

8. Alosterismo, sítio ortostérico, sítio alostérico, modulador alosterico e ligante bitópico

François Noël - Matéria publicada na Newsletter da SBFTE, em Julho 2016

O termo “alostérico” foi inicialmente lançado por Monod e Jacob em 1962 para descrever o fenômeno de interação entre dois sítios topograficamente distintos de uma mesma enzima, através da transmissão de modificação conformacional. Em 1980, De Lean, Stadel e Lefkowitz aplicaram este conceito de interação alostérica para explicar a transdução de sinal no caso dos receptores metabotrópicos, dentro do chamado “Modelo de complexo ternário” (agonista-receptor-proteína G).

Atualmente, o alosterismo se tornou foco de muitos estudos farmacológicos, na academia e nas empresas farmacêuticas, por causa do grande potencial em se desenvolver fármacos mais seletivos e/ou mais seguros. De fato, haveria mais chance de se conseguir compostos seletivos atuando em sítios alostéricos do que em sítios ortostéricos, cujas estruturas são geralmente muito conservadas entre diferentes subtipos de um mesmo receptor, como já bem ilustrado no caso dos receptores muscarínicos. Nota-se que o maravinoc foi o primeiro fármaco alostérico aprovado para uso clínico sendo um modulador alostérico neutro, “antagonista”, do receptor CCR5 para quimiocinas. Por outro lado, um perfil mais seguro poderia decorrer do fato de um modulador alostérico ter um efeito mais fisiológico (por manter o padrão temporal e espacial associado à liberação do neurotransmissor) e limitado a um determinado nível, independentemente do aumento da dose (Efeito de teto).

Em função do exposto, nos pareceu oportuno lembrar algumas definições relacionadas a este tema tão importante que mereceu uma recomendação da IUPHAR quanto a sua nomenclatura (Christopoulos et al., 2014). Outra motivação para esta escolha baseia-se no papel importante do Arthur Christopoulos neste artigo da IUPHAR e na pesquisa por novos fármacos atuando alostericamente, já que ele será um dos três conferencistas de destaque do nosso próximo congresso da SBFTE celebrando os 50 anos da nossa Sociedade.

Definições:

Sítio ortostérico: o sítio de ligação, no receptor, que é reconhecido pelo agonista endógeno deste receptor.

Sítio alostérico: um sítio de ligação, no receptor, que não tem sobreposição, é espacialmente distinta, mas conformacionalmente ligado ao sítio ortostérico.

Modulador alostérico: um ligante que modifica a ação de um agonista ortostérico, um ativador endógena ou um antagonista, ao se ligar a um sítio alostérico no receptor. Um modulador alostérico positivo aumenta a ação (afinidade e/ou eficácia) de um agonista, ativador ou antagonista ortostérico. Um modulador alostérico negativo diminui a ação (afinidade e/ou eficácia) de um agonista, ativador ou antagonista ortostérico.

Ligante bitópico: uma molécula híbrida que, concomitantemente, ocupe um sítio ortostérico e um sítio alostérico num receptor através de dois grupamentos farmacofóricos (um tendo o papel de um ligante ortostérico e o outro de um ligante alostérico).

Referências

Christopoulos A, Changeux J-P, Catterall WA, Fabbro D, Burris TP, Cidlowski JA, Olsen RW, Peters JA, Neubig RR, Pin J-P, Sexton PM, Kenakin TP, Ehlert FJ, Spedding M, Langmead CJ. (2014) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XC. Multisite Pharmacology: Recommendations for the Nomenclature of Receptor Allosterism and Allosteric Ligands. *Pharmacol. Rev.* 66:918-947.

Kenakin T. (2014) A Pharmacology primer. Techniques for more effective and strategic drug discovery. 4ª edição, Elsevier.

Wooten D, Christopoulos A, Sexton PM. (2013) Emerging paradigms in GPCR allostery: implications for drug Discovery". *Nature Rev. Drug Discov.* 12:630-641.