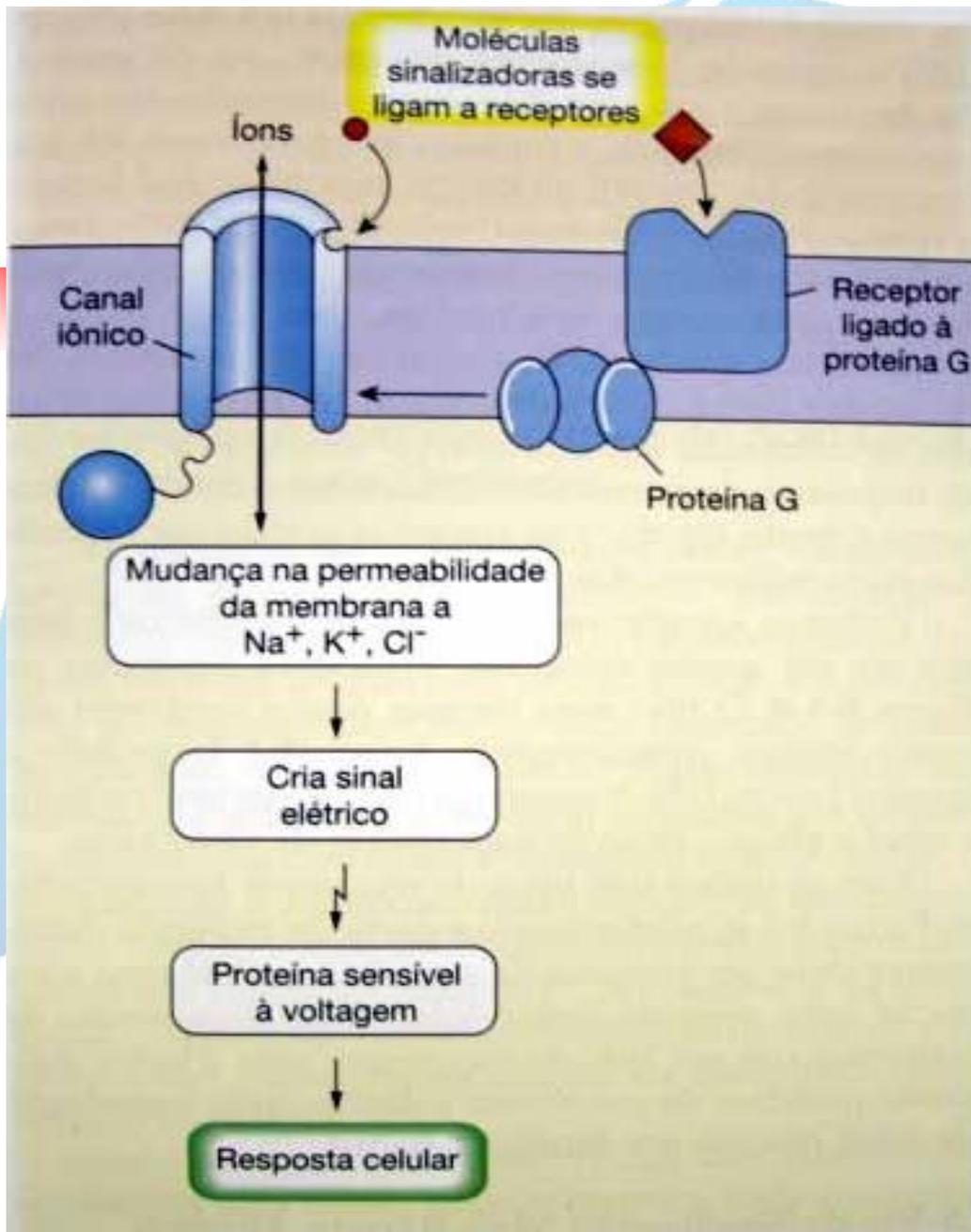
Receptores na célula-alvo



Tipos de receptores

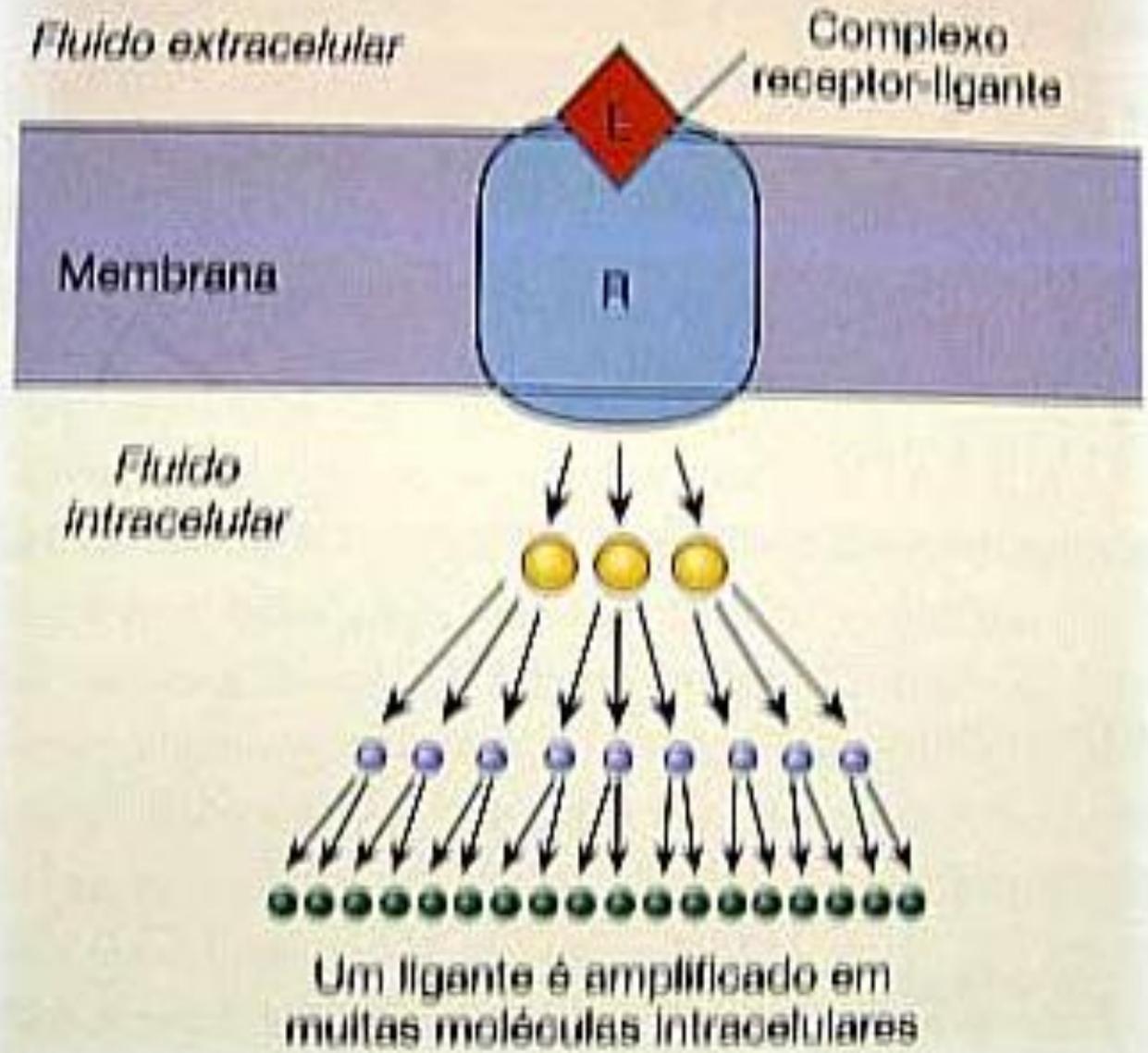


■ **Figura 6-3** Quatro classes de receptores de membrana Os receptores de membrana podem ser (1) canais iônicos associados a ligantes; (2) integrinas ligadas ao citoesqueleto; (3) receptores de enzima, onde o receptor estimulado ativa uma enzima intracelular e (4) receptores ligados à proteína G com sete porções transmembranas.



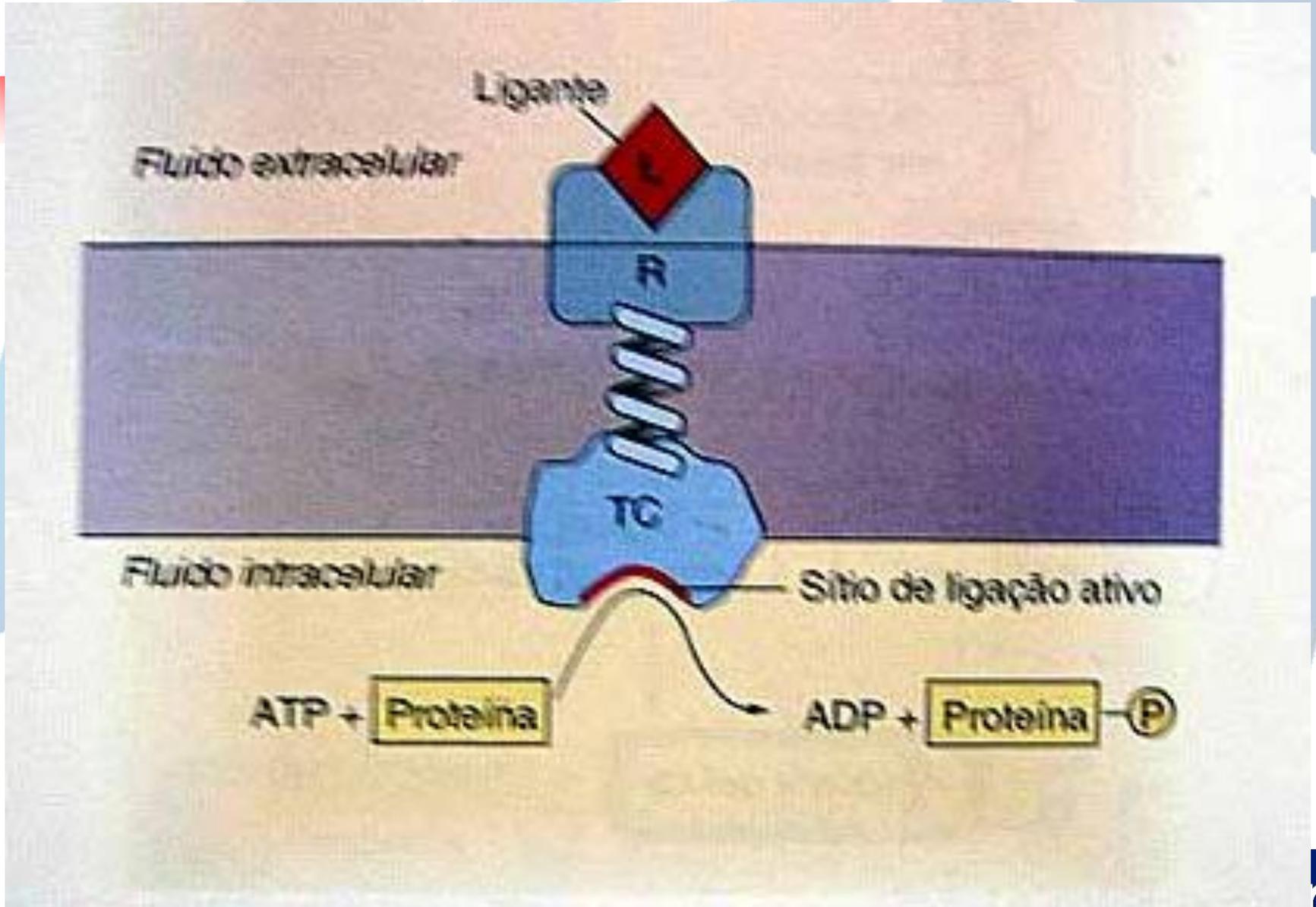
Sinais elétricos promovidos por íons

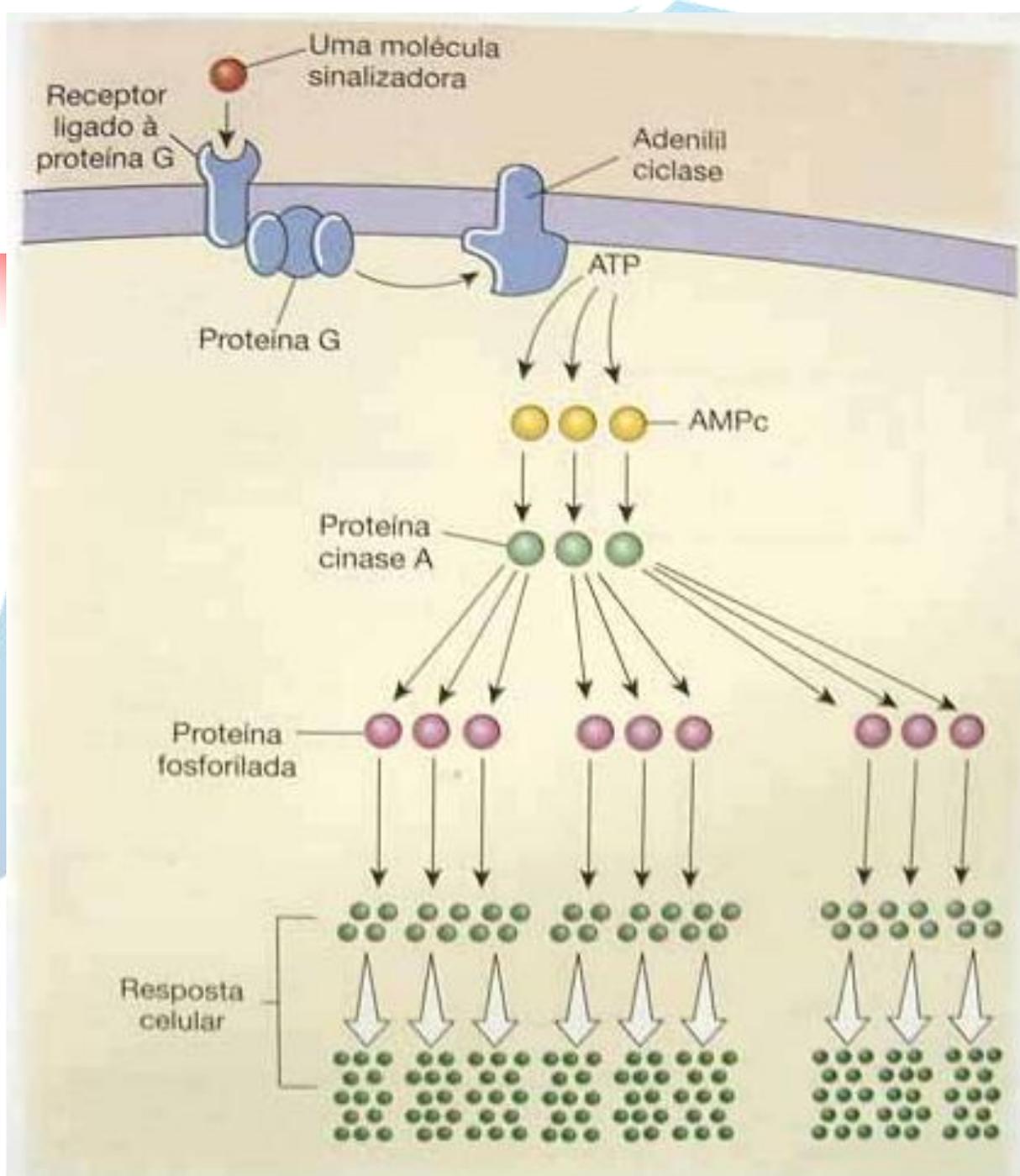
■ **Figura 6-4** Íons criam sinais elétricos Quando moléculas



Amplificação do sinal

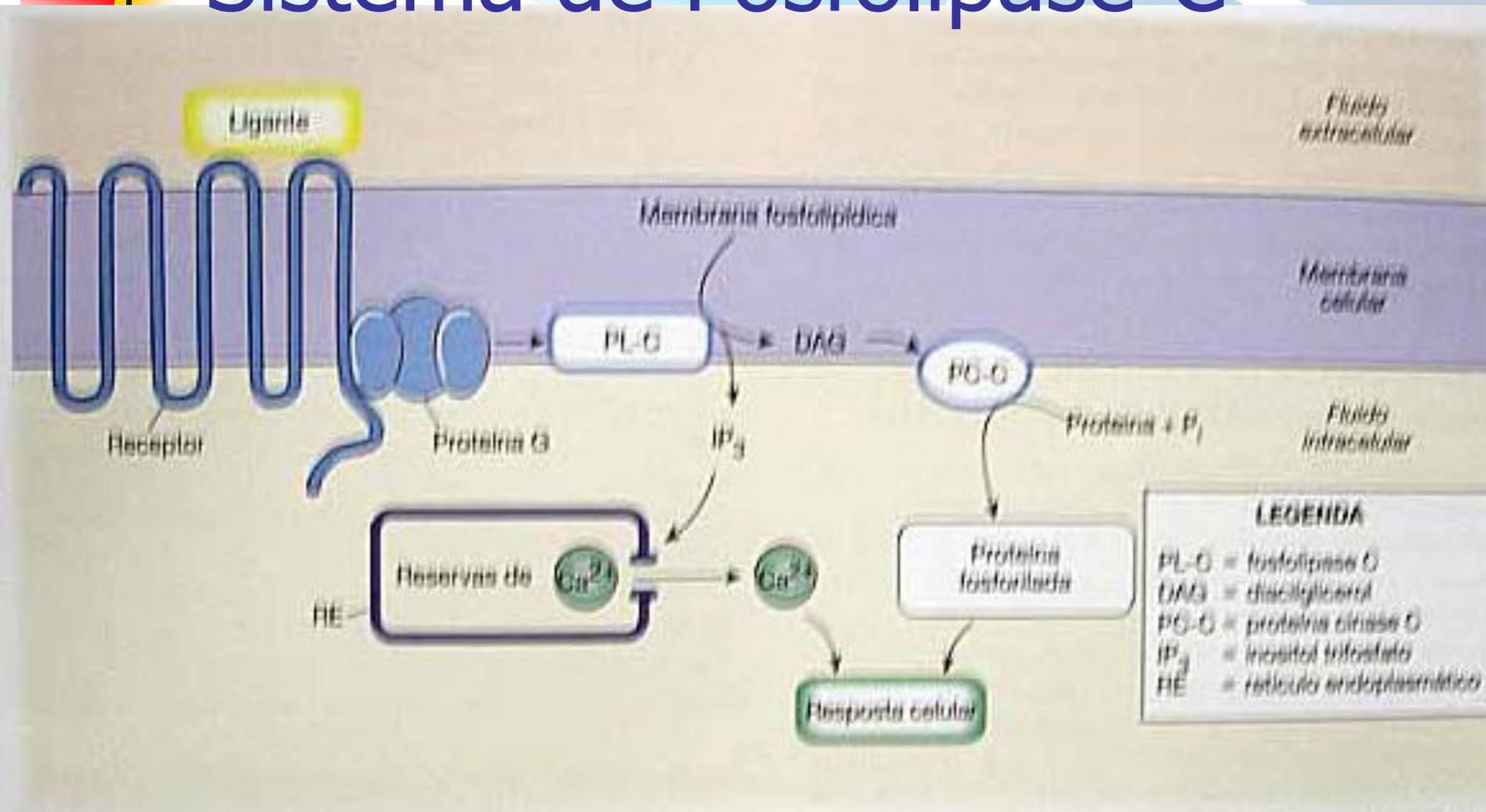
Tirosina cinase, um exemplo de receptor de enzima

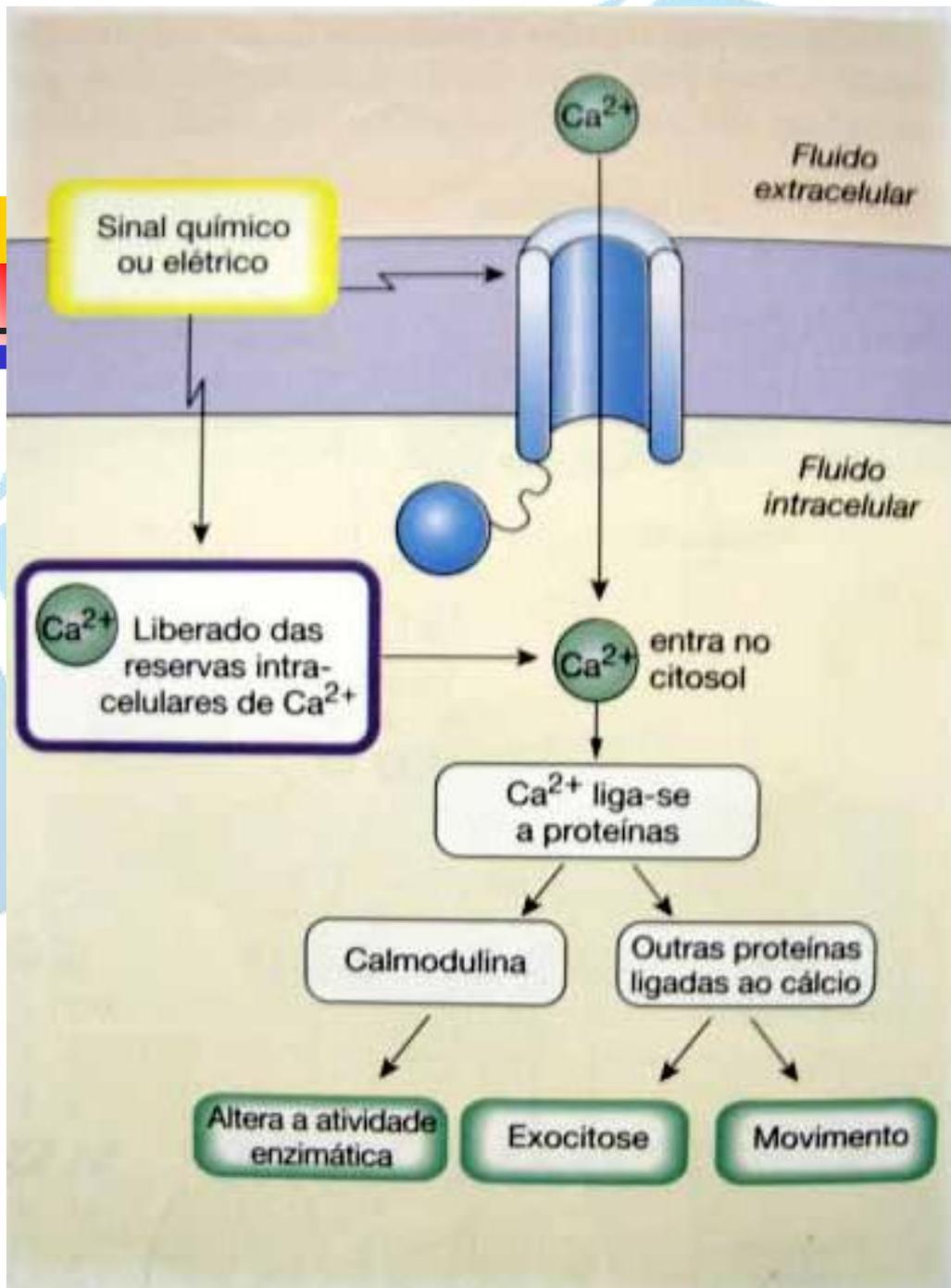




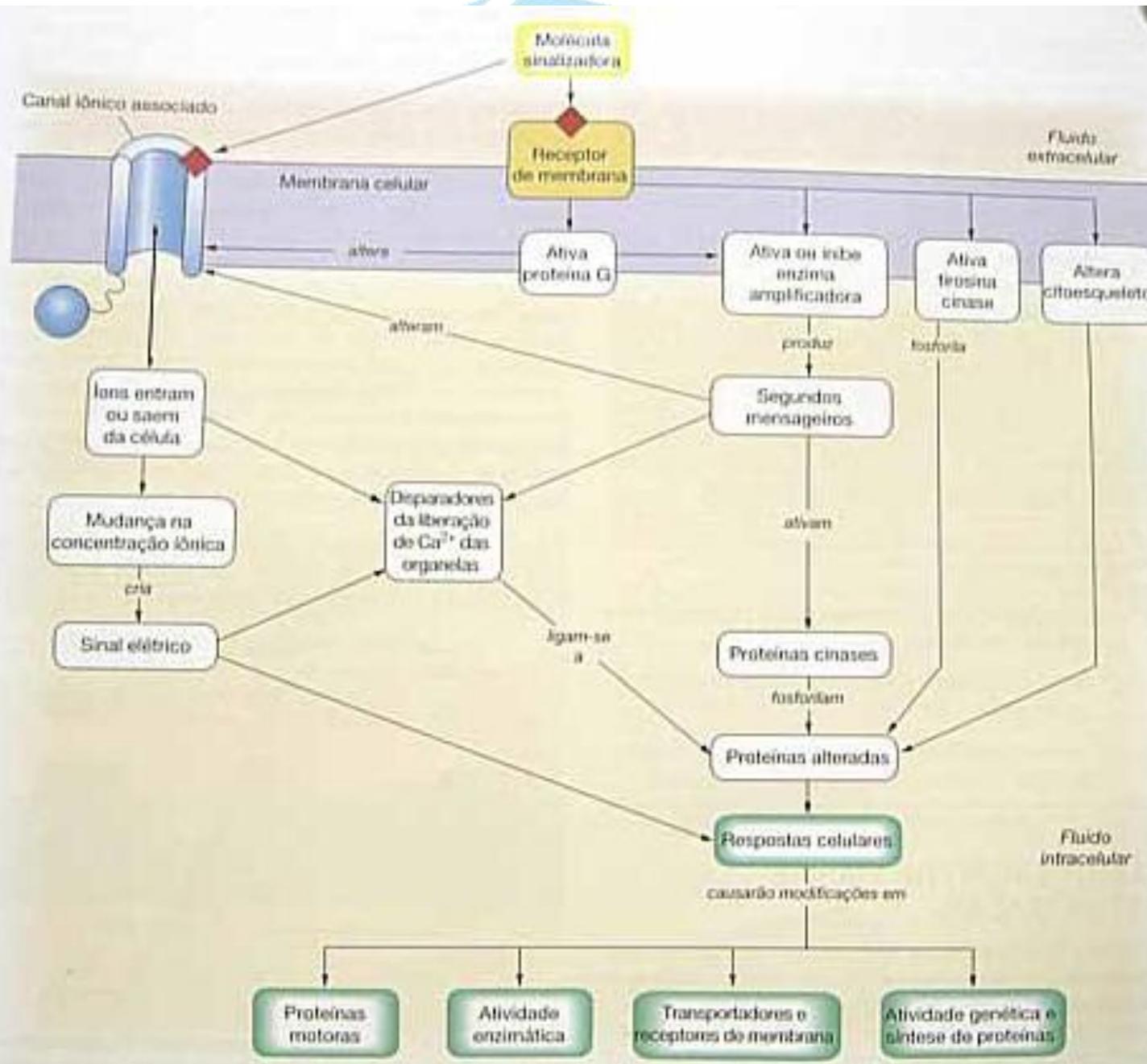
Amplificação do sinal

Sistema de Fosfolipase-C



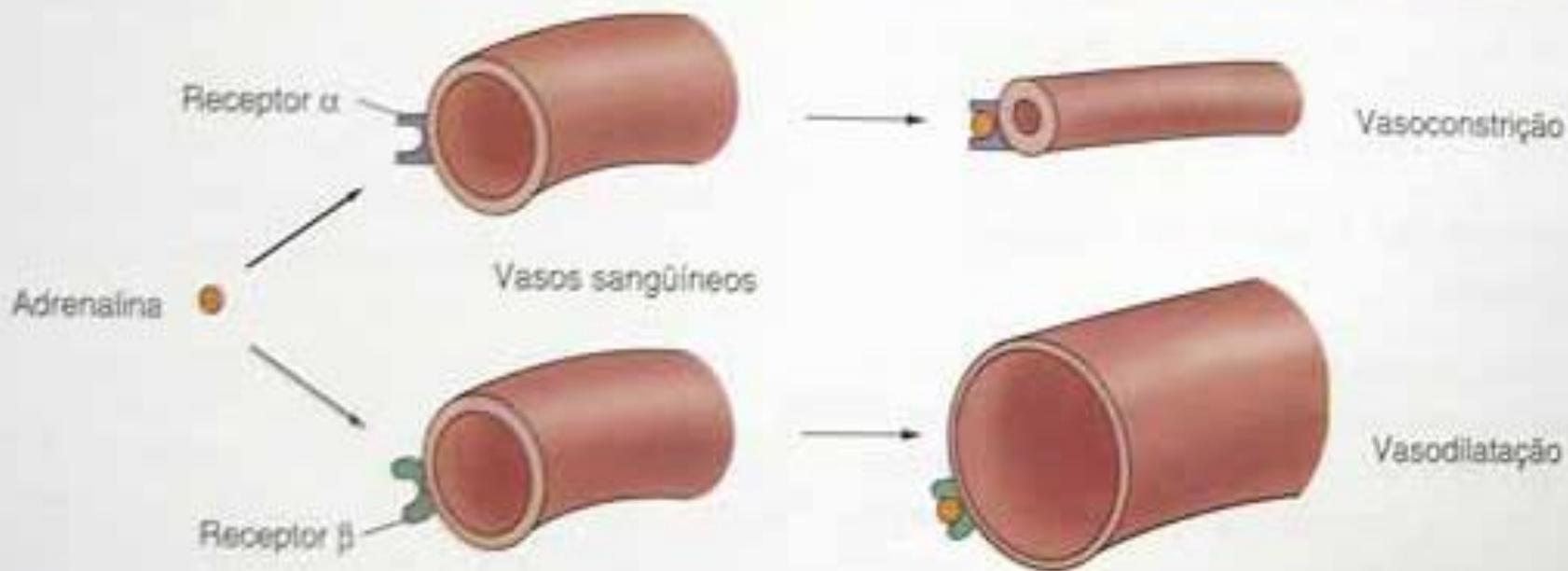


Cálcio como mensageiro



■ Figura 6-13 Resumo dos sistemas de transdução de sinais

Ação de recetores



■ **Figura 6-15** A resposta do alvo depende do receptor do alvo. A resposta de uma célula depende do receptor. A adrenalina pode dilatar ou contrair os vasos sangüíneos, dependendo do tipo de receptor que é encontrado no vaso.

metade da bicamada.

