

# RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

## Mecanismos gerais de ação de fármacos



**Prof. Dr. André Mueller**  
UFMT, Campus de Sinop  
2021

Apoio:  
Universidade Federal de Mato Grosso



➤ Objetivo: como fármacos alteram processos biológicos – aspectos gerais e moleculares

➤ **Os fármacos em geral atuam por:**

✓ Sua propriedade ácida ou básica (ex.: antiácidos)

✓ Sua propriedade osmótica (ex.: manitol)

✓ Sua propriedade quelante (ex.: EDTA)

✓ **Ou por interagirem com componentes celulares específicos**

## Transportadores

Ex.: antidepressivos

## Enzimas

Ex: anticolinesterásicos, IECAs

## Alvos

## Canais iônicos

Ex: Anestésicos locais

## RECEPTORES



# Receptores Farmacológicos

- Componente macromolecular do tecido corpóreo com o qual um fármaco interage para iniciar eventos bioquímicos e que levam aos efeitos observados do fármaco.
- A função de tais receptores consiste em ligar o ligante apropriado e, em resposta, propagar seu sinal regulatório na célula-alvo.

4 grandes famílias

1. Receptores acoplados à proteína G

2. Canais iônicos regulados por ligantes

3. Receptores com atividade enzimática

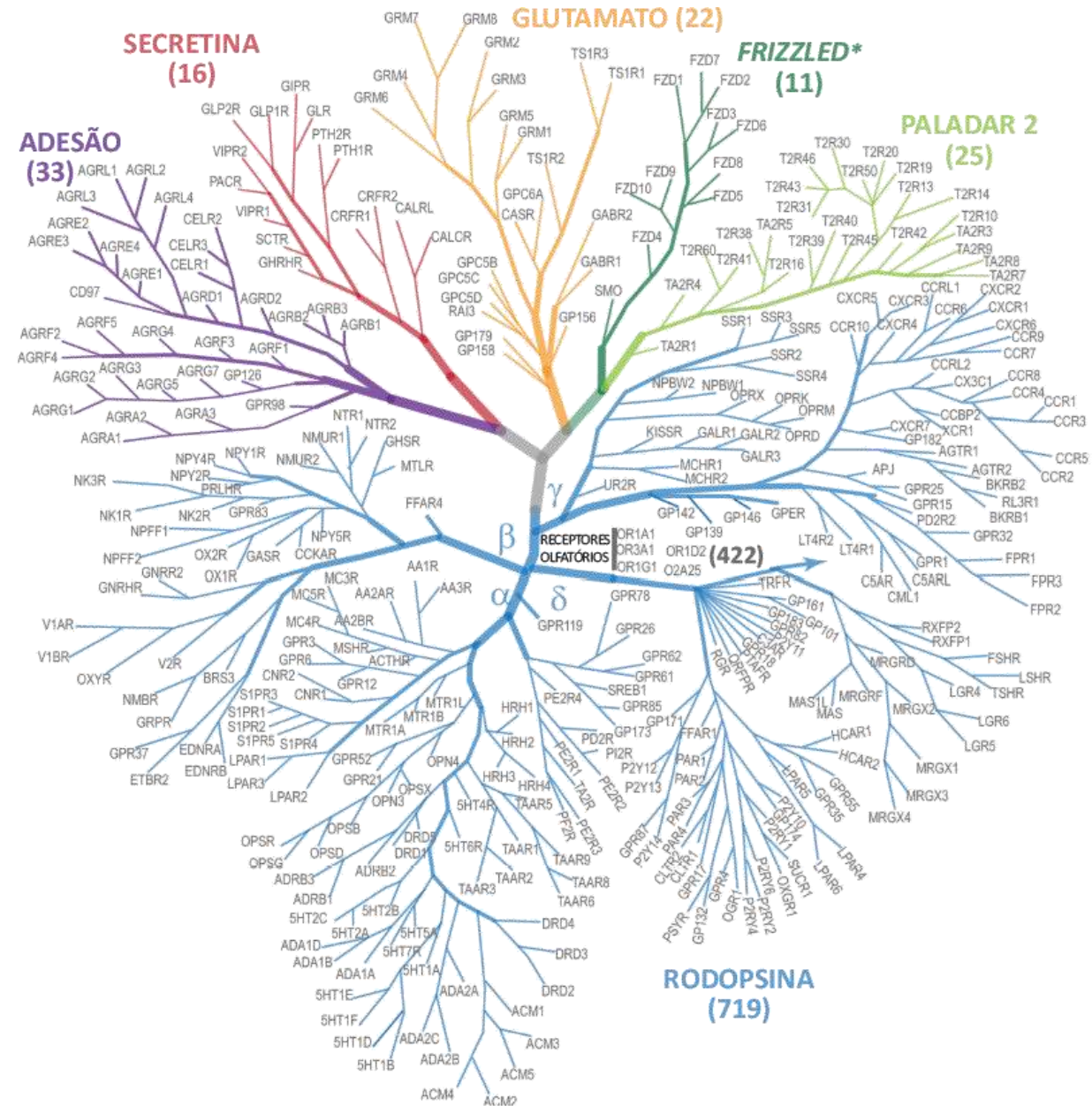
4. Receptores que regulam a transcrição

# 1. Receptores acoplados à Proteína G

➤ GPCR (*G-protein-coupled receptors*)

- Também chamados de 7-TM
- ✓ Receptores metabotrópicos
- ✓ Maior família
- ✓ Encontrados em todos eucariotos
- ✓ Local de ação de quase metade dos fármacos conhecidos
- ✓ muscarínicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, opioides, canabinoides (anandamida), olfatórios. Receptores da(o) angiotensina, endotelina, paladar...

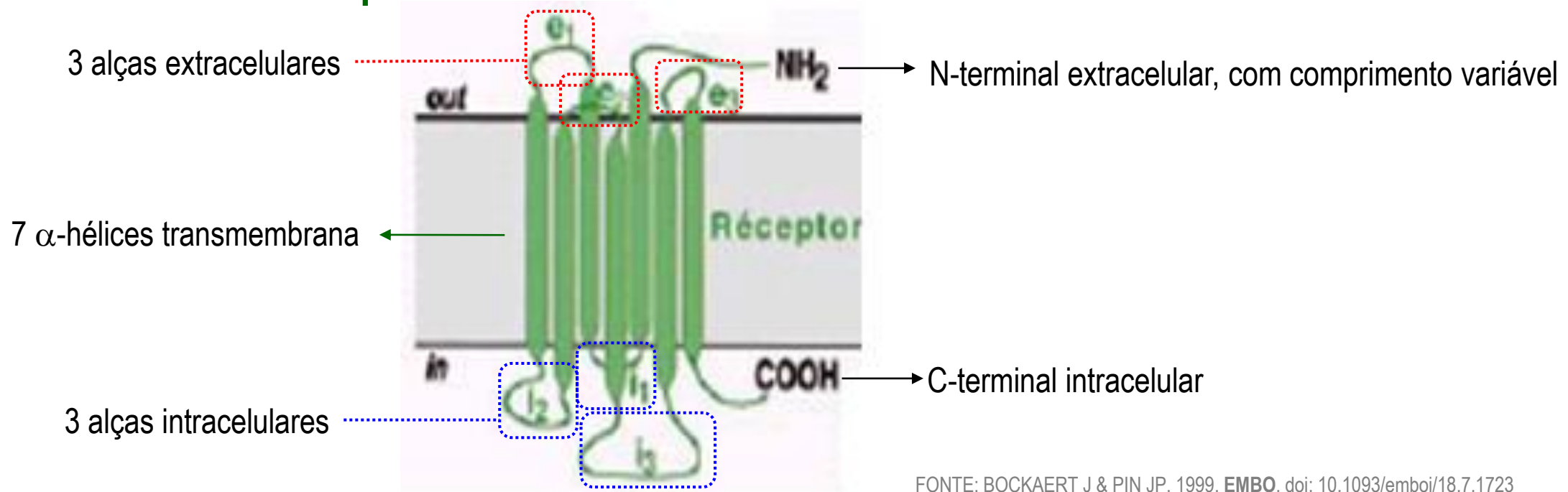
Transmitem informação para a célula, ligando-se à proteínas (proteína G) ligadas na membrana que, após ativadas pelo complexo agonista-receptor, disparam processos bioquímicos celulares.



FONTE: BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. Fig. 3-9.

## GPCR

### ➤ Estrutura do receptor:

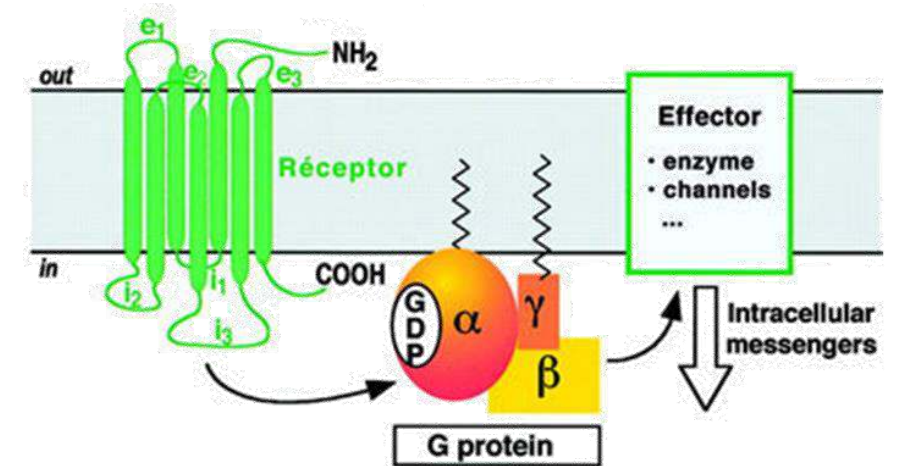
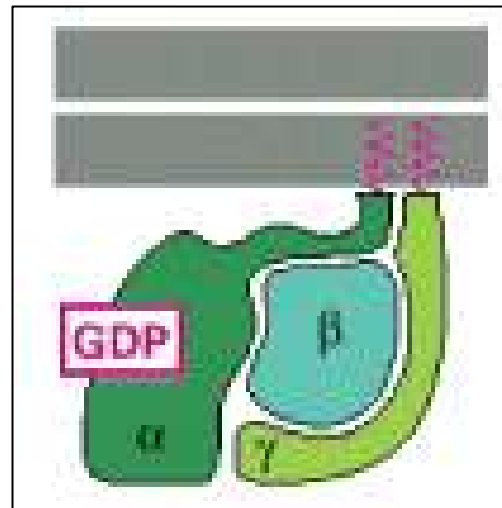


FONTE: BOCKAERT J & PIN JP, 1999. EMBO. doi: 10.1093/emboj/18.7.1723

### ➤ Proteínas G

- ✓ Moléculas heterotriméricas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )
- ✓ Ligam-se a guanosina – GDP e GTP
- ✓ Classificação conforme  $\alpha$ :

Principais:  $G_{q/11}$ ,  $G_s$ ,  $G_i$



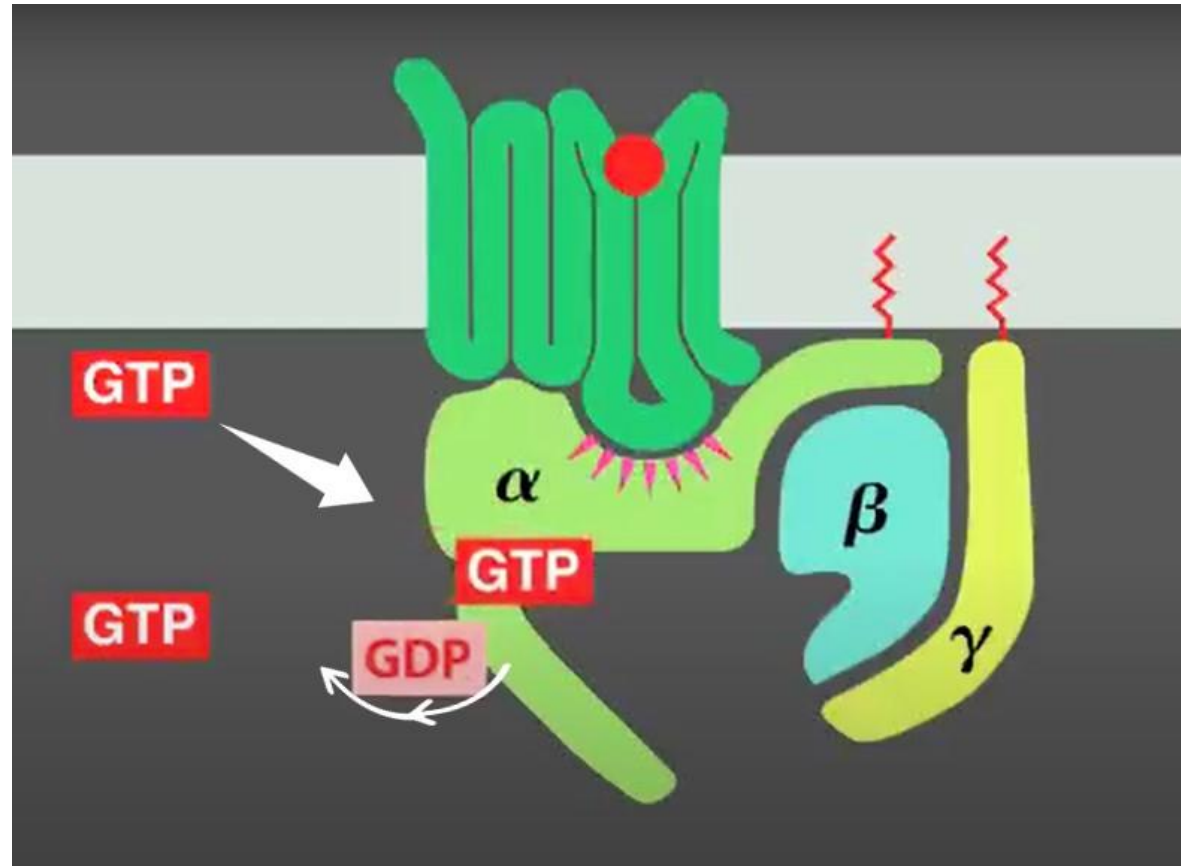
FONTE: BOCKAERT J & PIN JP, 1999. EMBO. doi: 10.1093/emboj/18.7.1723

## ✓ Proteína G e sua função

### ✓ Ativação

✓ Todo o mecanismo resulta em AMPLIFICAÇÃO

- $G_q \rightarrow$  ativa a fosfolipase C- $\beta$
- $G_s \rightarrow$  ativa a adenilato ciclase
- $G_i \rightarrow$  inibe a adenilato ciclase



PrntScreen do vídeo disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=2XO4banjmeA>

ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell.**



# GPCR

## ➤ Alvos das Proteína G

## ➤ Fosfolipase C / IP<sub>3</sub>

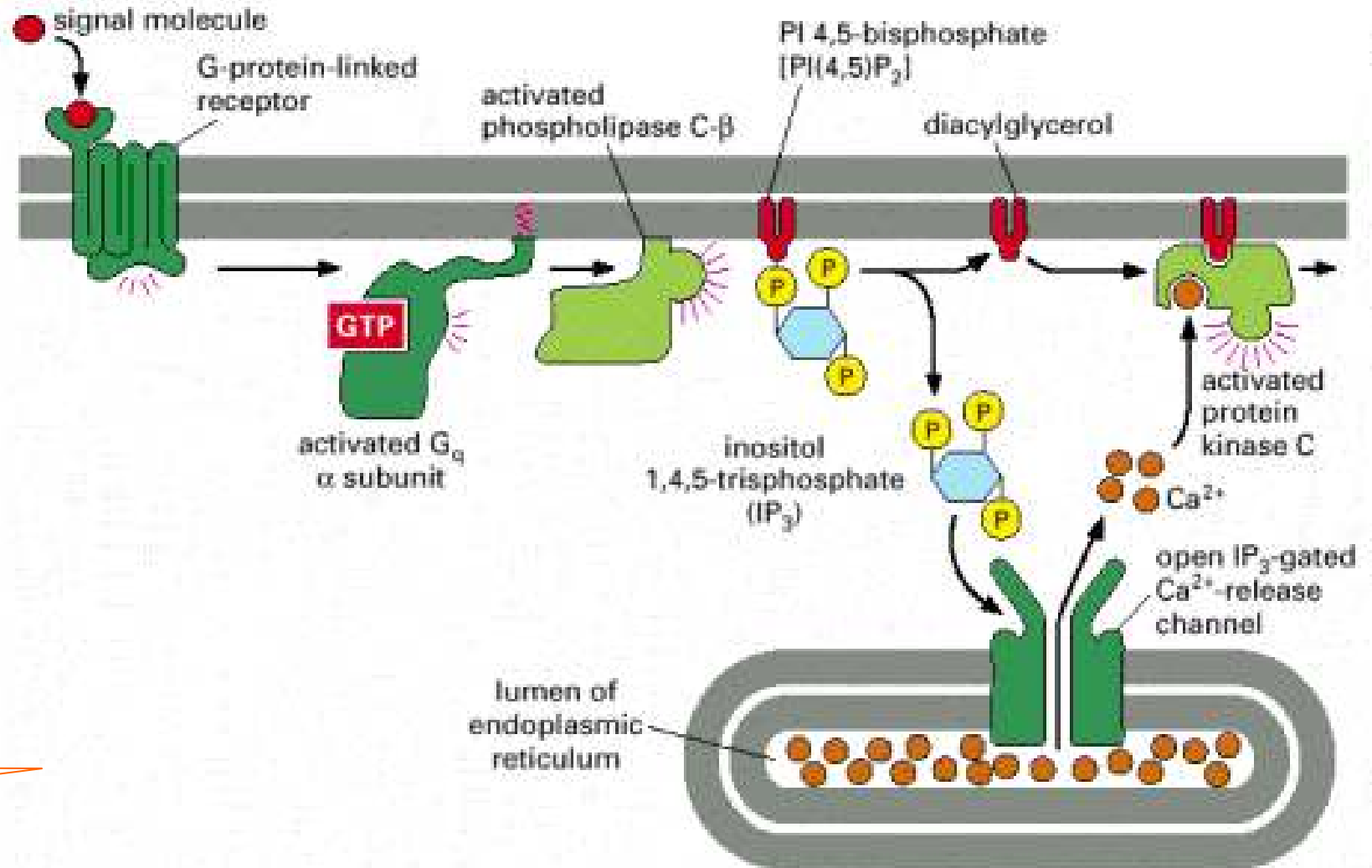
Ca<sup>2+</sup>

+

Diacilglicerol  
(DAG)

Proteinoquinase C

MAPK



FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

Ver vídeo em: <https://www.youtube.com/watch?v=2XO4banjmeA>



# GPCR

## ➤ Alvos das Proteína G

### ➤ Adenilato Ciclase / cAMP

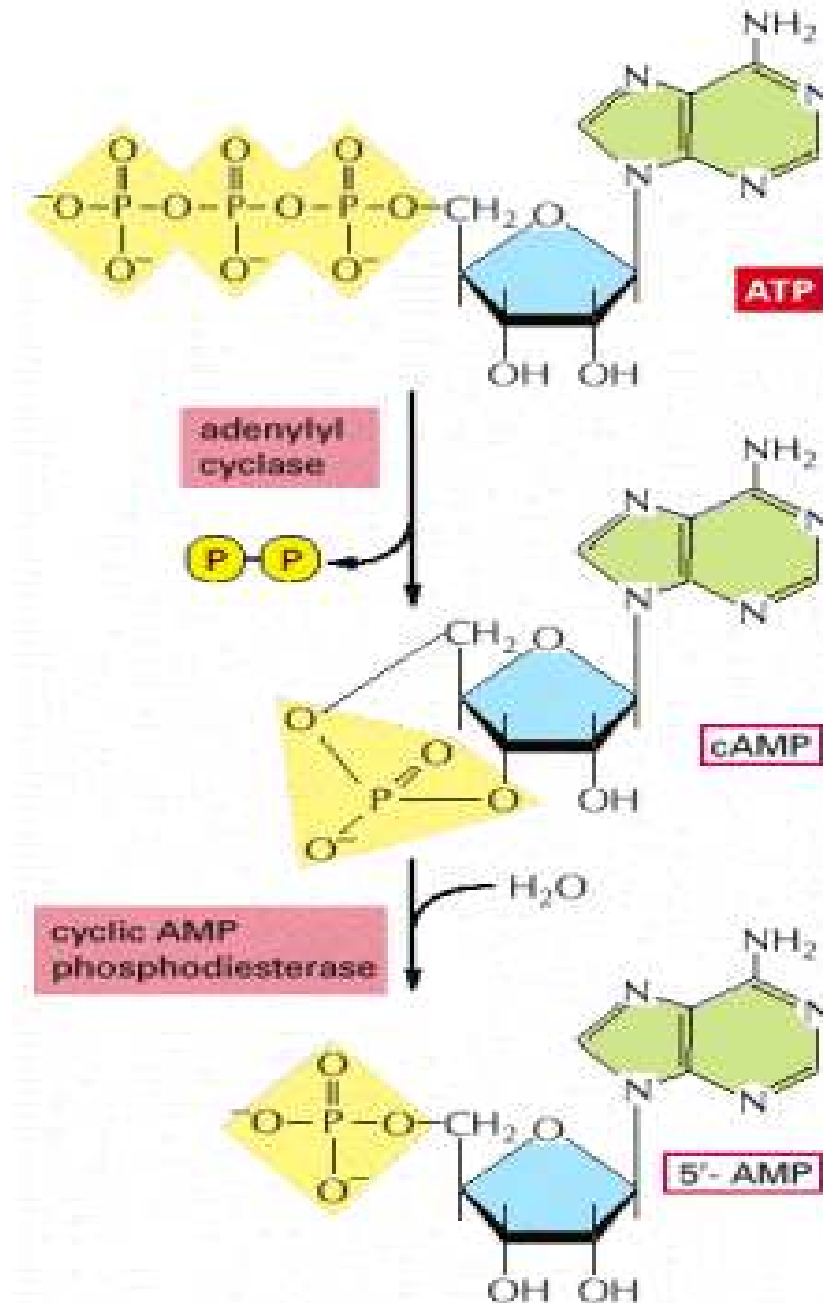
✓  $G_s$  ou  $G_i$

Adenilato ciclase

cAMP

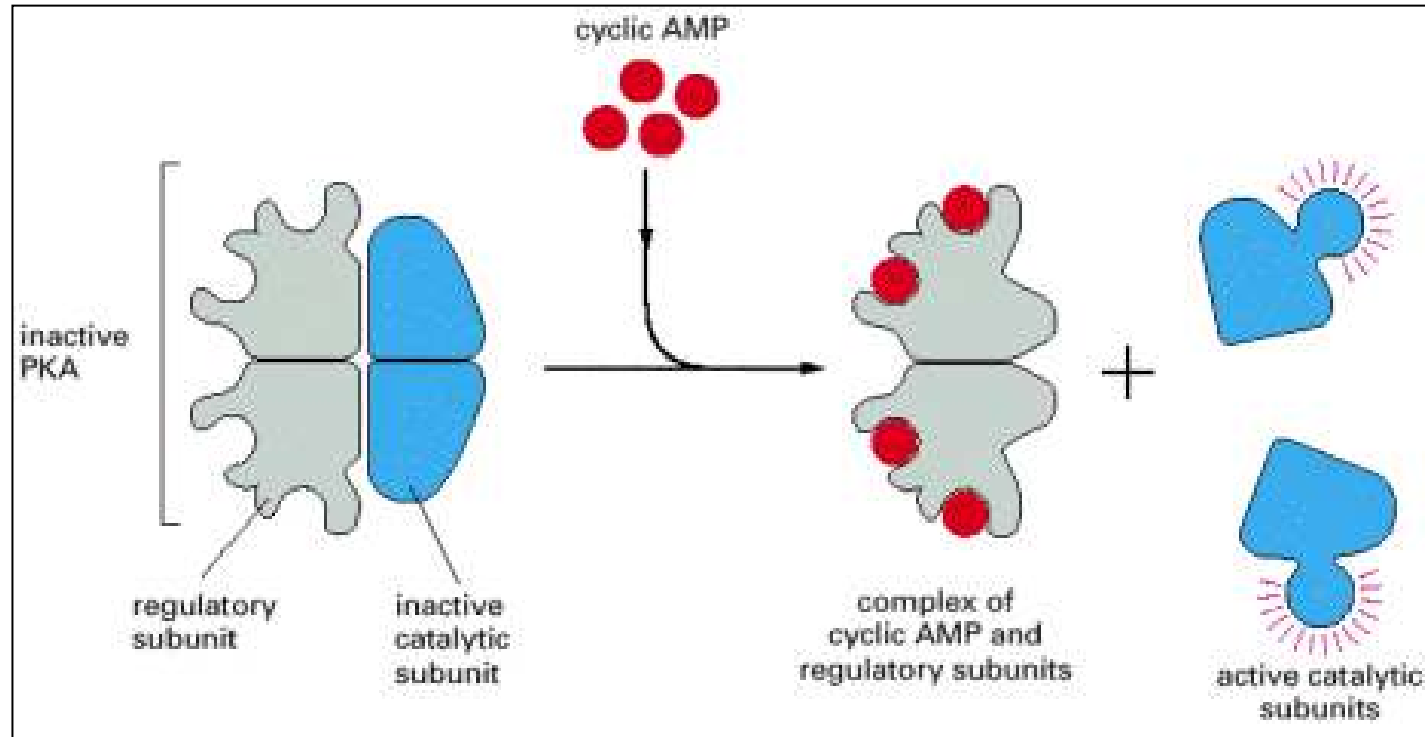
✓ Funções do cAMP:

- Metabolismo energético
- Divisão e diferenciação celular
- Proteínas contráteis no músculo liso



FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

✓ Os efeitos variados do cAMP são produzidos através da ativação de *proteinoquinas* dependentes de cAMP → PKA



FONTE: ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

➤  $G_s$  como alvos de toxinas:

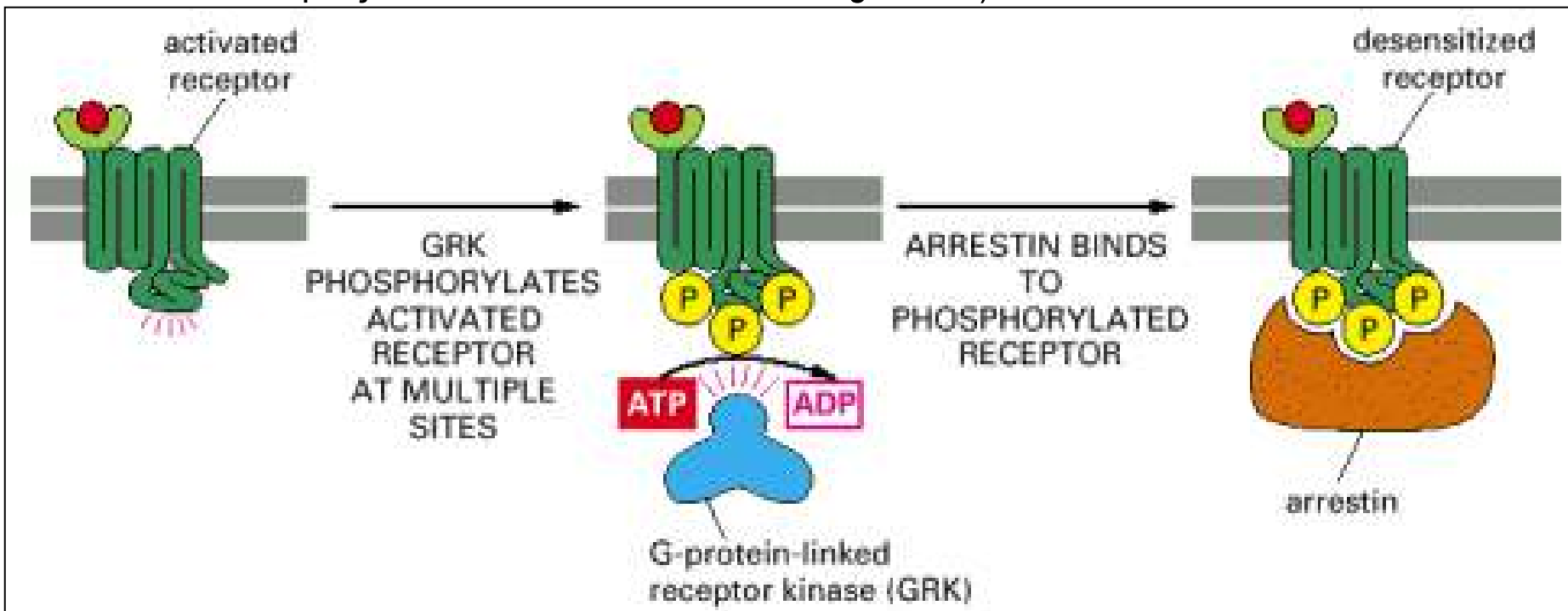
✓ Toxina da cólera:

- Alteração da subunidade  $G_s$

- Ativação persistente da adenilato ciclase

## ➤ Dessensibilização

➤ Estímulos contínuos no receptor por meio de agonistas geralmente resulta em um estado de dessensibilização (termos relacionados: adaptação, refratariedade ou *downregulation*).



FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

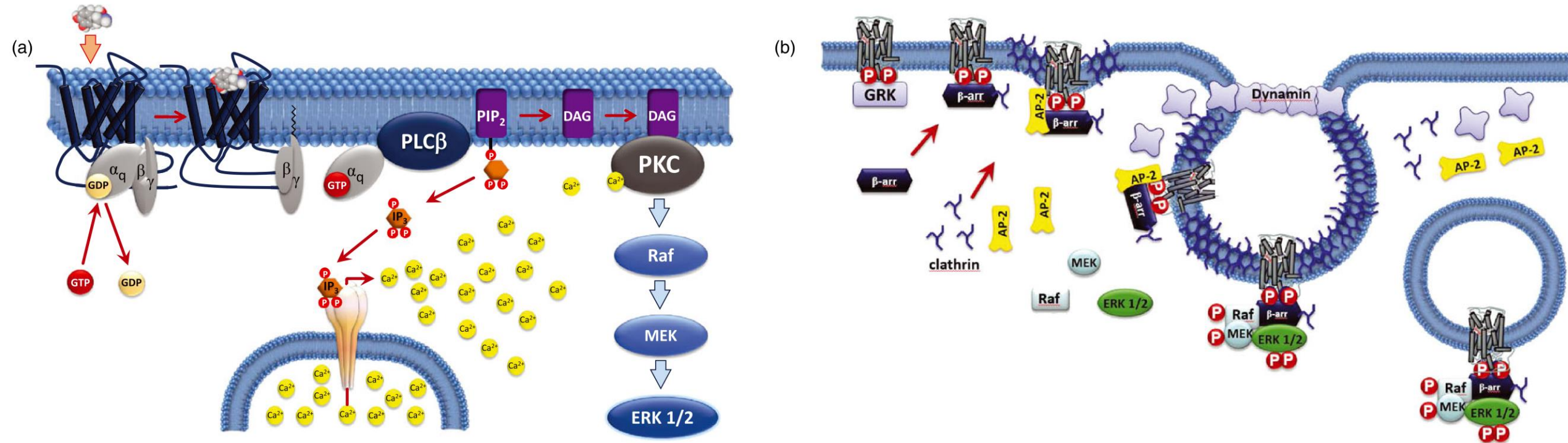
**3 mecanismos:** a) Inativação do receptor (previne a interação com a Proteína G);

b) internalização do receptor;

c) endocitose e “destruição” → *downregulation*.

## Para leitura complementar:

(a) Representação esquemática da sinalização canônica dependente da proteína  $G_q$  e (b) da sinalização desencadeada pela fosforilação do receptor e interação com  $\beta$ -arrestina, que também está envolvida na internalização do receptor.



FONTE: AKINAGA, J, GARCÍA-SÁINZ, JA, S. PUPO, A. Updates in the function and regulation of  $\alpha 1$ -adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 2019; 176: 2343– 2357. <https://doi.org/10.1111/bph.14617>.

## 2. Canais iônicos regulados por ligante

### ➤ Receptores ionotrópicos

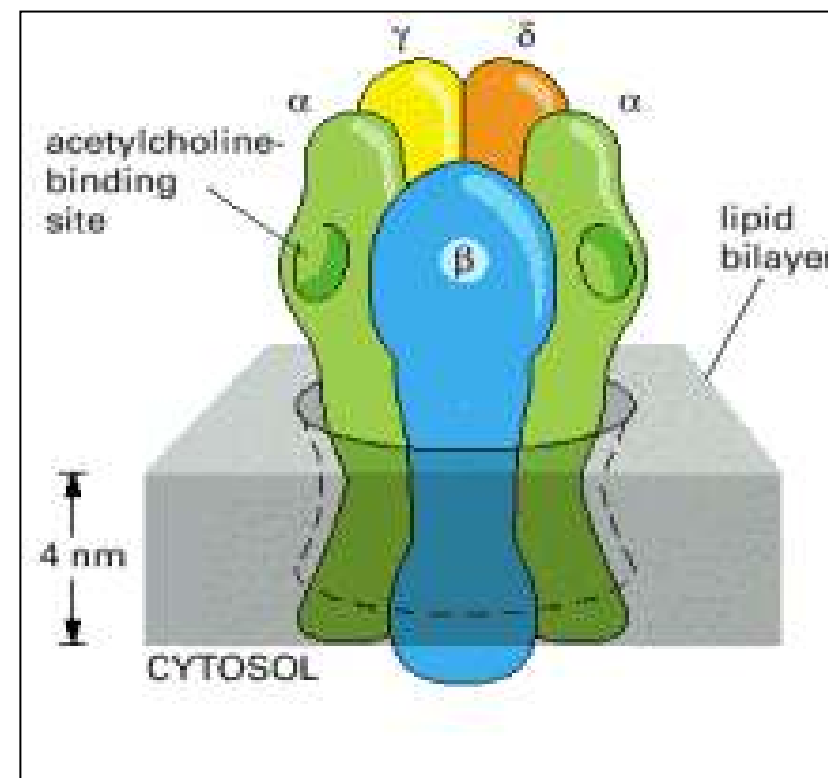
### ➤ Importantes alvos para ação de fármacos

- Permitem a passagem de íons do espaço extracelular para o citosol

✓ Ex: receptores nicotínicos, GABA<sub>A</sub>, glutamato, glicina

### ➤ ESTRUTURA:

- Receptor nicotínico da acetilcolina (ACh)
- Pentâmero
- Subunidades  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$
- 2 sítios de ligação ( $\alpha$ )

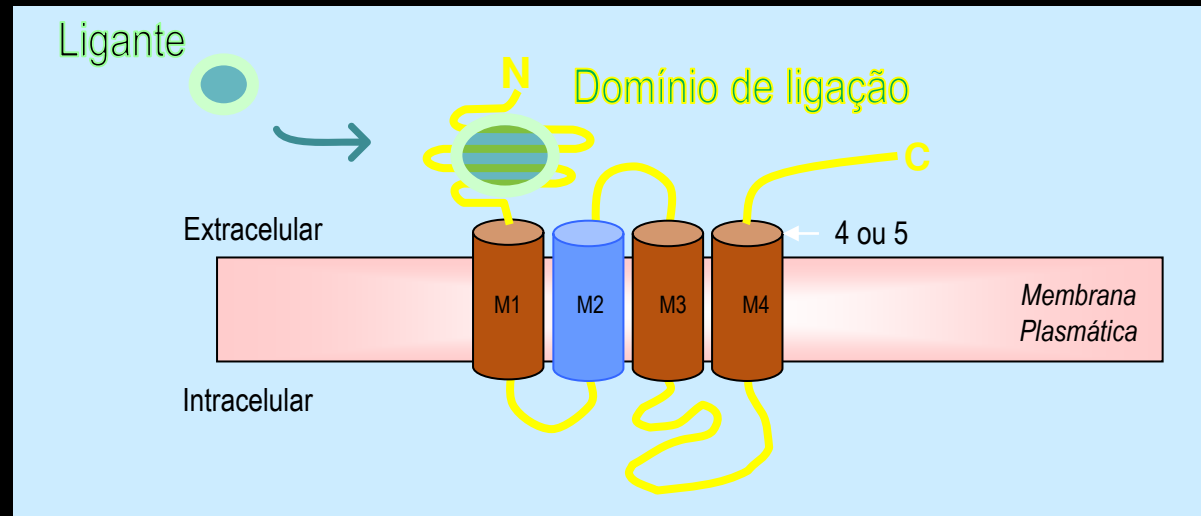


FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

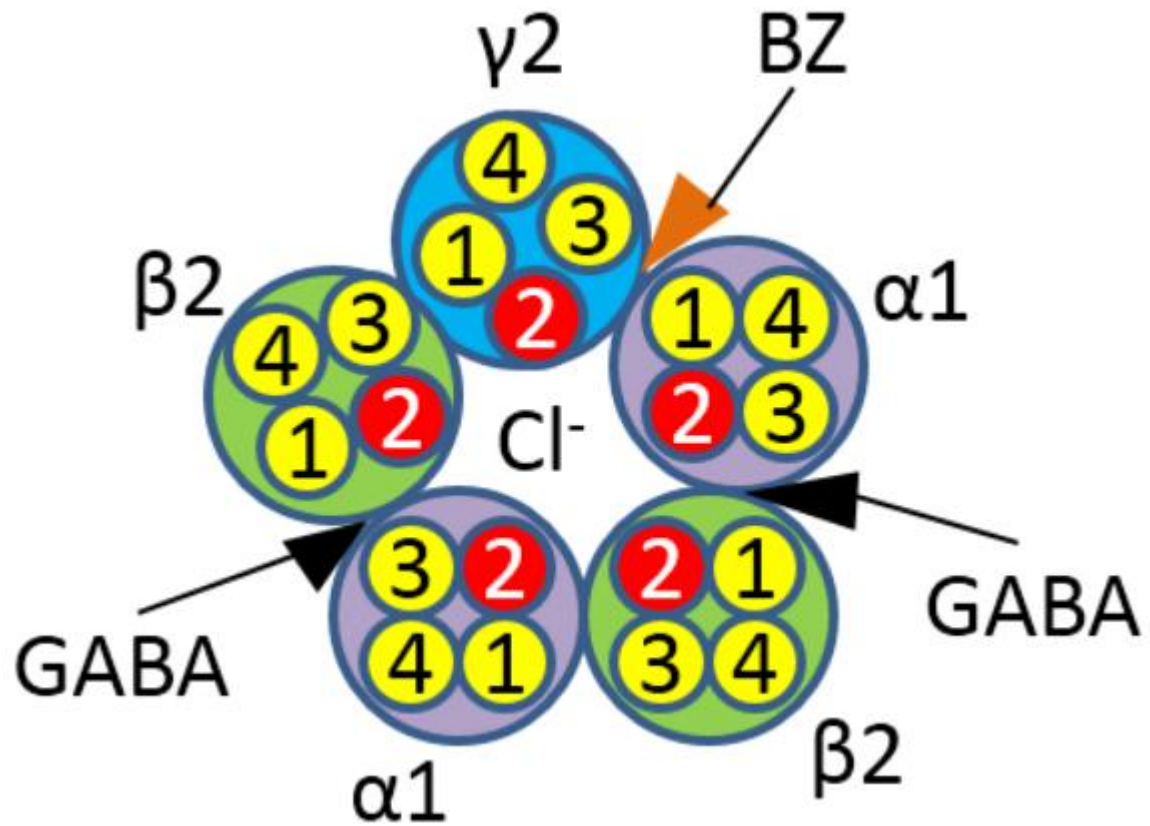
## 2. Canais iônicos regulados por ligante

### ➤ ESTRUTURA:

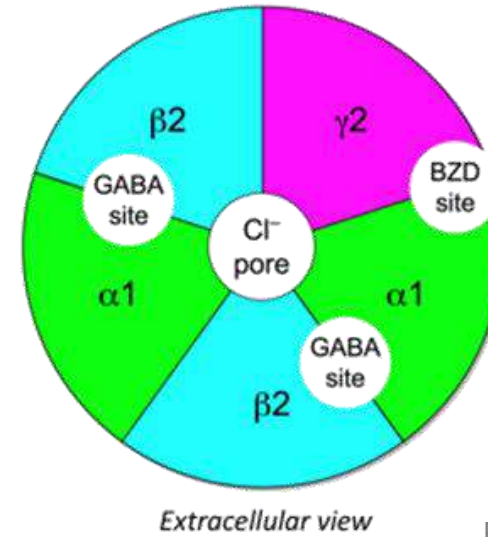
- Região N-terminal (longa, ~ 210 aa) e C-terminal (curta) → extracelular
- 4 domínios transmembranas ( $\alpha$ -hélices)
- M1, M2, M3 e M4
  - ↪ Perímetro interno do canal



➤ Estrutura: **GABA<sub>A</sub>**



FONTE: <https://aopwiki.org/wiki/index.php/Event:667>



Extracellular view

FONTE: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/lib/exe/fetch.php/gaba-a.png>



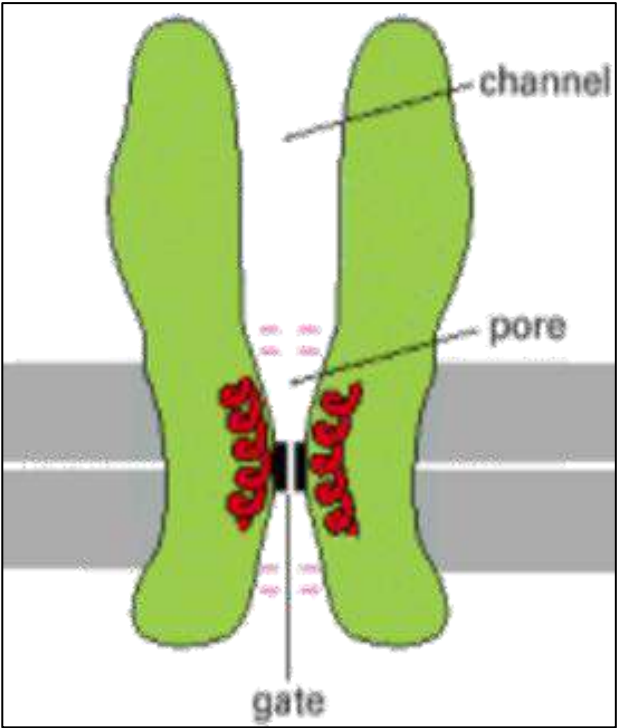
➤ **Estrutura do poro / Mecanismo de comporta:**

- ✓ 5 hélices M2 → anguladas
- ✓ Aminoácidos negativos\* no receptor nicotínico
- ✓ Ligação da acetilcolina (subunidades α)
  - ➔ mudança conformacional
  - ➔ “abertura do portão”

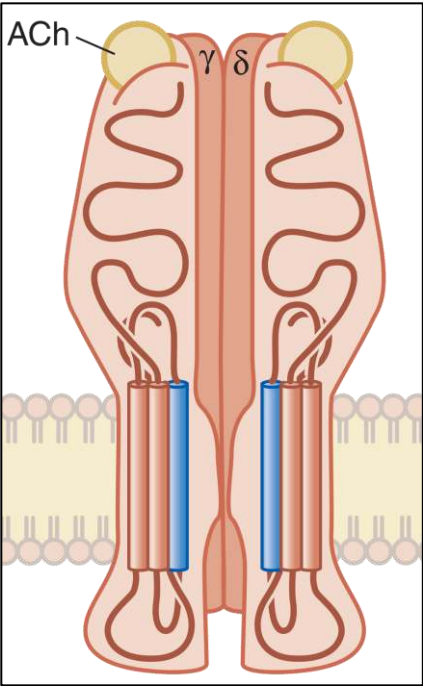
*\*Passagem de íons positivos*

↪ **Na<sup>+</sup>** Ca<sup>2+</sup> → despolarização

Potencial de membrana = -90 mV



FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>



FONTE: BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. Fig. 3-11.

➤ Outros exemplos de “*Canais iônicos operados por ligante*”

- GABA<sub>A</sub>, glicina
- Considerável homologia de sequência com o receptor nicotínico de acetilcolina

➤ Exemplo de fármacos que têm receptores ionotrópicos como alvo

- Barbitúricos  
- Benzodiazepínicos



Ação em GABA<sub>A</sub> → Cl<sup>-</sup>

### 3. Receptores com atividade enzimática

#### ➤ **Tirosinoquinase-like**

➤ Maioria apresenta atividade enzimática:

➤ Receptores catalíticos

#### ✓ **proteinoquinase**

- Insulina
- Fatores de crescimento
- Citocinas

#### ✓ **guanilato ciclase**

- fator natriurético atrial

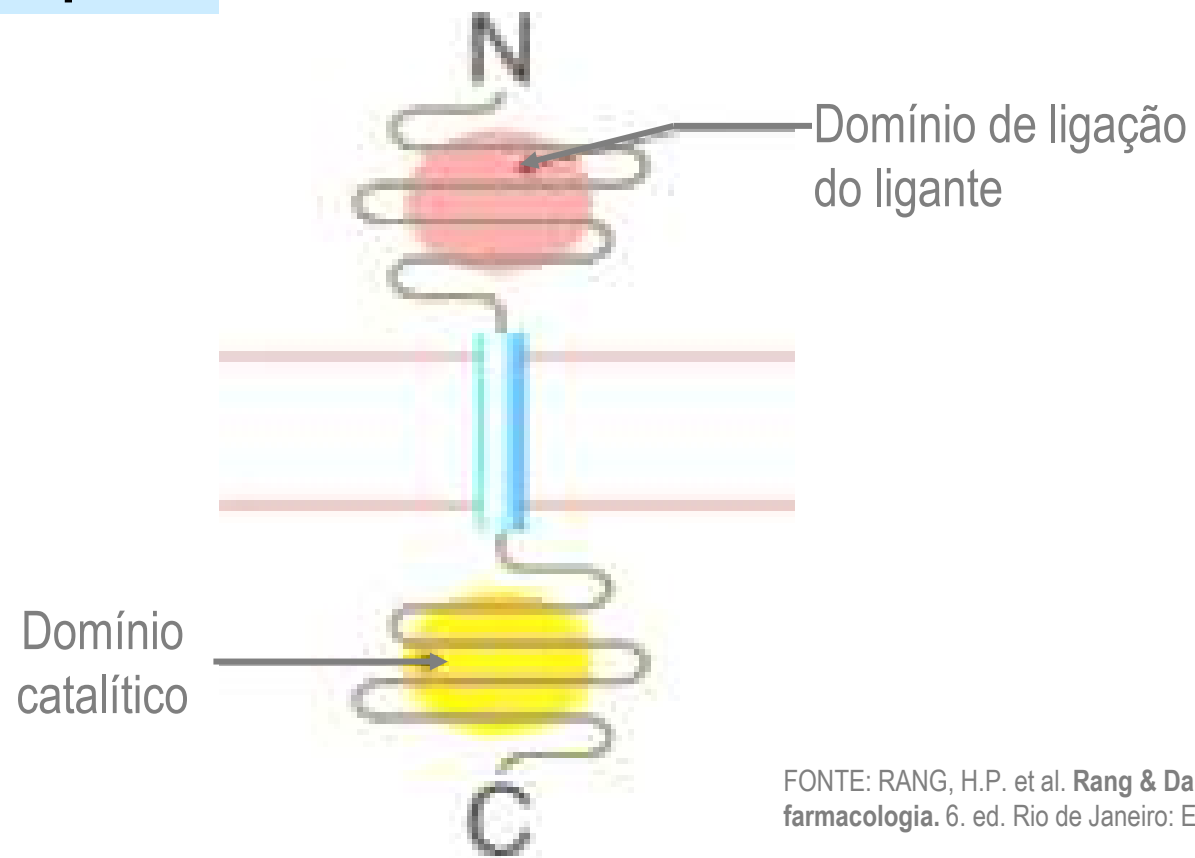
#### Subfamilies

- + Cytokine receptor family <sup>OVERVIEW</sup>
  - GDNF receptor family
  - Immune checkpoint catalytic receptors
  - Integrins
  - Natriuretic peptide receptor family
- Pattern recognition receptors <sup>OVERVIEW</sup>
  - Toll-like receptor family
  - NOD-like receptor family
  - RIG-I-like receptor family
- + Receptor kinases
  - Receptor Guanylyl Cyclase (RGC) family
  - Receptor tyrosine phosphatase (RTP) family
  - Tumour necrosis factor (TNF) receptor family

FONTE: Catalytic receptors. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY  
<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=862>.

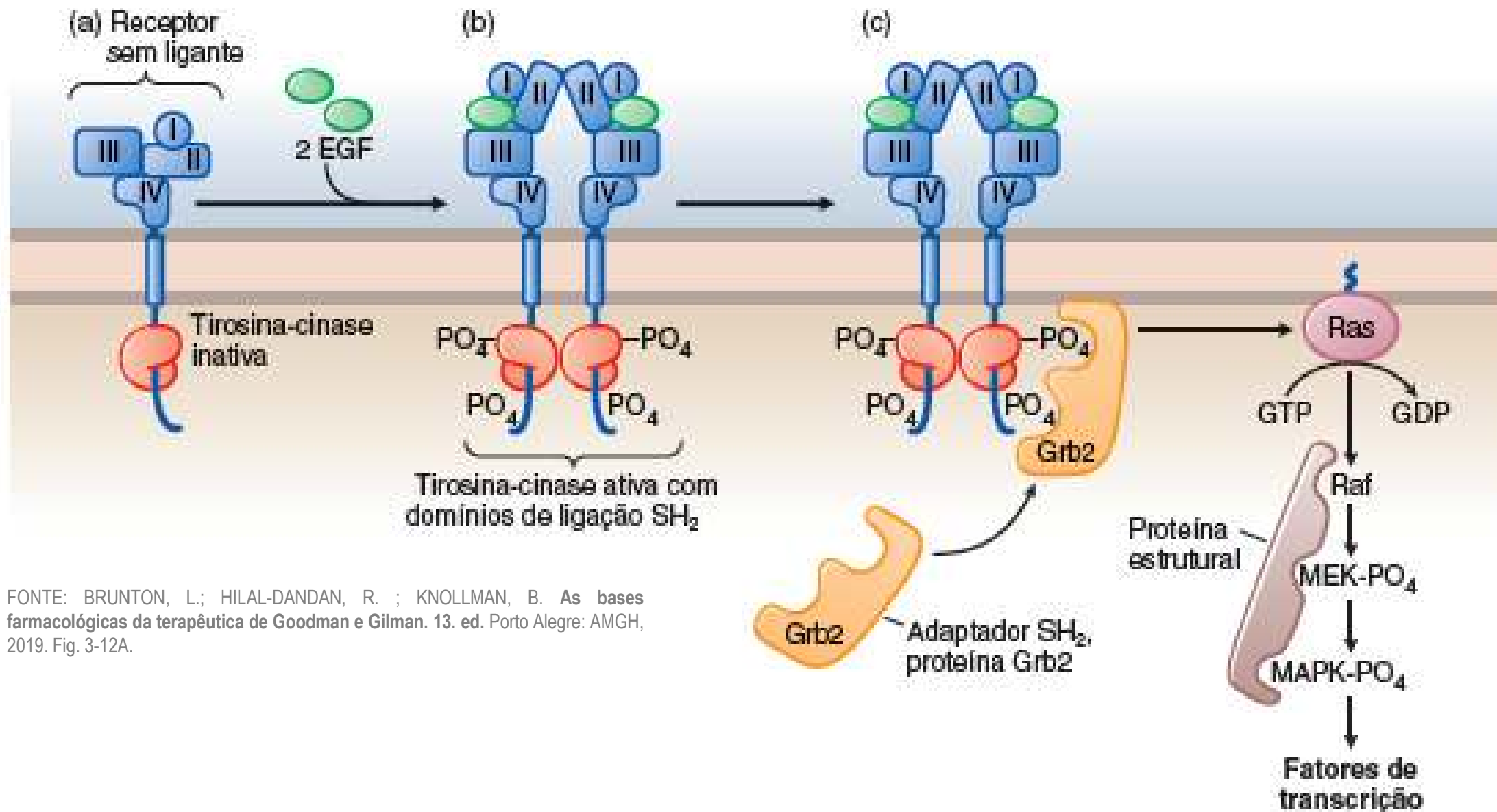
### 3. Receptores com atividade enzimática

#### Estrutura do receptor



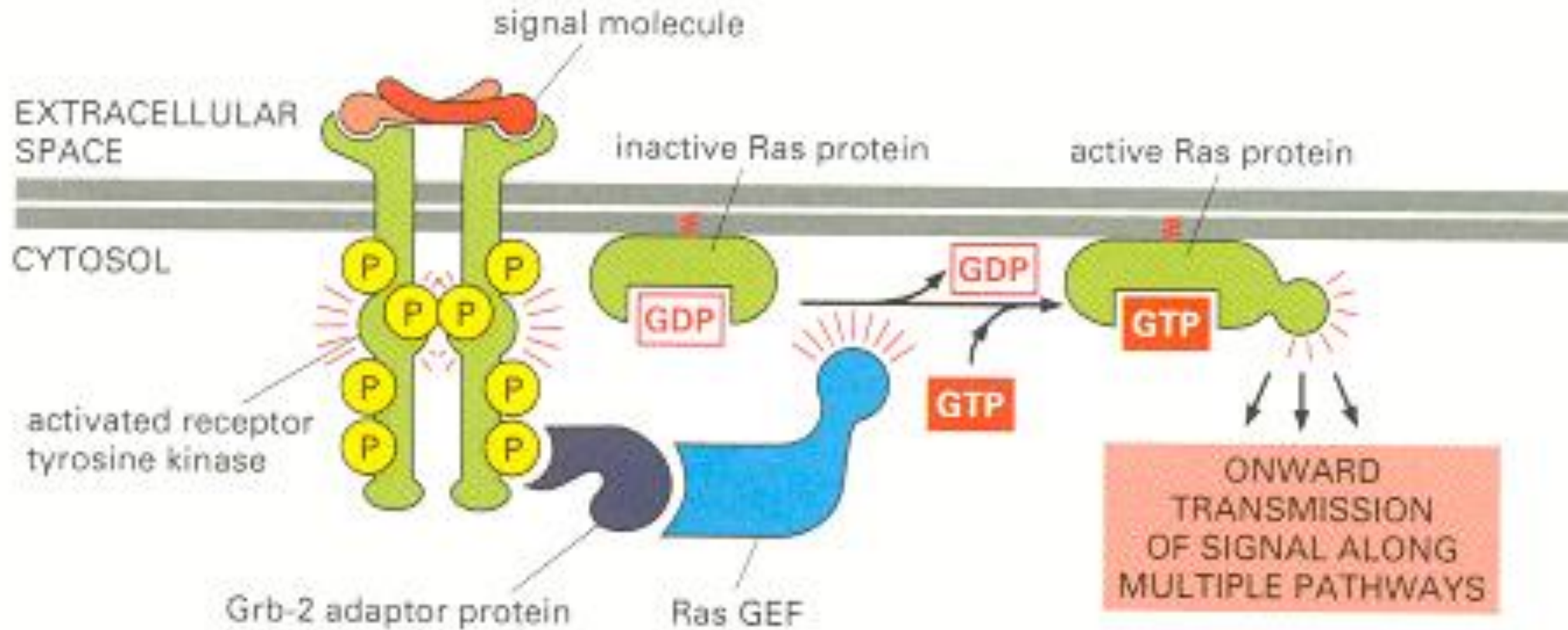
FONTE: RANG, H.P. et al. **Rang & Dale**  
**farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

## ➤ Tirosinoquinase:

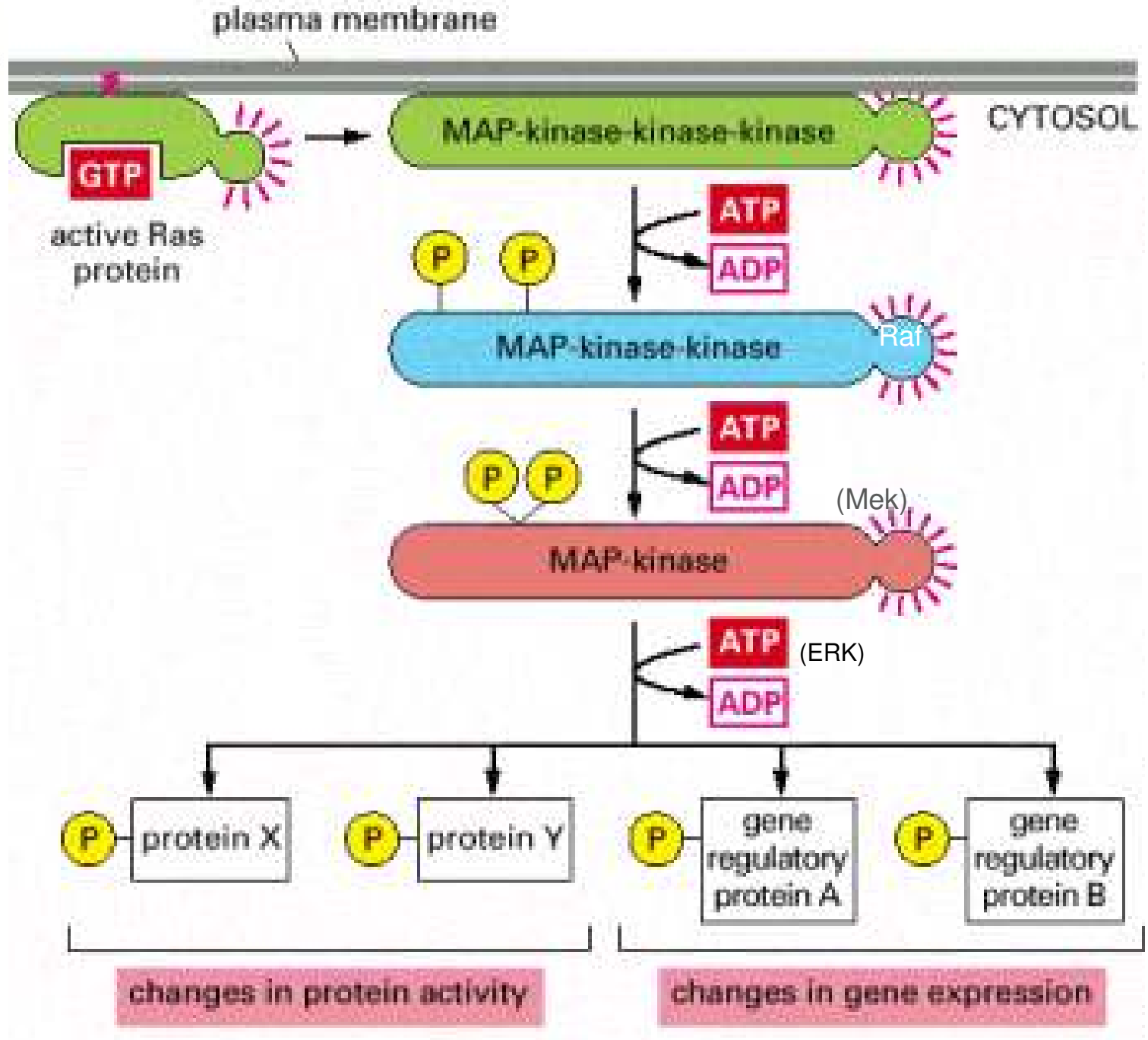
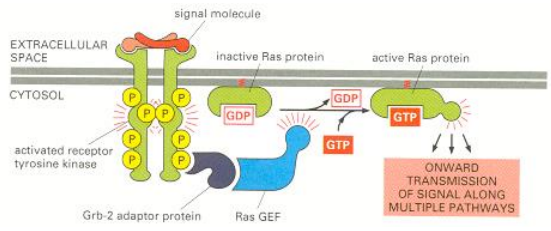


FONTE: BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. Fig. 3-12A.

## ➤ Mecanismos de Fosforilação:

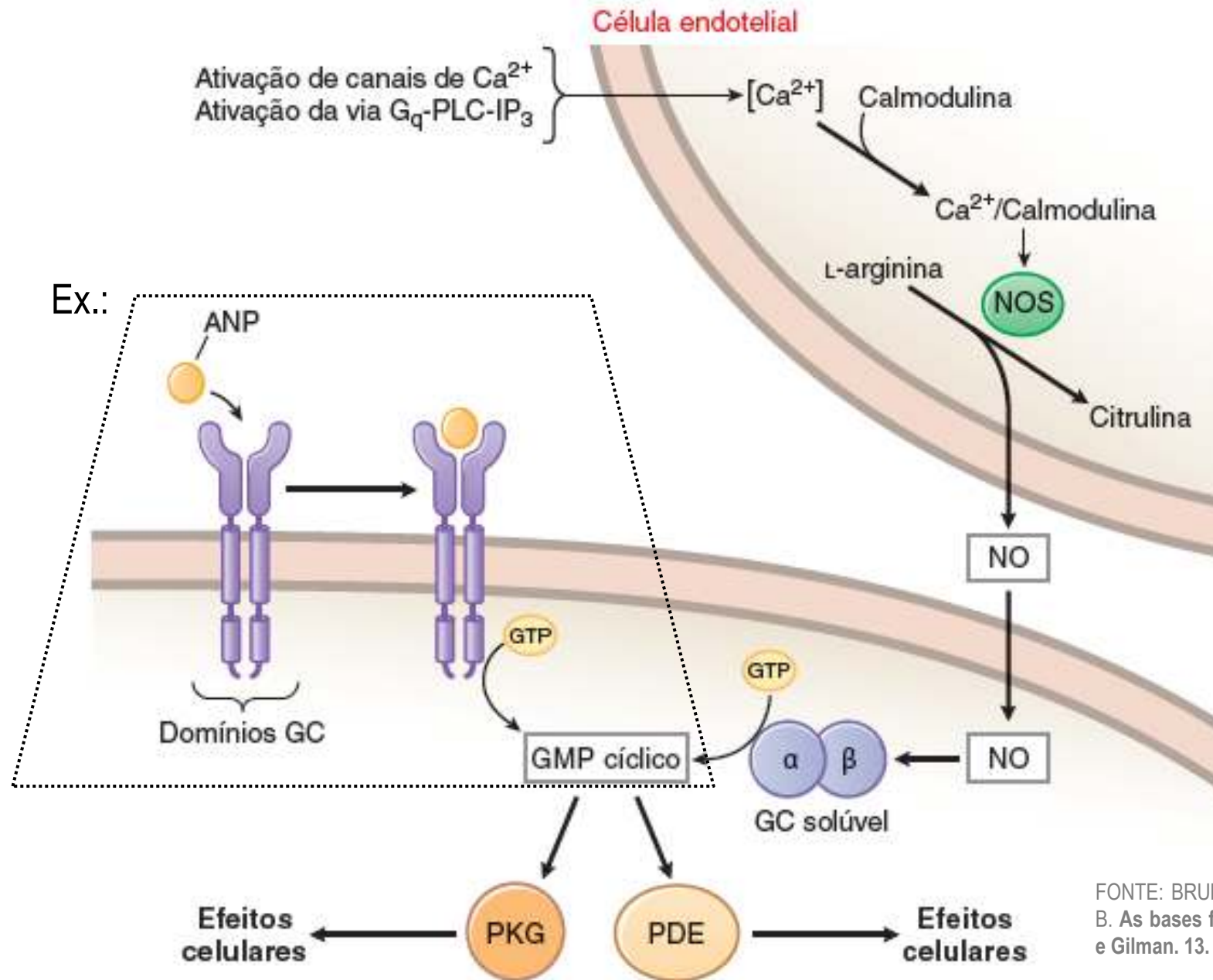


FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>



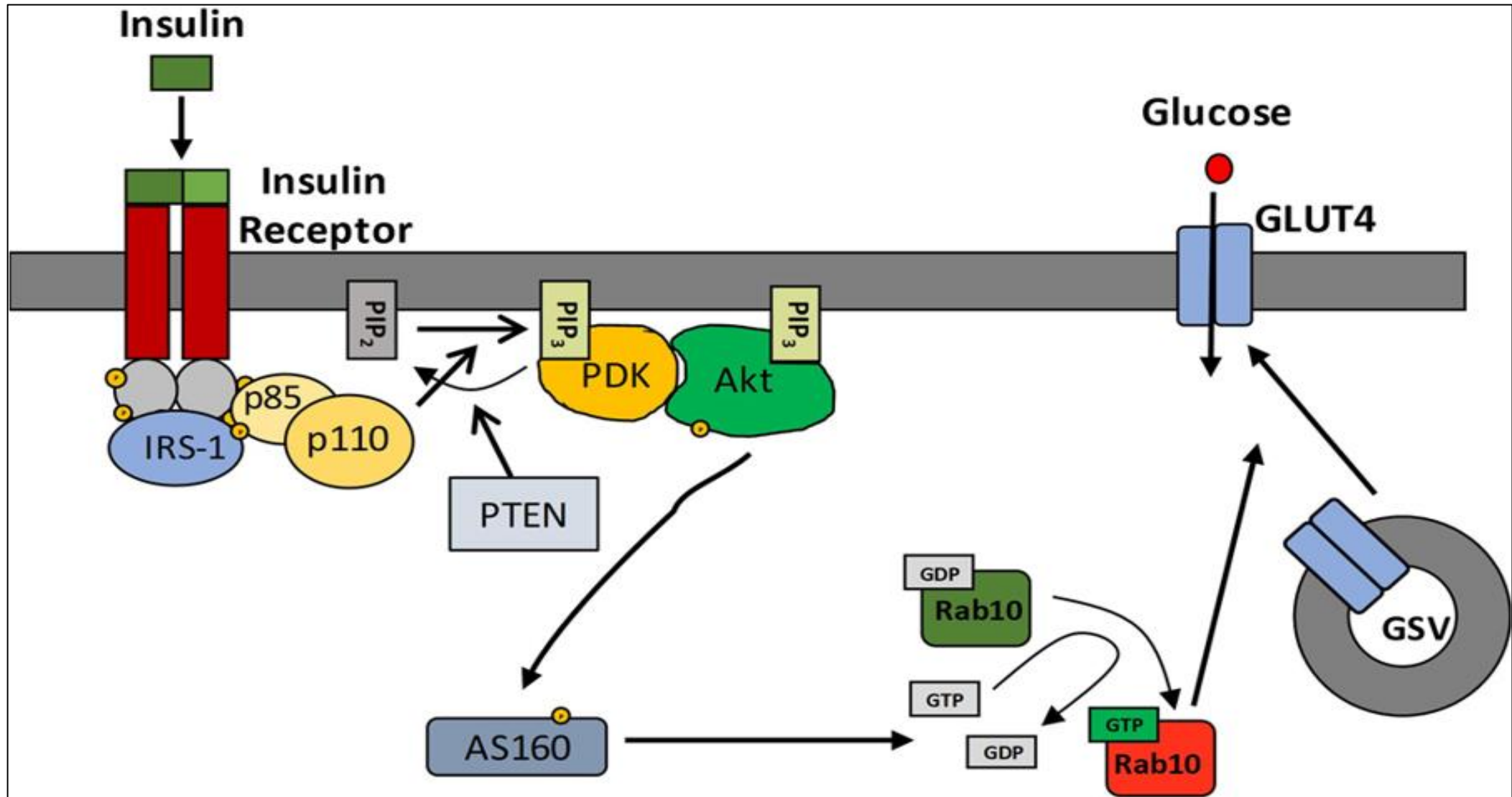
FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>



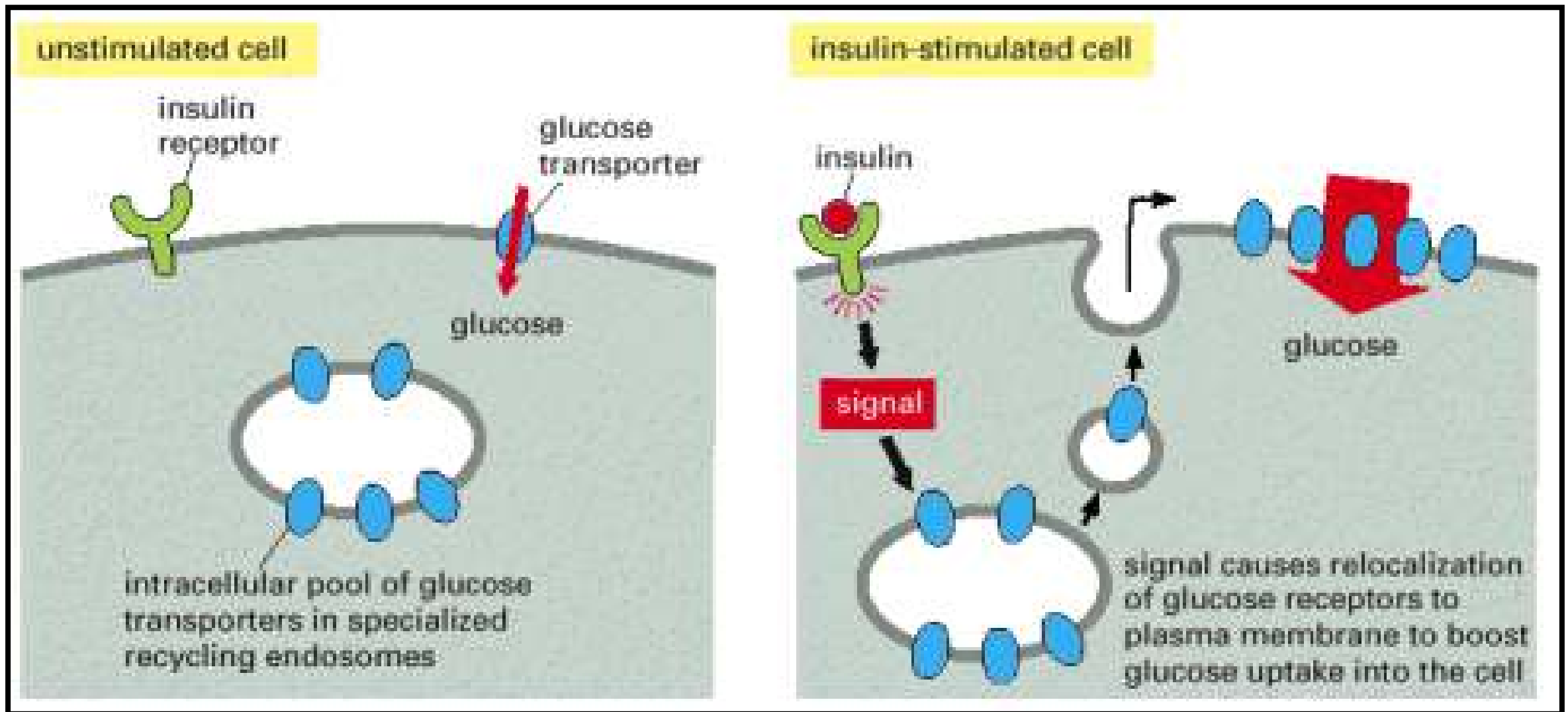


FONTE: BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. Fig. 3-13.

➤ Insulina: Mecanismos de Fosforilação:



FONTE: RUTH E. CARMICHAEL, KEVIN A. WILKINSON & TIM J. CRAIG. *Scientific Reports* 9: 6477 (2019)



FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

# TLR4

TLR4 → não-catalíticos

Domínio extracelular

- Ligação do ligante

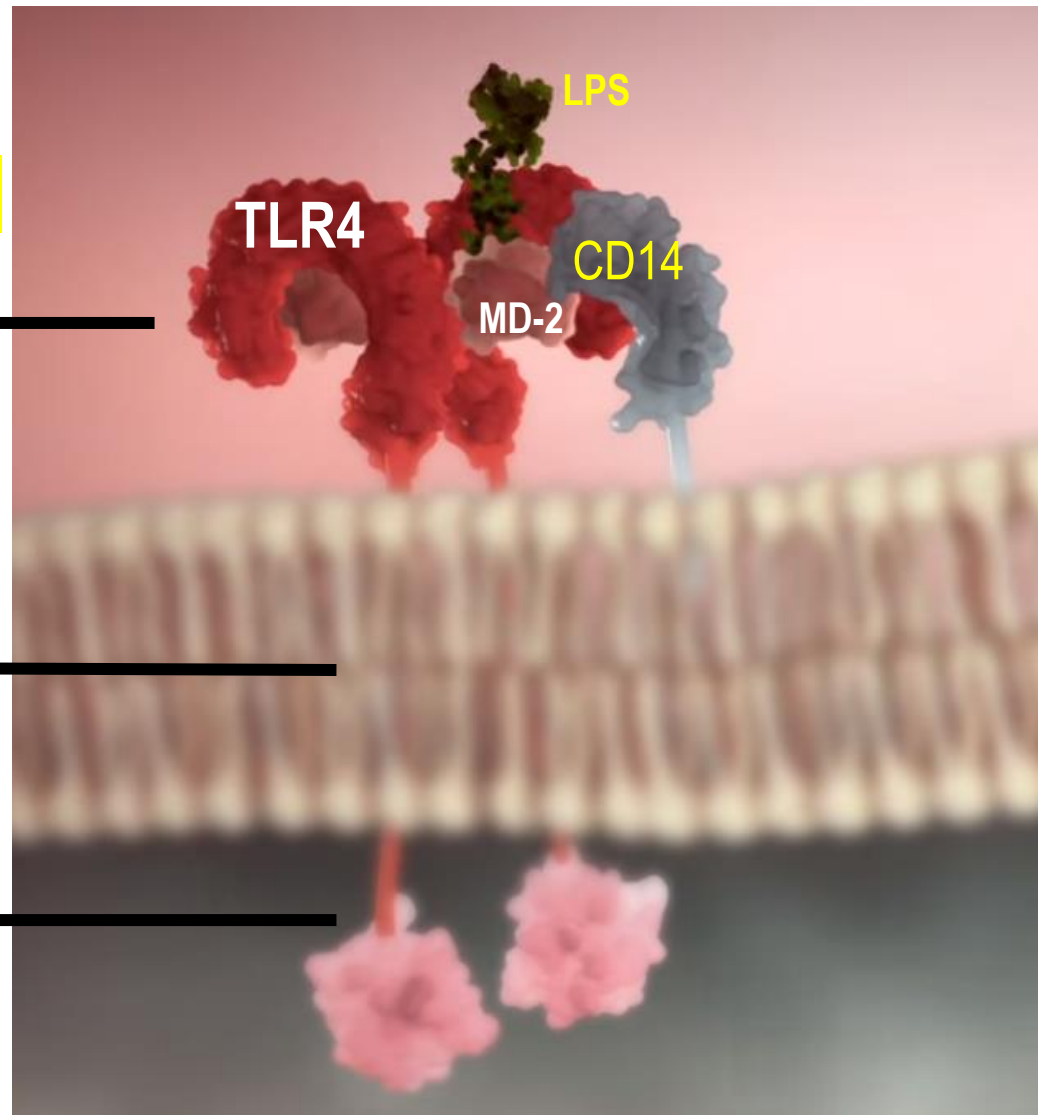
Domínio transmembrana

- aa hidrofóbicos

Domínio intracelular

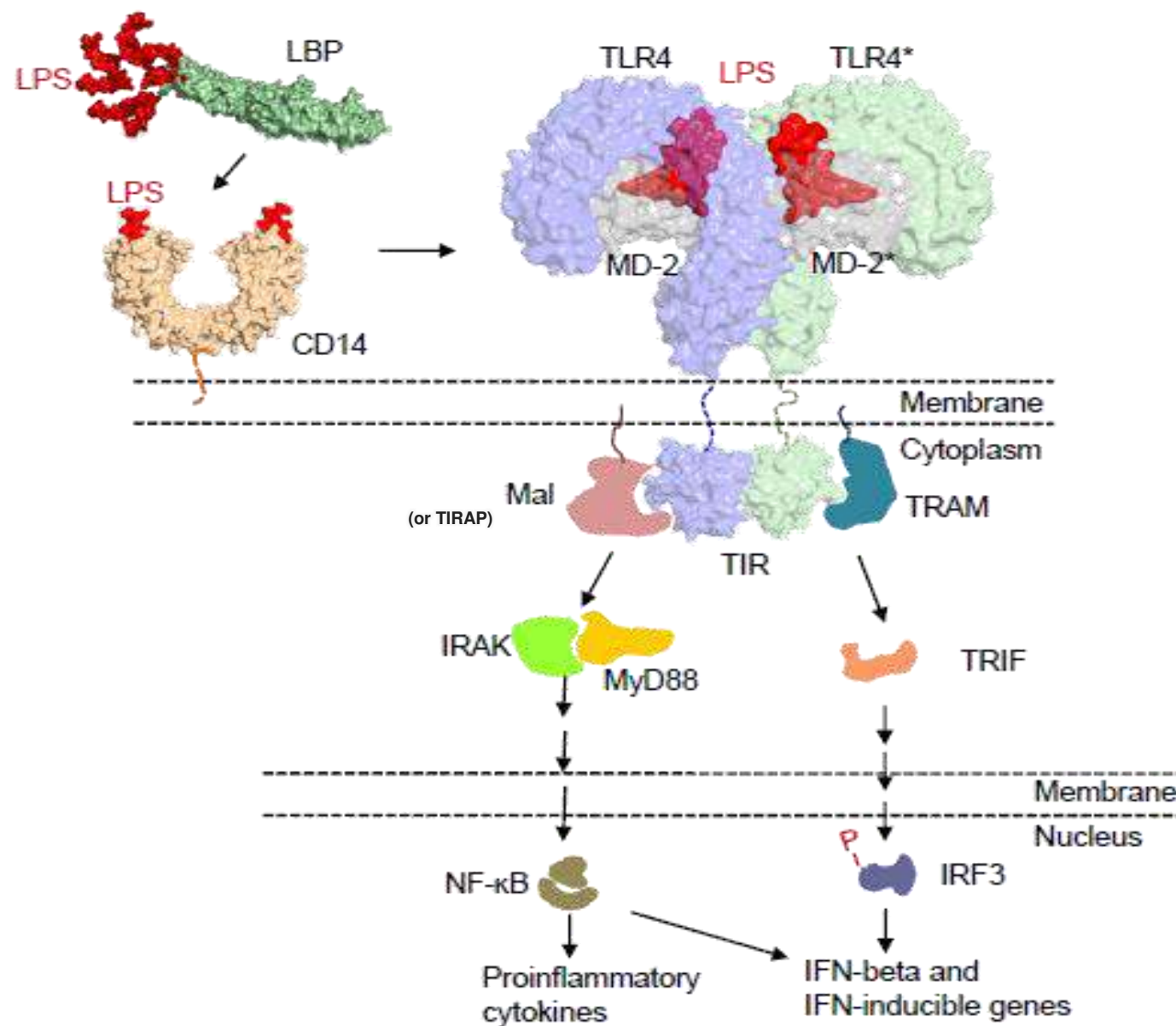
- funcional

- interação com proteínas



Ver vídeo em: <https://www.youtube.com/watch?v=GxECgTLGLtI>. Immunology Toronto.

# Cascata de sinalização do TLR4

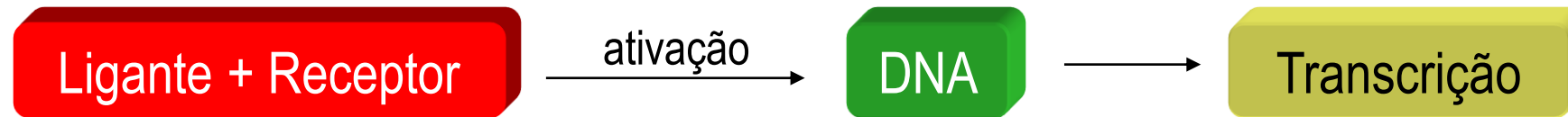


FONTE: Suppl data. PARK *et al.*, 2009.  
Nature. v. 458. doi:10.1038/nature07830

## **4. Receptores que regulam a transcrição**

## 4. Receptores que regulam a transcrição

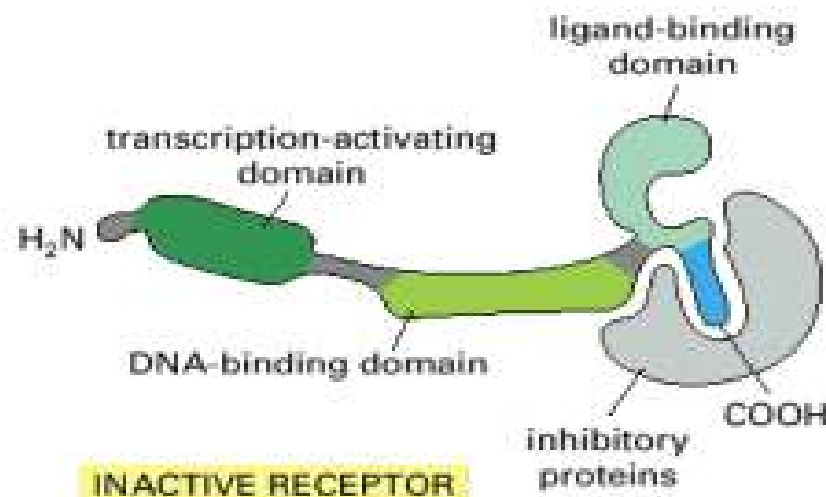
- ✓ “Receptor nuclear” → termo incorreto
- ✓ Ligantes: Hormônios esteroides, tireoidianos, ácido retinoico, vitamina D



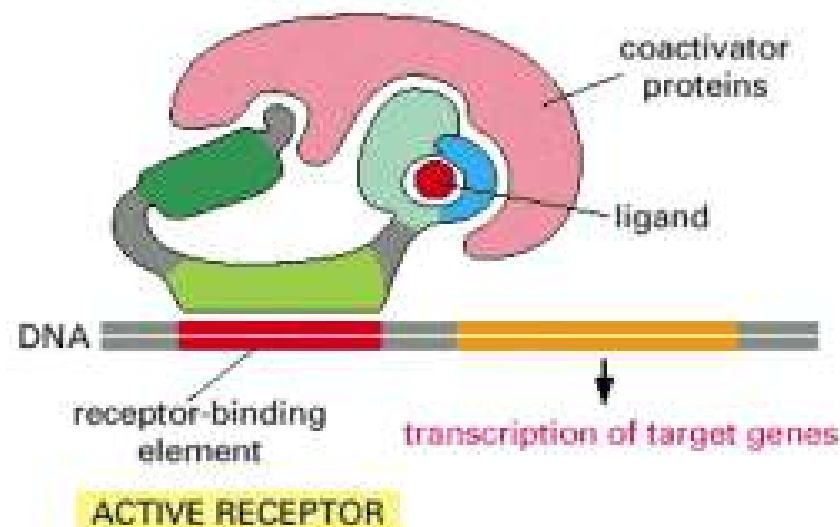


## 4. Receptores que regulam a transcrição nuclear

### ➤ Ativação do receptor



Ativação



FONTE: ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

### ➤ Exemplos:

- PPAR (receptores ativados por proliferação peroxissomal)

↳ **Pioglitazona** (tiazolidinodiona): **PPAR<sub>γ</sub>** → Tratamento do diabetes – no fígado, aumenta a lipogênese e intensifica a captação de ácidos graxos e glicose.

- Receptores para glicocorticoides (GR), estrogênio (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ), testosterona (AR)

- ✓ Resposta primária (ocorre dentro de 30 minutos)
- ✓ Resposta secundária (resposta tardia)

## Referências Bibliográficas

- ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>.
- BOCKAERT, J.; PIN, J.P.. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. **EMBO J.** 1999;18(7):1723-1729. doi:10.1093/emboj/18.7.1723.
- BRUNTON, L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. (Org.) **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. 1744 p.
- CARMICHAEL, R.E., WILKINSON, K.A. e CRAIG, T.J. Insulin-dependent GLUT4 trafficking is not regulated by protein SUMOylation in L6 myocytes. **Sci Rep** 9, 6477 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42574-3>.
- GOLAN, David E. (Ed.) et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- KENAKIN, T. **A Pharmacology Primer**. 4. ed. Elsevier, 2014.
- PARK, B. et al. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4–MD-2 complex. **Nature**. 458, 1191–1195 (2009). <https://doi.org/10.1038/nature07830>. Suppl data.
- RANG, H.P. et al. **Rang & Dale farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- RANG, H.P. et al. **Rang & Dale farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- Sites visitados e citados:
- [http://www.icp.org.nz/icp\\_t7.html?htmlCond=1](http://www.icp.org.nz/icp_t7.html?htmlCond=1)
  - <https://www.ancient.eu/Asclepius>
  - <https://www.youtube.com/watch?v=GXECgTLGLtI>. Immunology Toronto.
  - <https://www.guidetopharmacology.org>
  - <https://www.pharmacologyeducation.org/pharmacology>

# SBFTE – Iniciativas Educacionais

(SBFTE – Education Initiatives)



Construindo Divulgação e Educação Científica em  
Farmacologia e Terapêutica Experimental

*(Building on Scientific Information and Education in  
Pharmacology and Experimental Therapeutics)*

Informações e contato para envio de materiais:

(contact information for material contributions)

[forumppgsfarmacologia@gmail.com](mailto:forumppgsfarmacologia@gmail.com)

***Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE)***

[www.sbfte.org.br](http://www.sbfte.org.br)

Email: [sbfte@sbfte.org.br](mailto:sbfte@sbfte.org.br)

# SBFTE – Iniciativas Educacionais

Este material foi disponibilizado pelo autor André Mueller para integrar o portfólio de materiais divulgados na página *online* e mídias sociais de conteúdos da Iniciativas Educacionais da SBFTE.

O conteúdo é da responsabilidade do autor.