

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

Mecanismos gerais de ação de fármacos



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

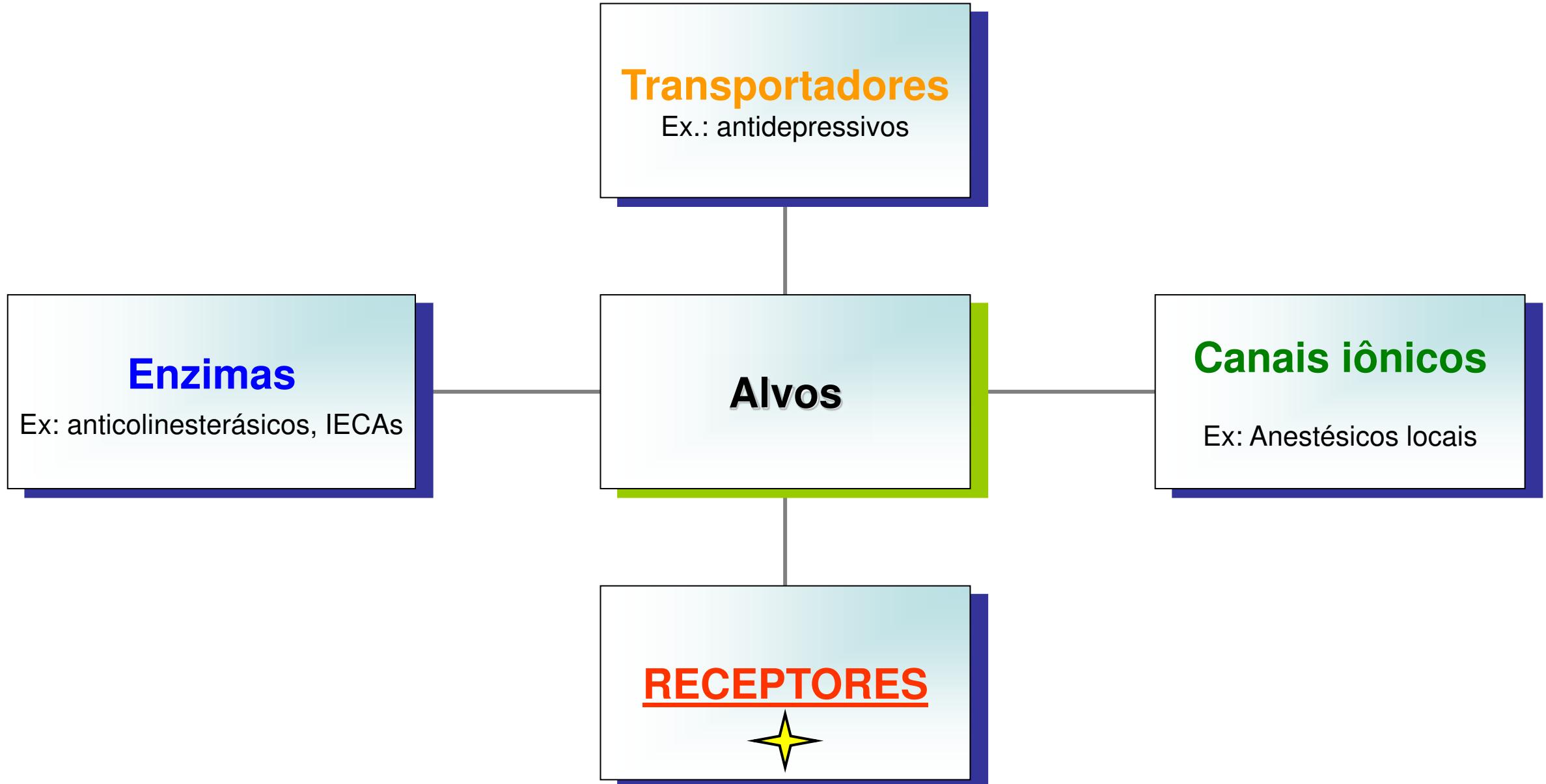
Apoio:
Universidade Federal de Mato Grosso



➤ 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**



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

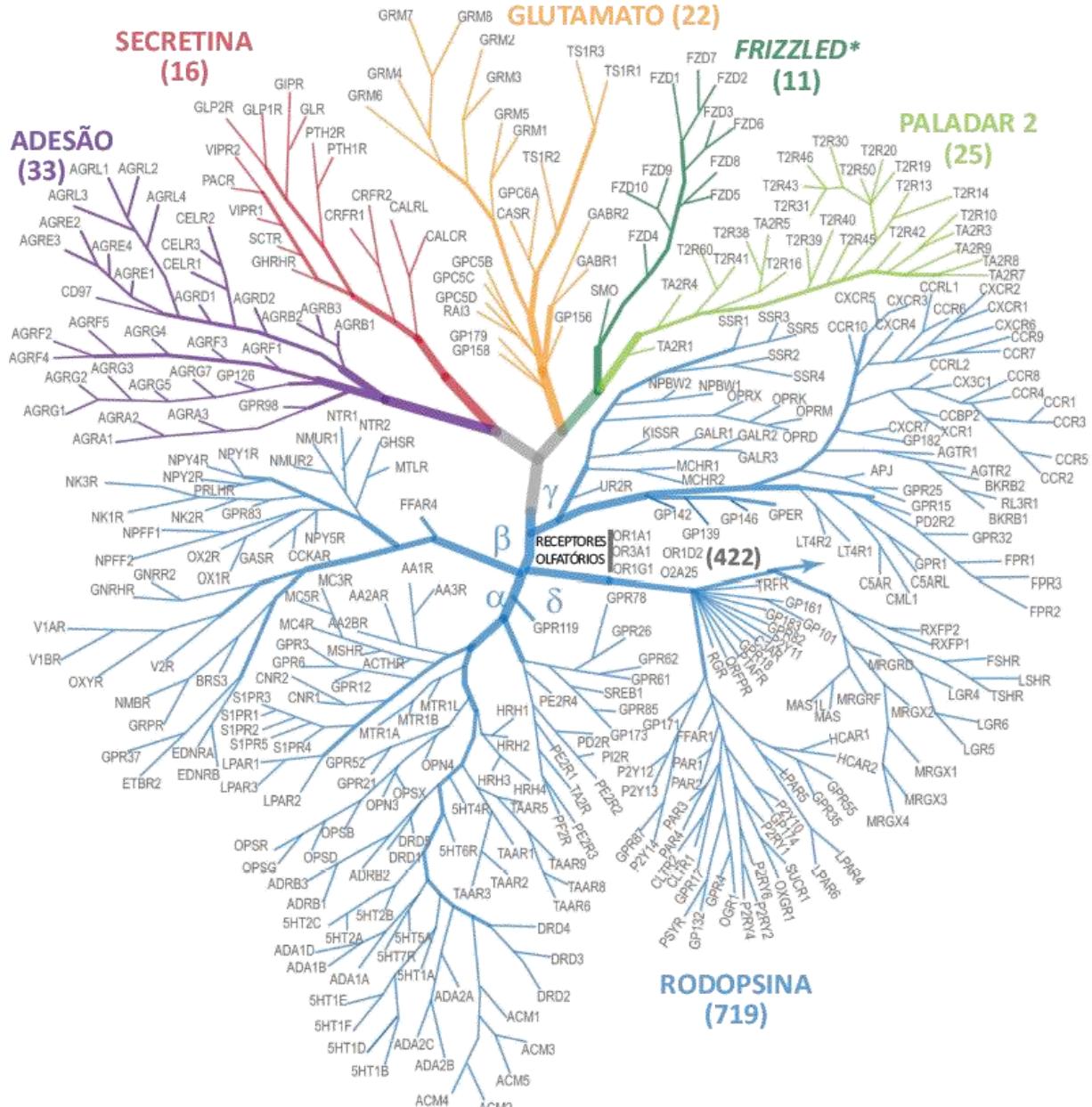
4. Receptores que regulam a transcrição

1. Receptores acoplados à Proteína G

➤ GPCR (G-protein-coupled receptors)

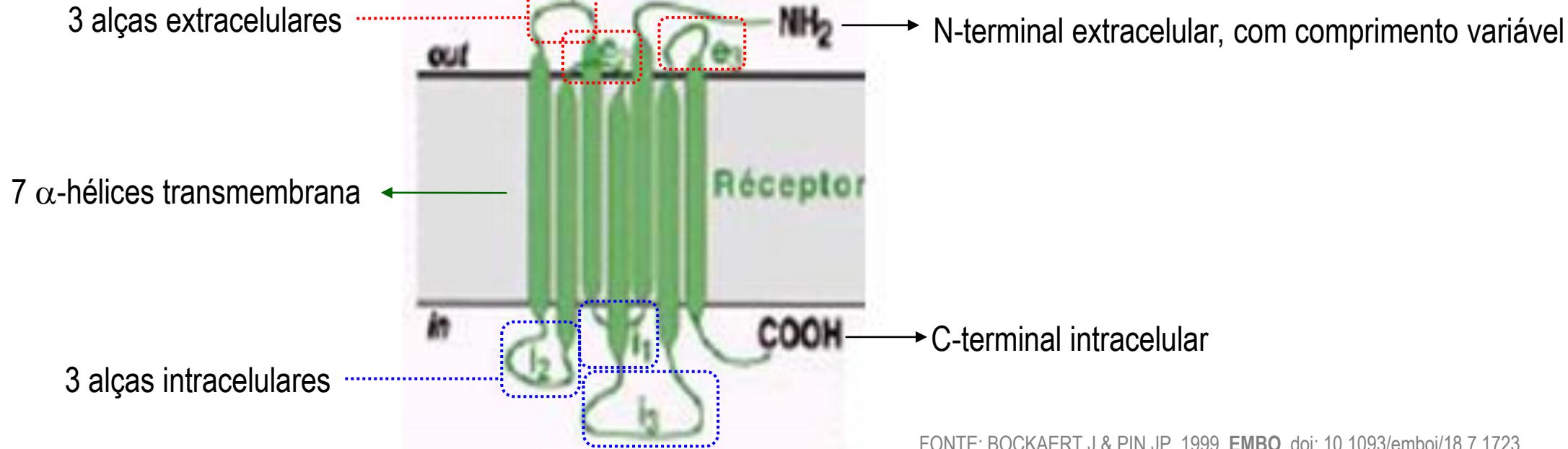
- Também chamados de 7-TM
- ✓ Receptores metabotrópicos
- ✓ Maior família
- ✓ Encontrados em todos eucariotos
- ✓ Local de ação de quase metade dos fármacos conhecidos
- ✓ muscarínicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, opioides, cannabinoides (anandamida), olfatórios. Receptores da(o)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



GPCR

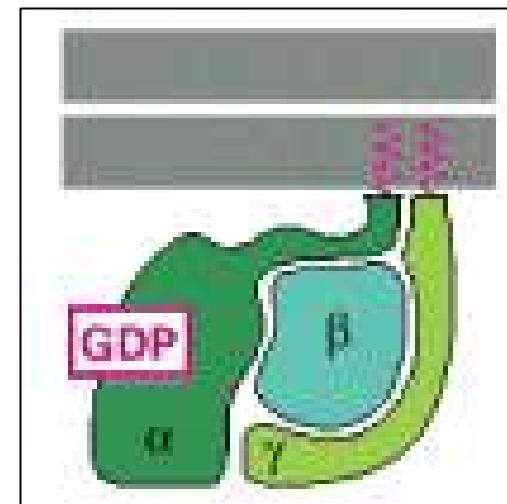
➤ Estrutura do receptor:



➤ Proteínas G

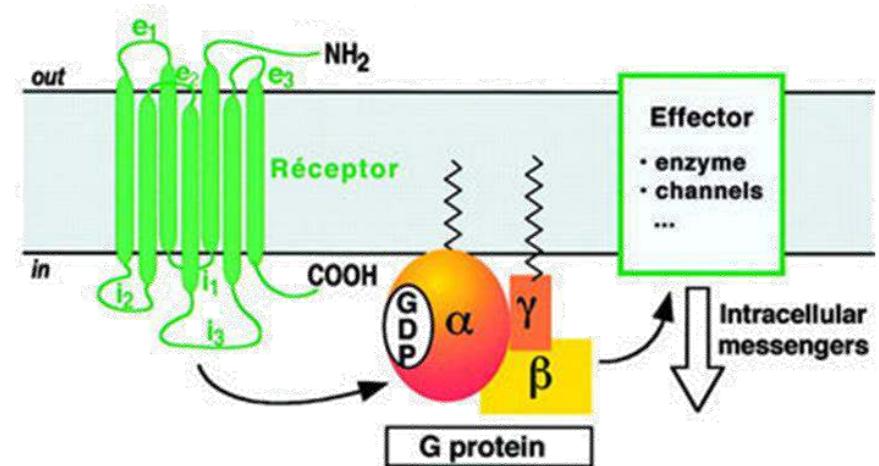
- ✓ Moléculas heterotriméricas (α , β , γ)
- ✓ Ligam-se a guanosina – GDP e GTP
- ✓ Classificação conforme α :

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



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/>

Copyright_SBFTE_2020

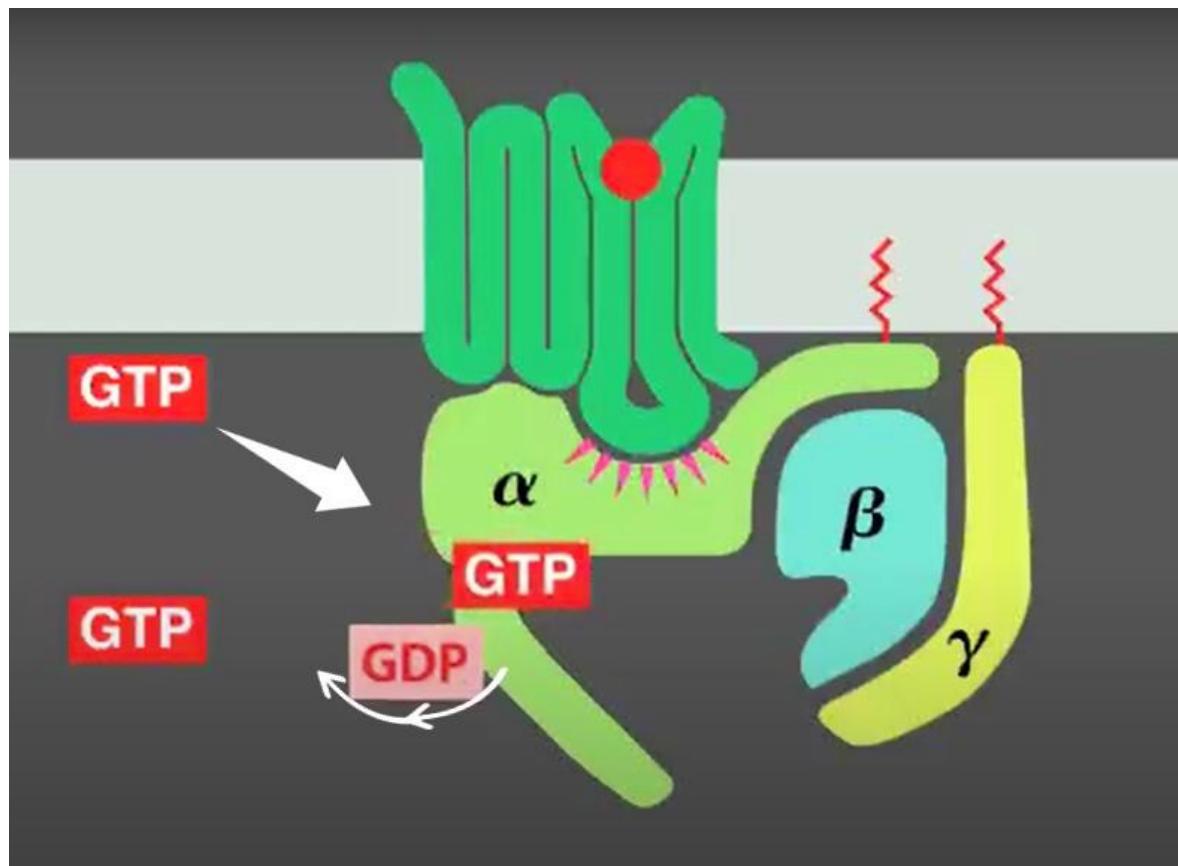


✓ Proteína G e sua função

✓ Ativação

✓ Todo o mecanismo resulta em **AMPLIFICAÇÃO**

- G_q → ativa a fosfolipase C- β
- G_s → ativa a adenilato ciclase
- G_i → inibe a adenilato ciclase

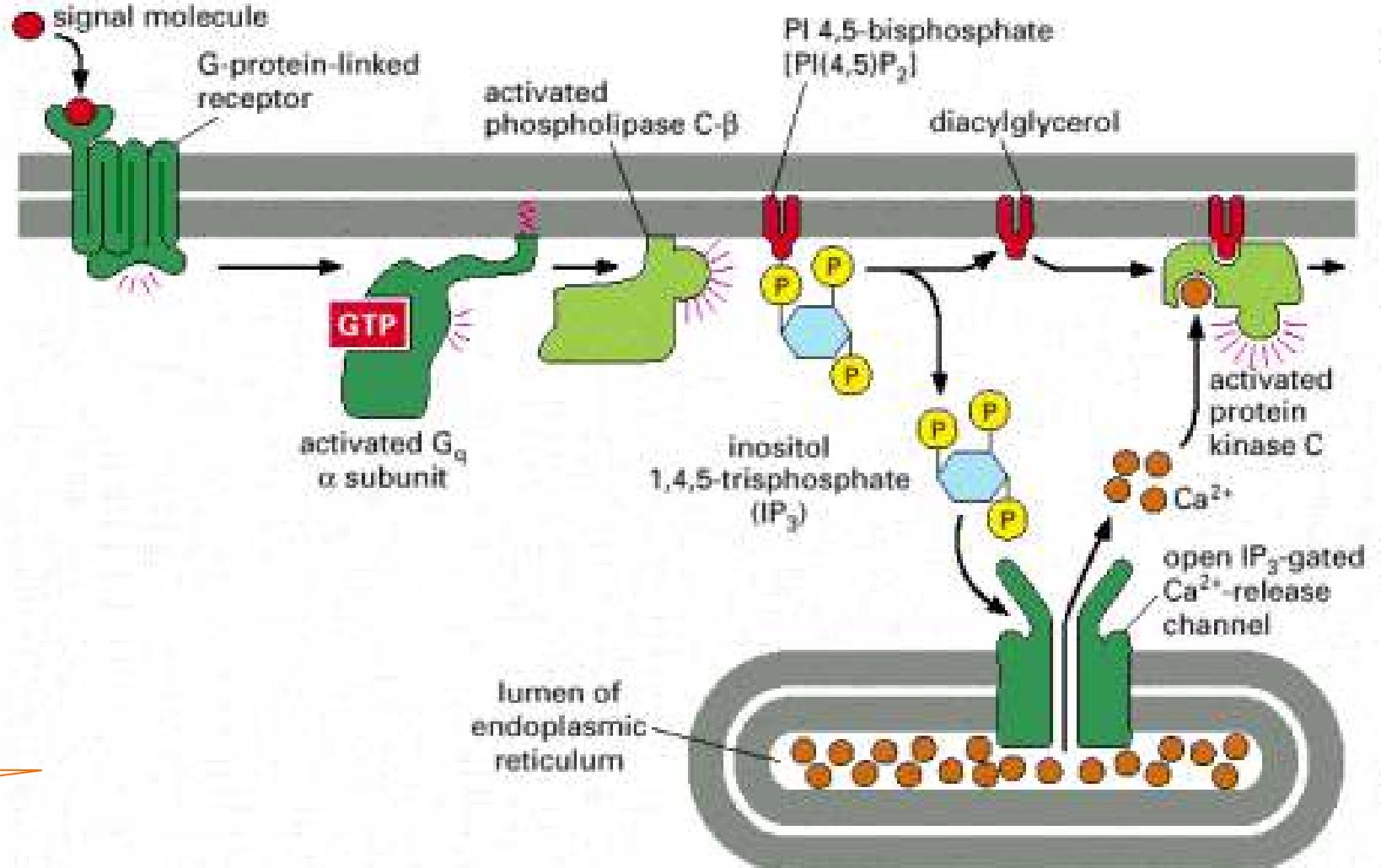
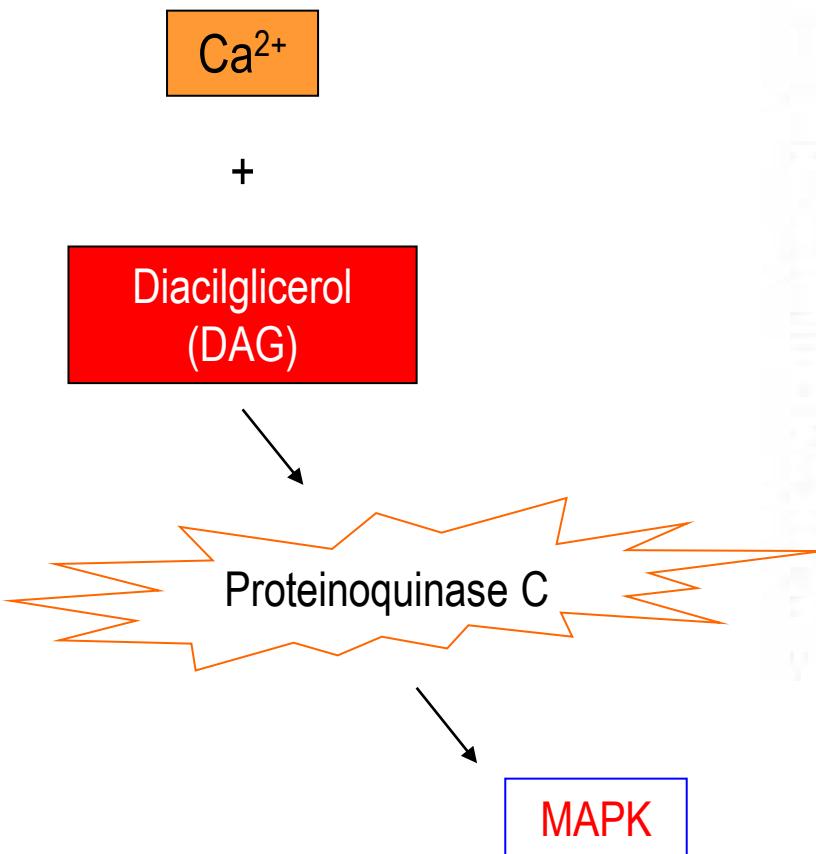


PrntScreen do vídeo disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=2XO4banjmeA>
ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*.

GPCR

➤ Alvos das Proteína G

➤ Fosfolipase C / IP₃



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

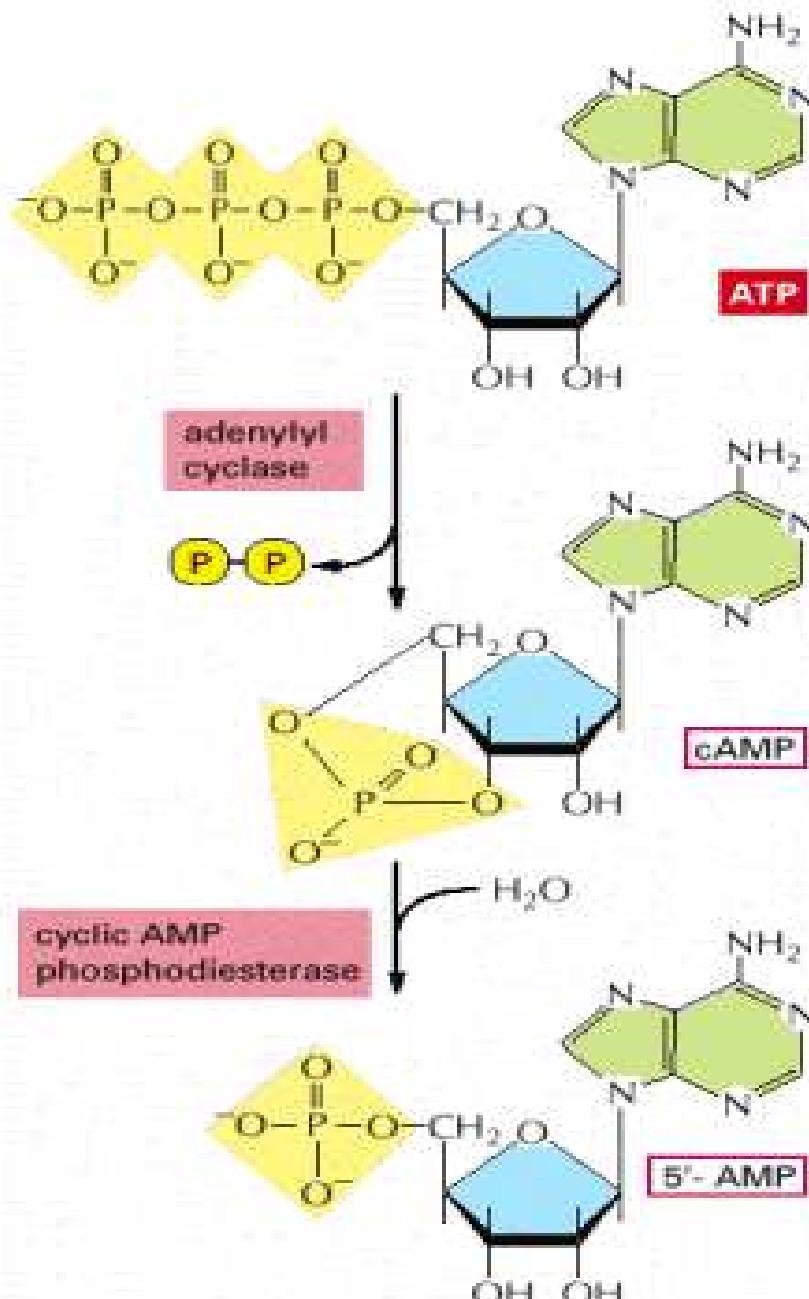
➤ Adenilato Ciclase / cAMP

✓ G_s ou G_i



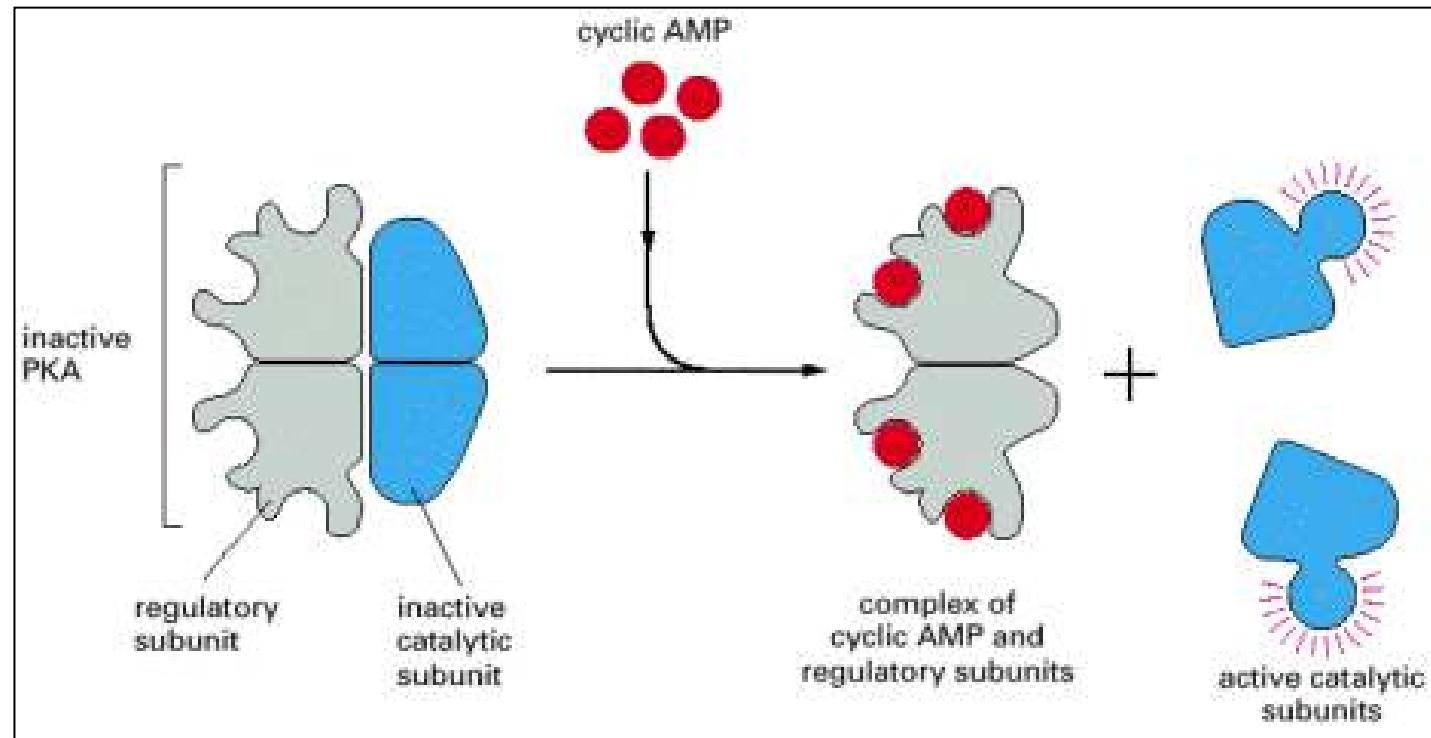
✓ Funções do cAMP:

- 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 *protoenoquinas* 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:

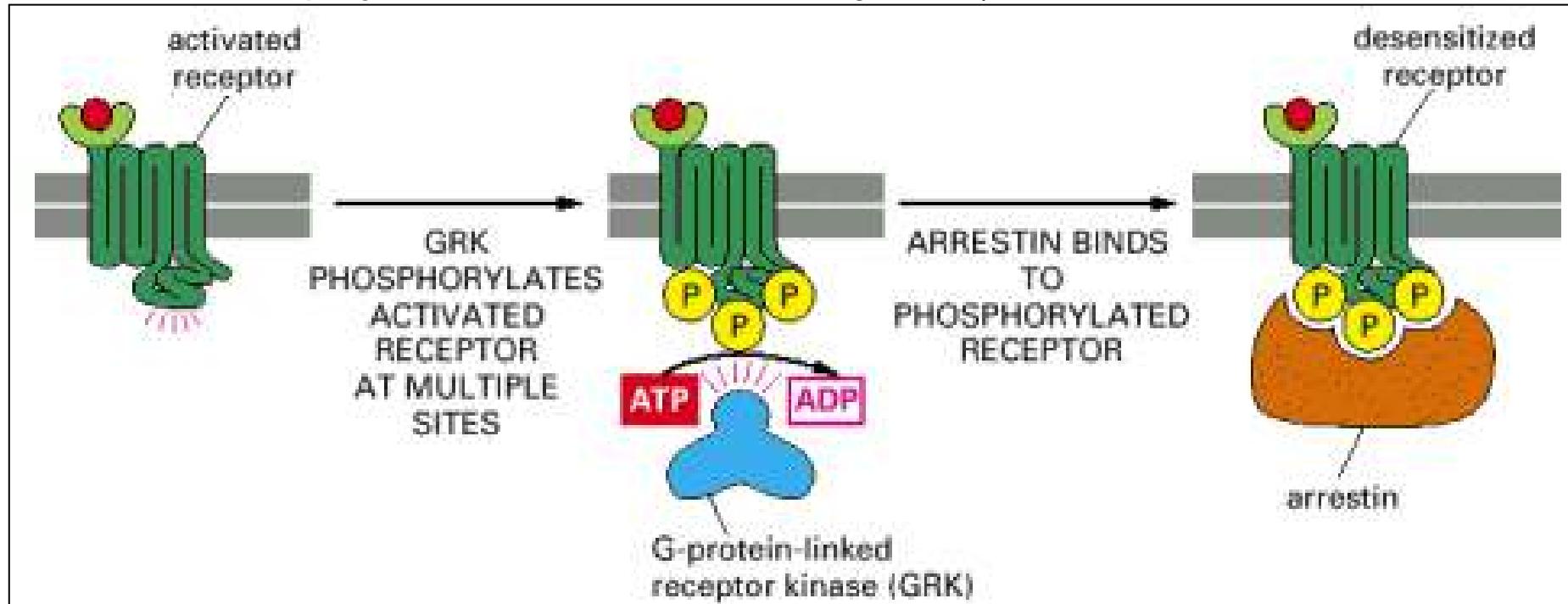
✓ Toxina da cólera:

- Alteração da subunidade G_s

- Ativação persistente da adenilato ciclase

➤ Dessa**sensibilização**

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

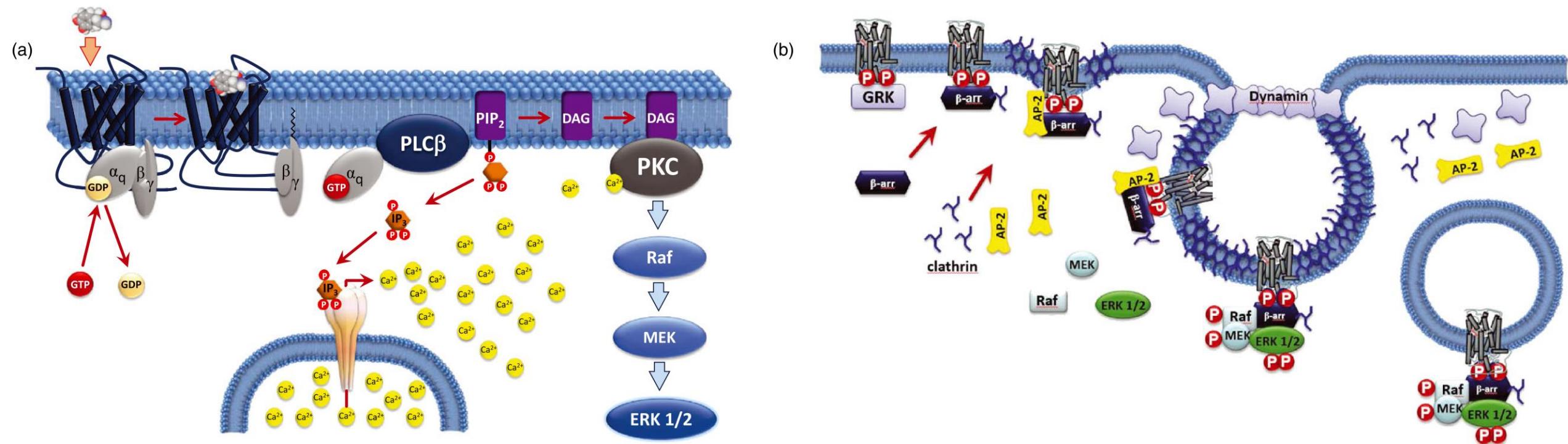


FONTE: ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

- 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 β-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 α1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2019; 176: 2343– 2357. <https://doi.org/10.1111/bph.14617>.

2. Canais iônicos regulados por ligante

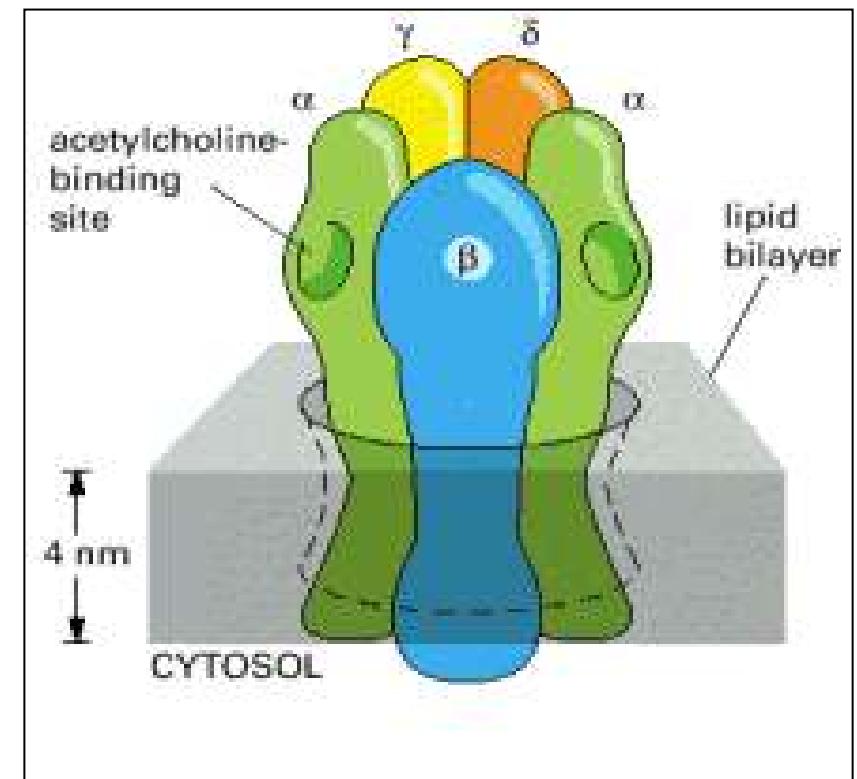
- Receptores ionotrópicos
- Importantes alvos para ação de fármacos

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

✓ Ex: receptores nicotínicos, GABA_A, glutamato, glicina

➤ ESTRUTURA:

- Receptor nicotínico da acetilcolina (ACh)
- Pentâmero
- Subunidades α_2 , β , γ , δ
- 2 sítios de ligação (α)



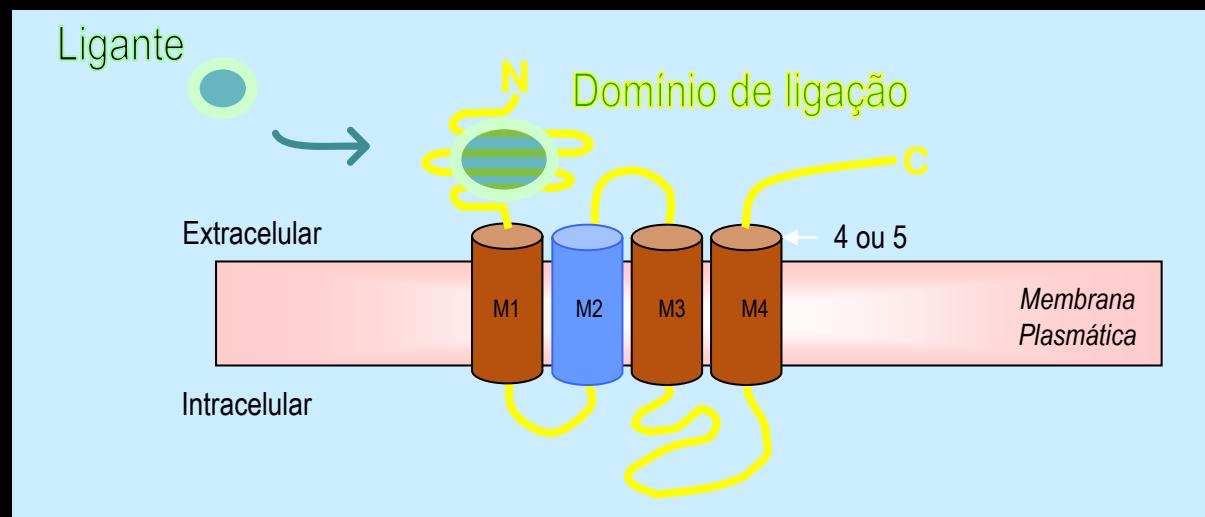
FONTE: ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

2. Canais iônicos regulados por ligante

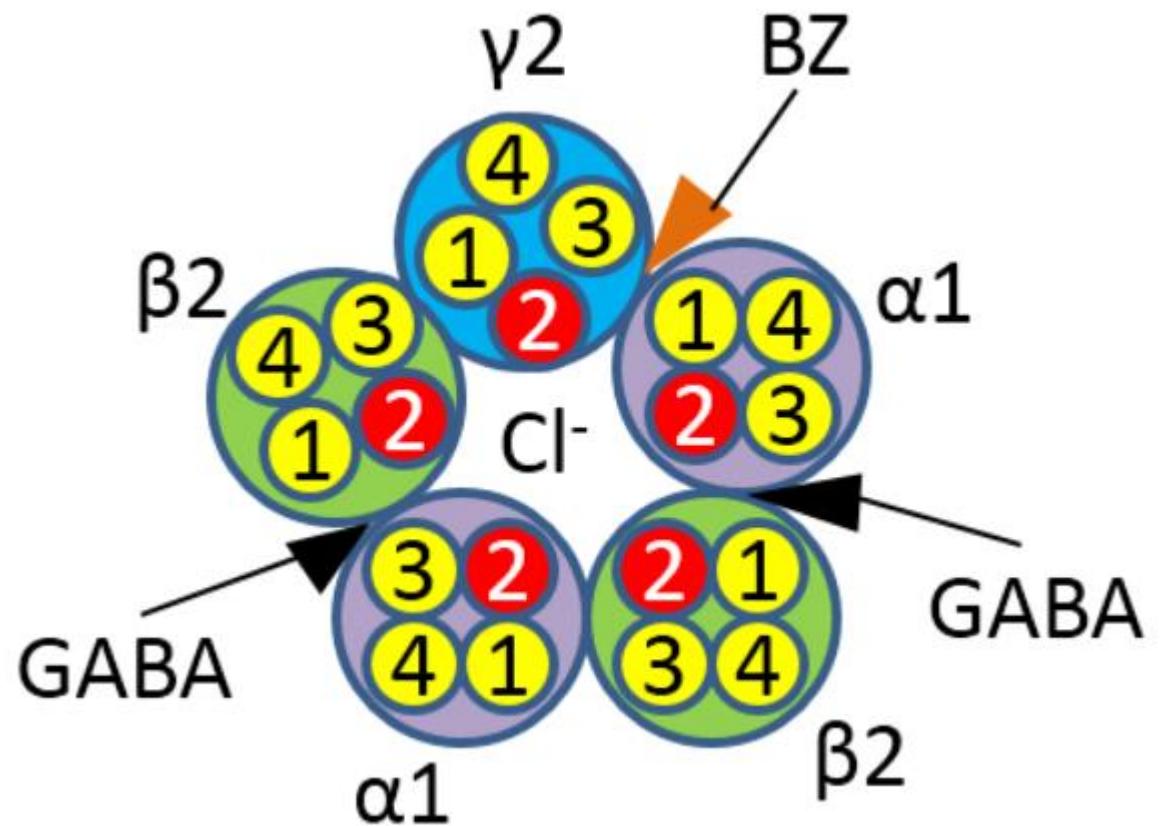
➤ ESTRUTURA:

- Região N-terminal (longa, ~ 210 aa) e C-terminal (curta) → extracelular
- 4 domínios transmembranas (α -hélices)
- M1, M2, M3 e M4

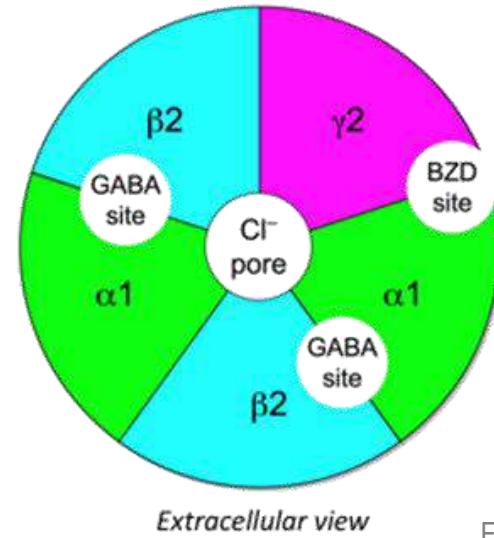
Perímetro interno do canal



➤ Estrutura: **GABA_A**



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

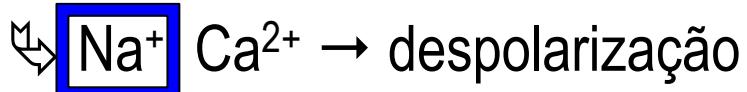


FONTE: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/lib/exe/fetch.php/gaba-a.png>

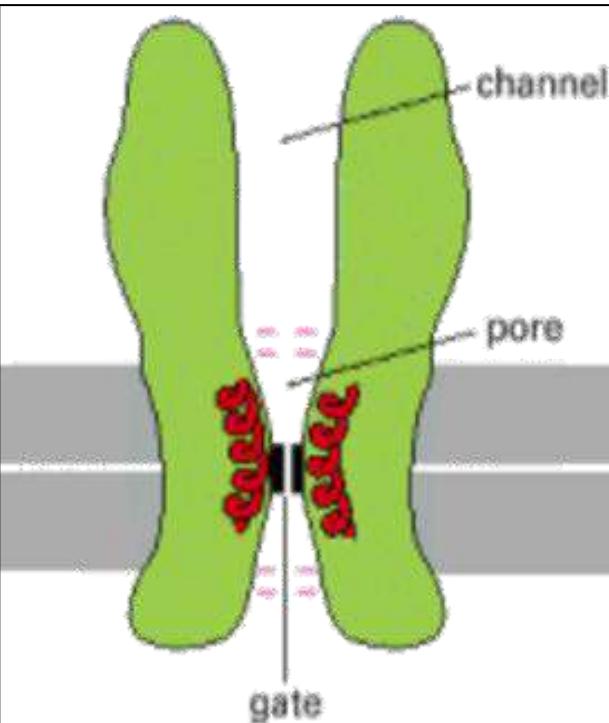
➤ Estrutura do poro / Mecanismo de comporta:

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

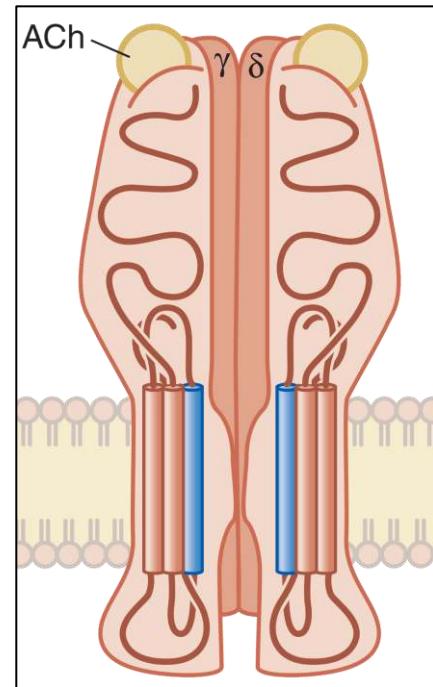
*Passagem de íons positivos



Potencial de membrana = -90 mV



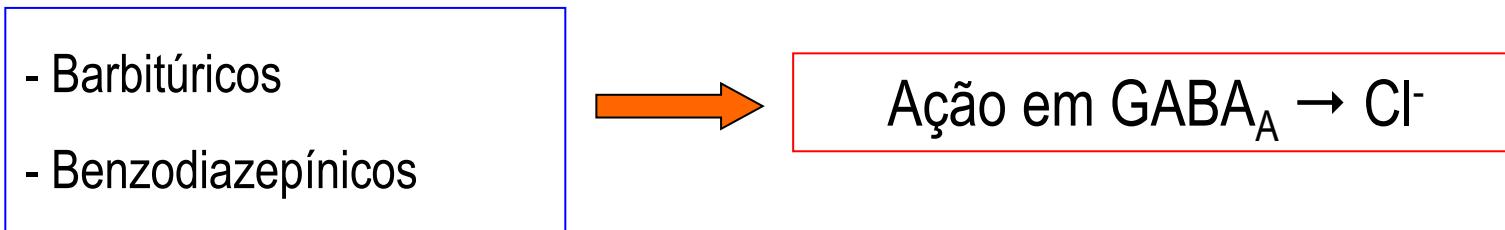
FONTE: ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>



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_A , glicina
 - Considerável homologia de sequência com o receptor nicotínico de acetilcolina

- Exemplo de fármacos que têm receptores ionotrópicos como alvo



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

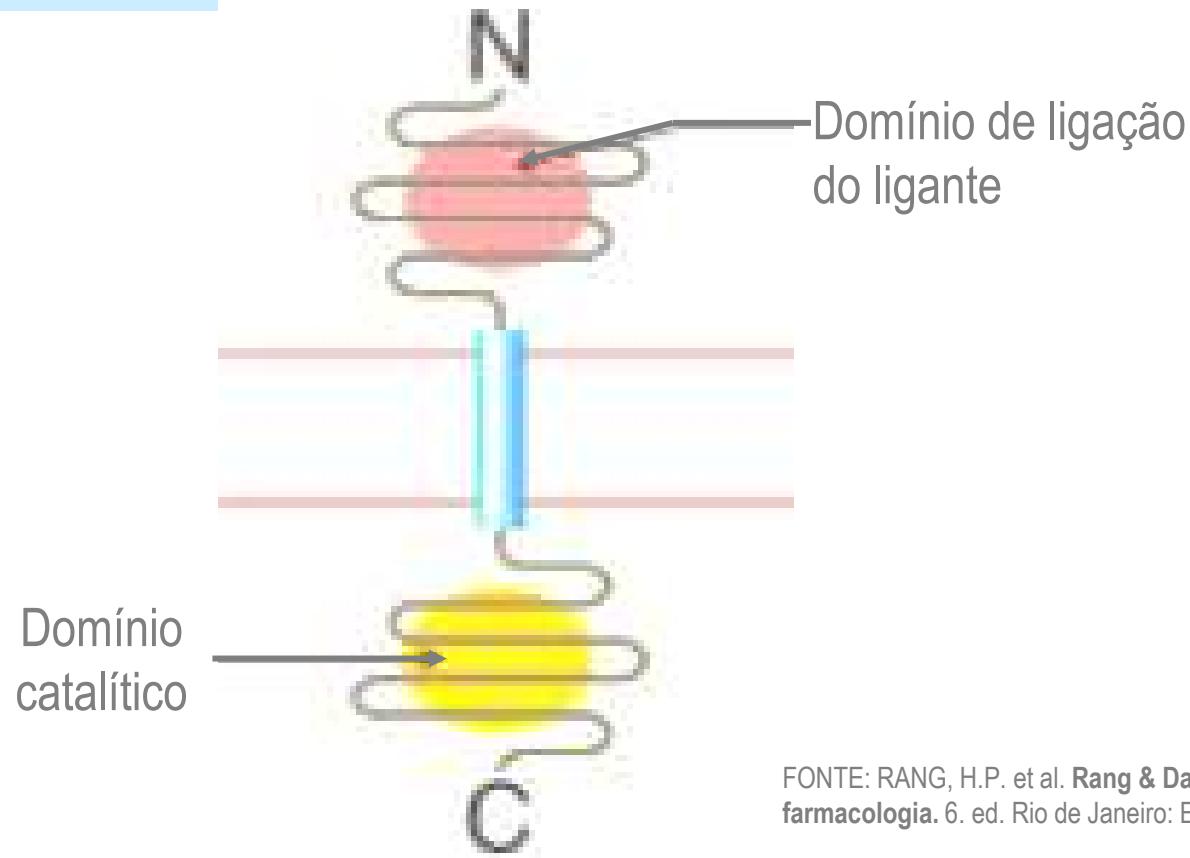
- + Cytokine receptor family [OVERVIEW](#)
 - GDNF receptor family
 - Immune checkpoint catalytic receptors
 - Integrins
 - Natriuretic peptide receptor family
- Pattern recognition receptors [OVERVIEW](#)
 - Toll-like receptor family
 - NOD-like receptor family
 - RIG-I-like receptor family
- + Receptor 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>.

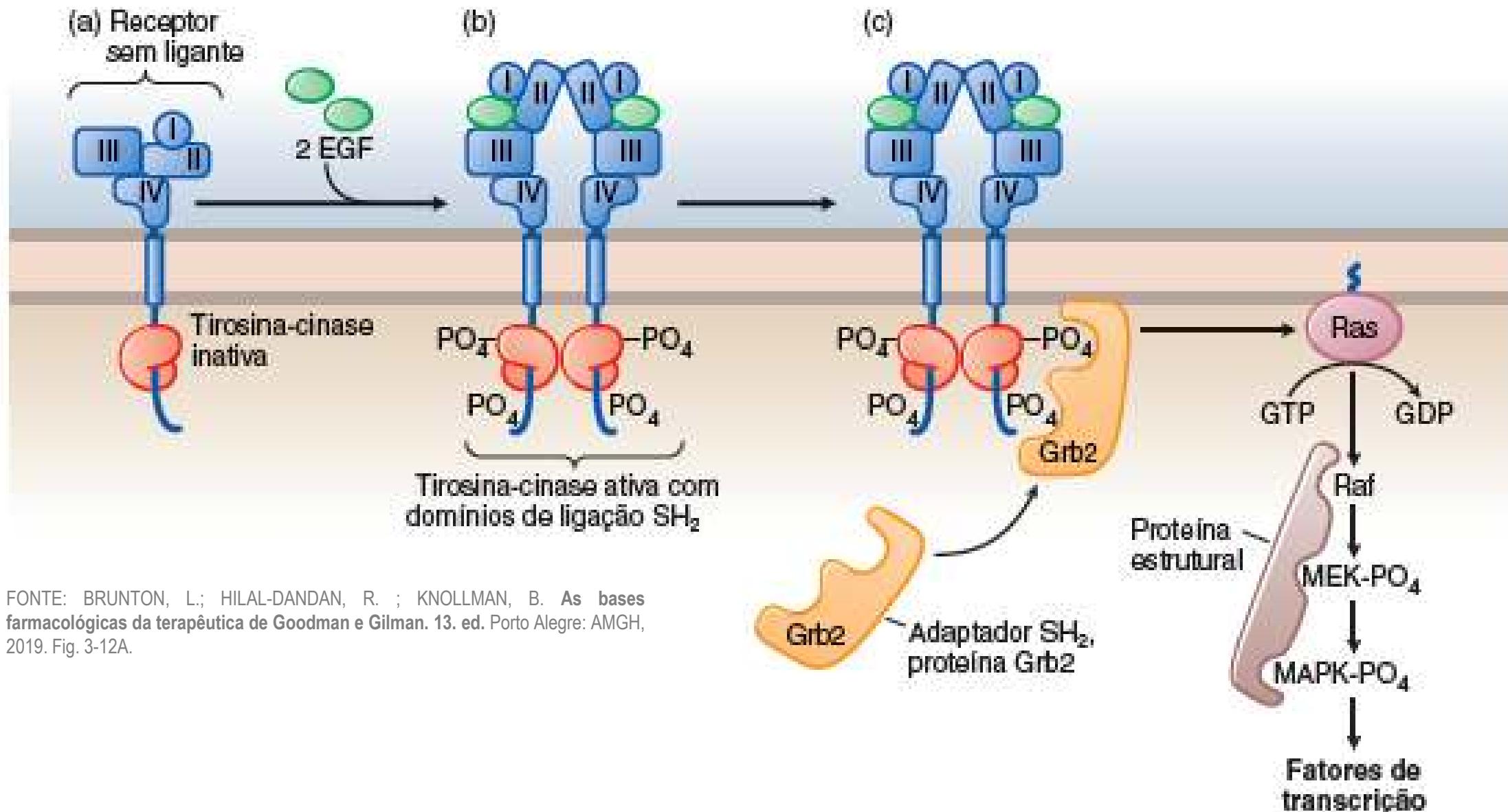
3. Receptores com atividade enzimática

Estrutura do receptor

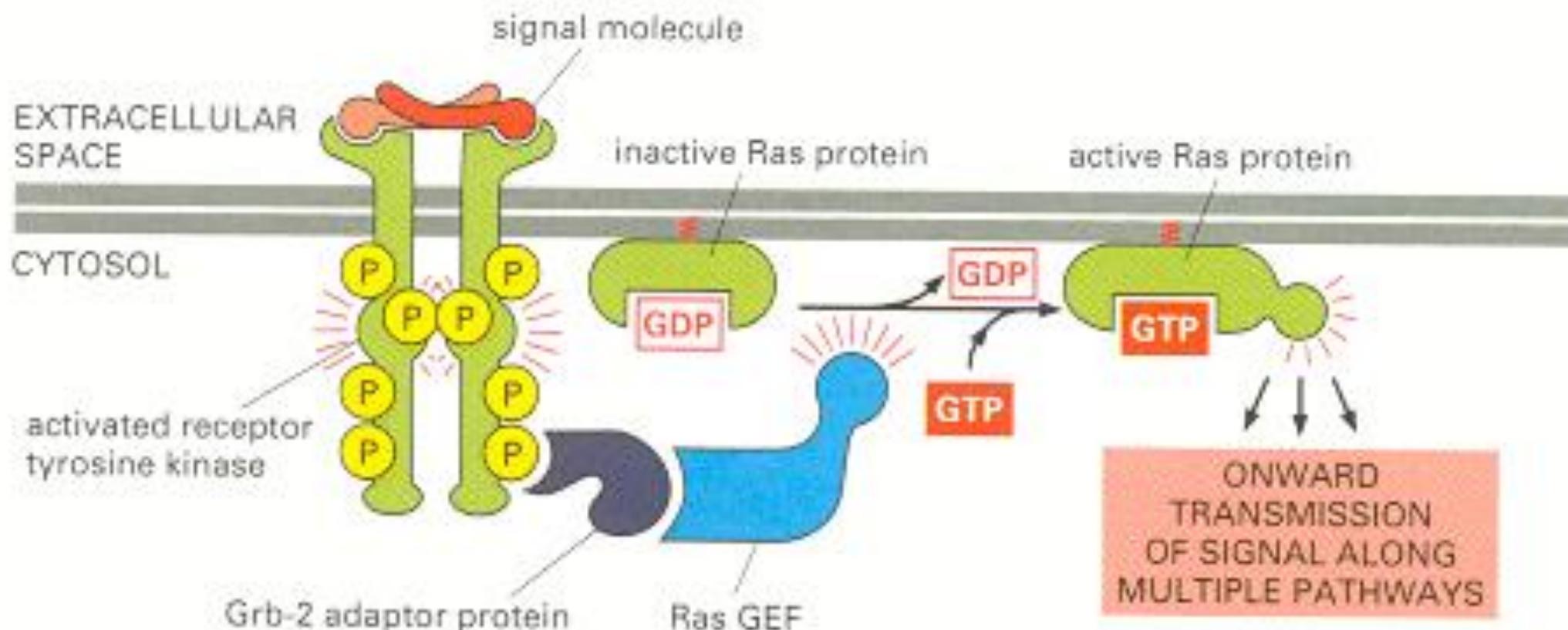


FONTE: RANG, H.P. et al. *Rang & Dale farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

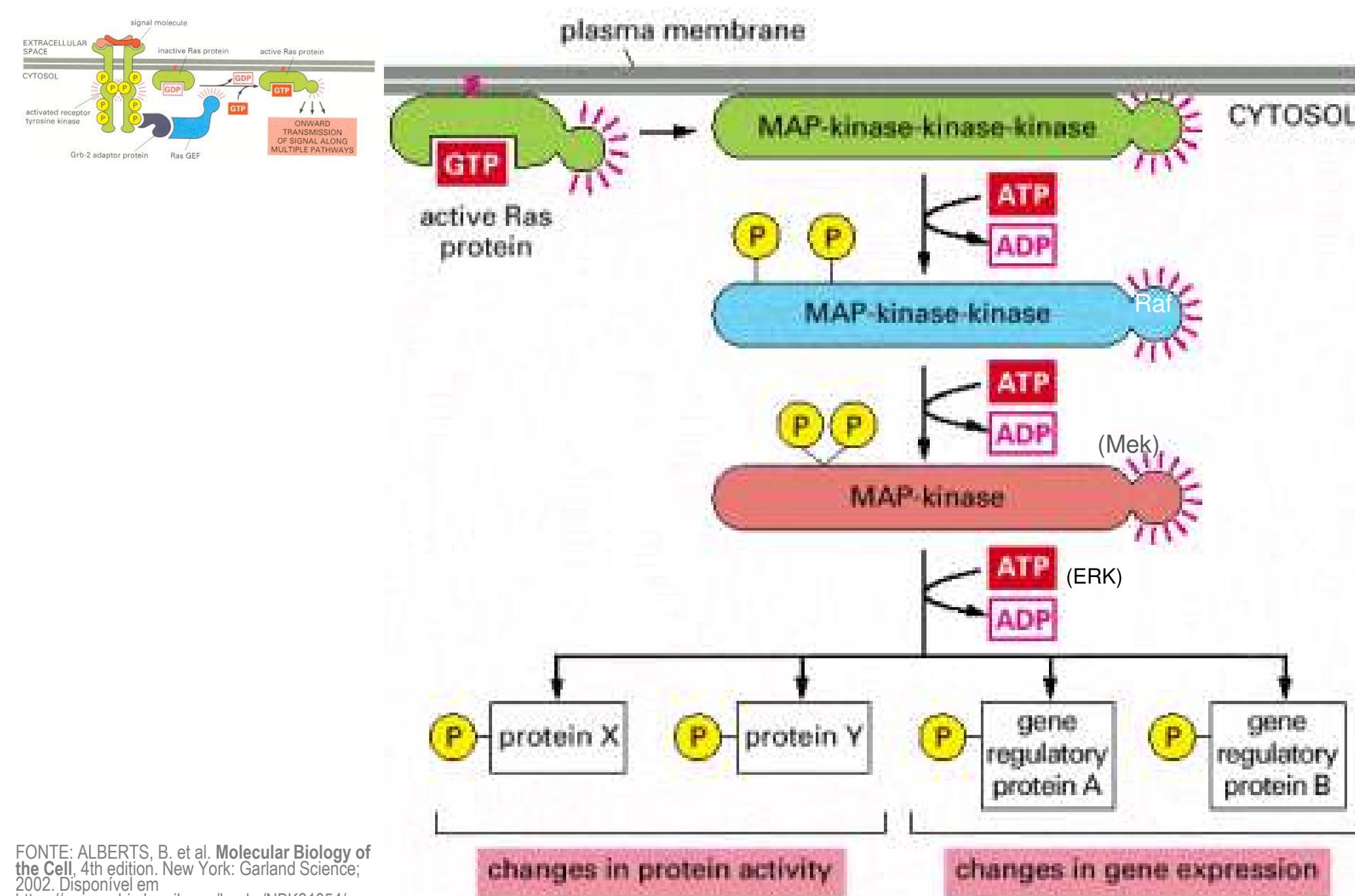
➤ Tirosinoquinase:



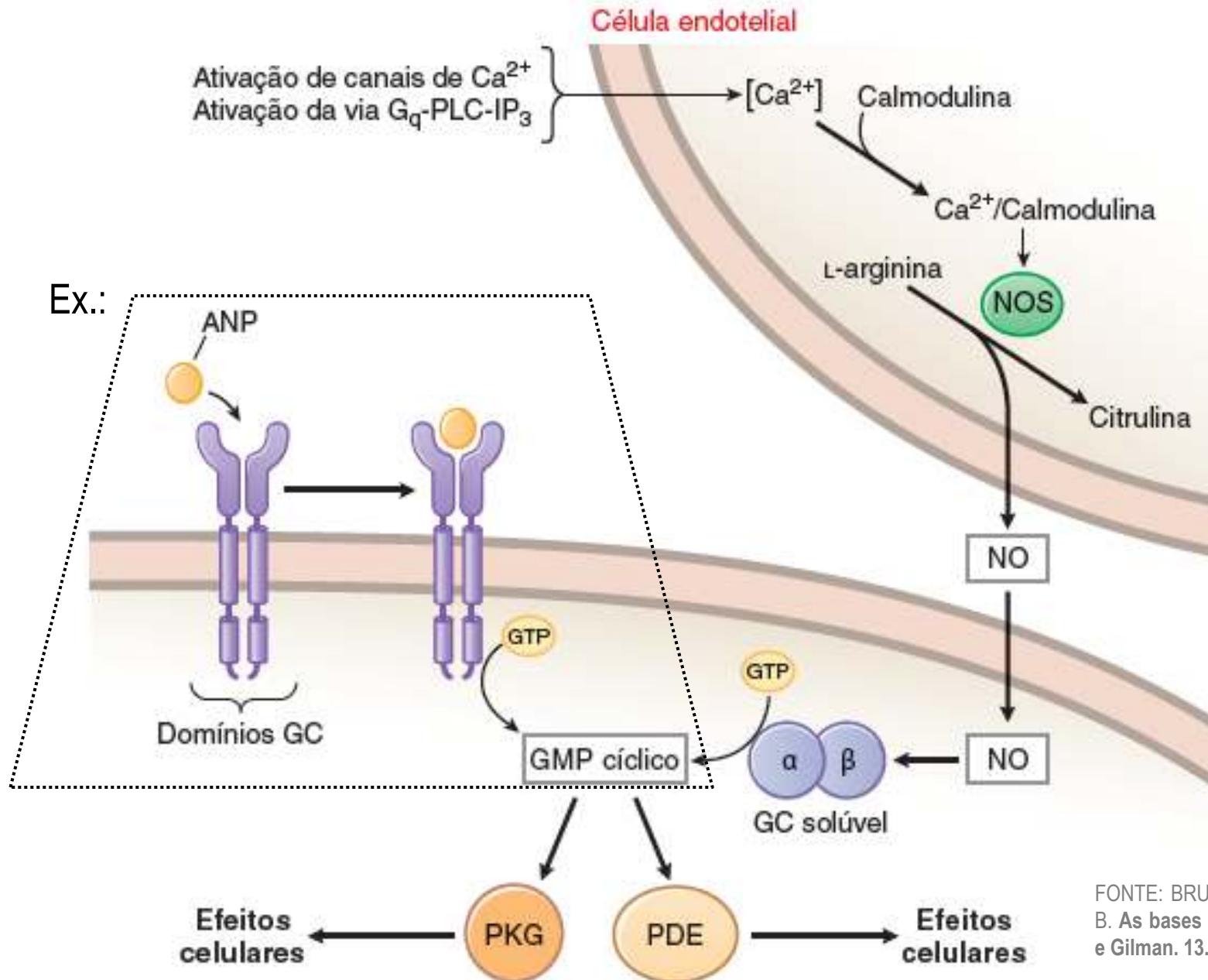
➤ Mecanismos de Fosforilação:



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/>

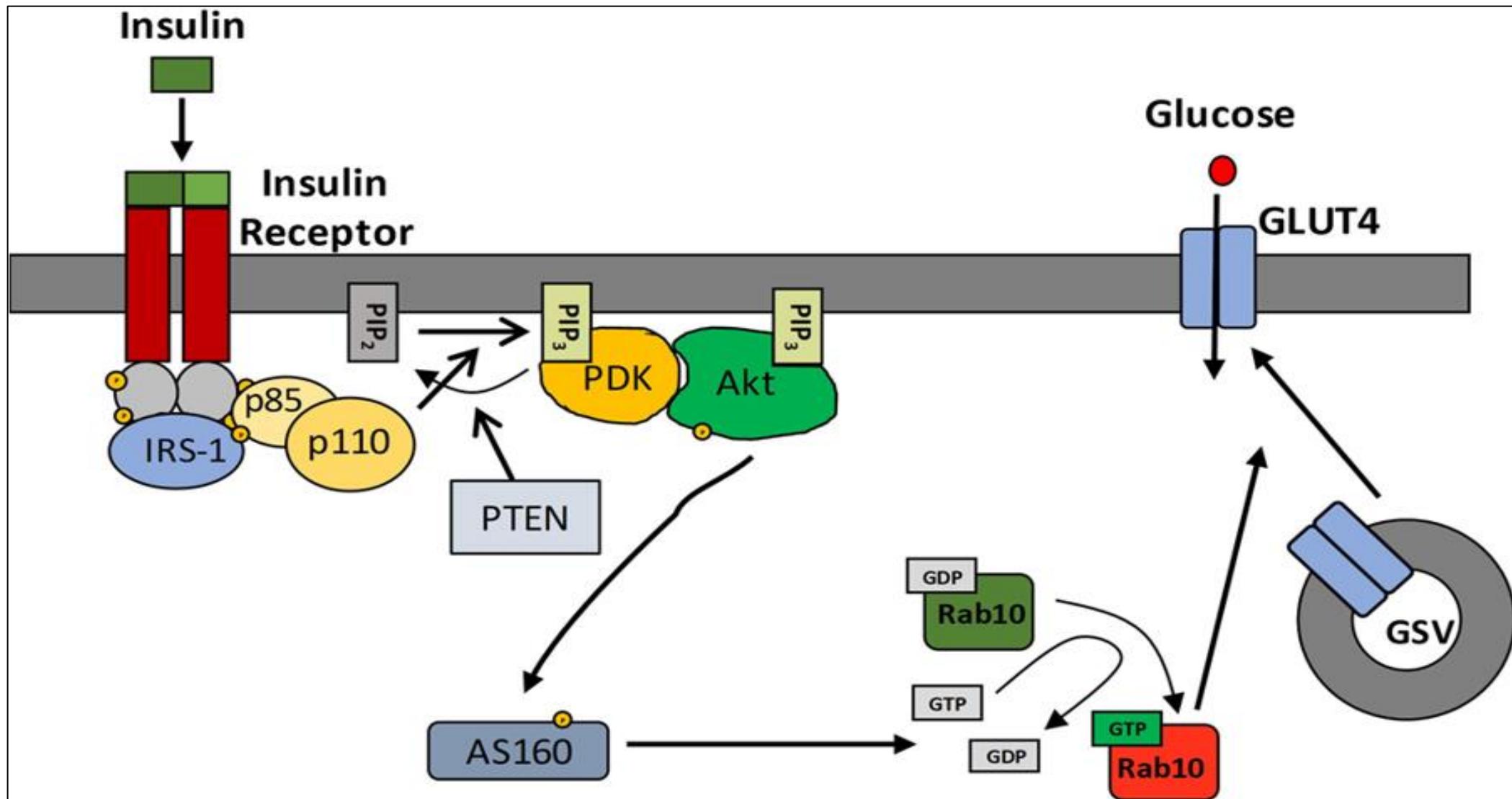


FONTE: ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>



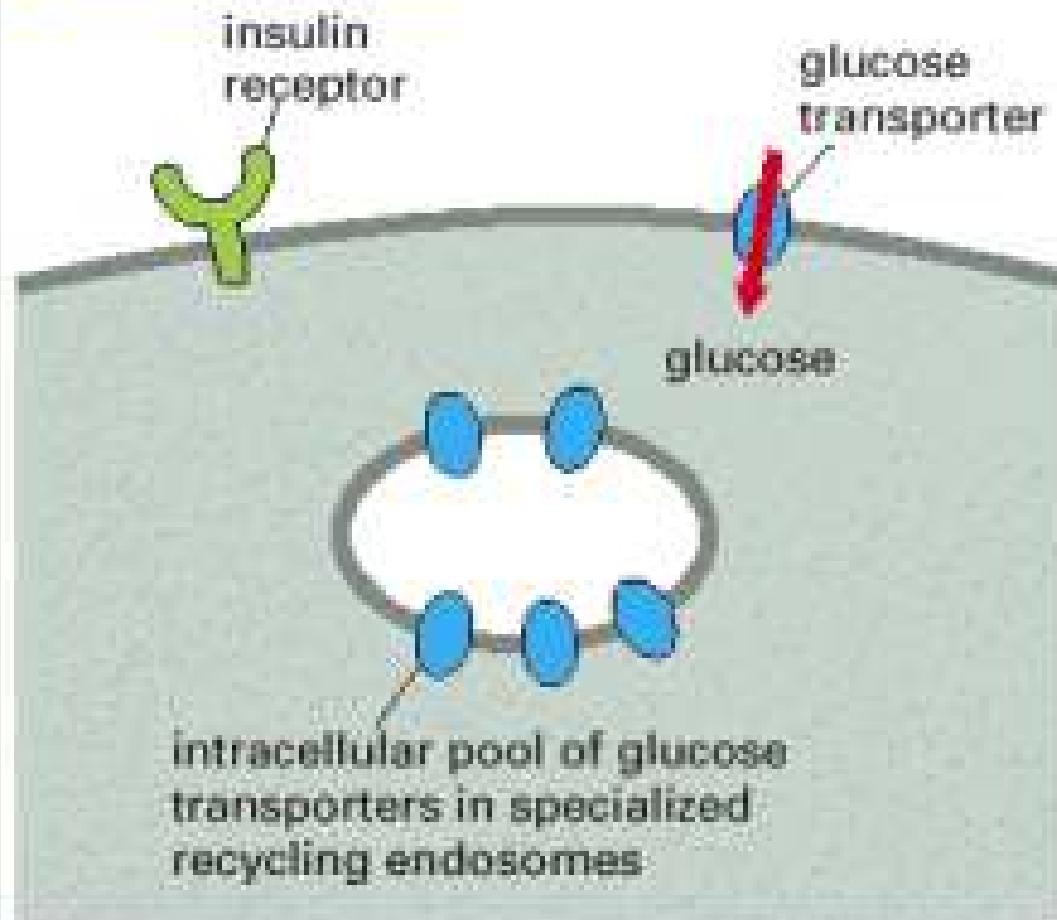
FONTE: BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. Fig. 3-13.

➤ Insulina: Mecanismos de Fosforilação:

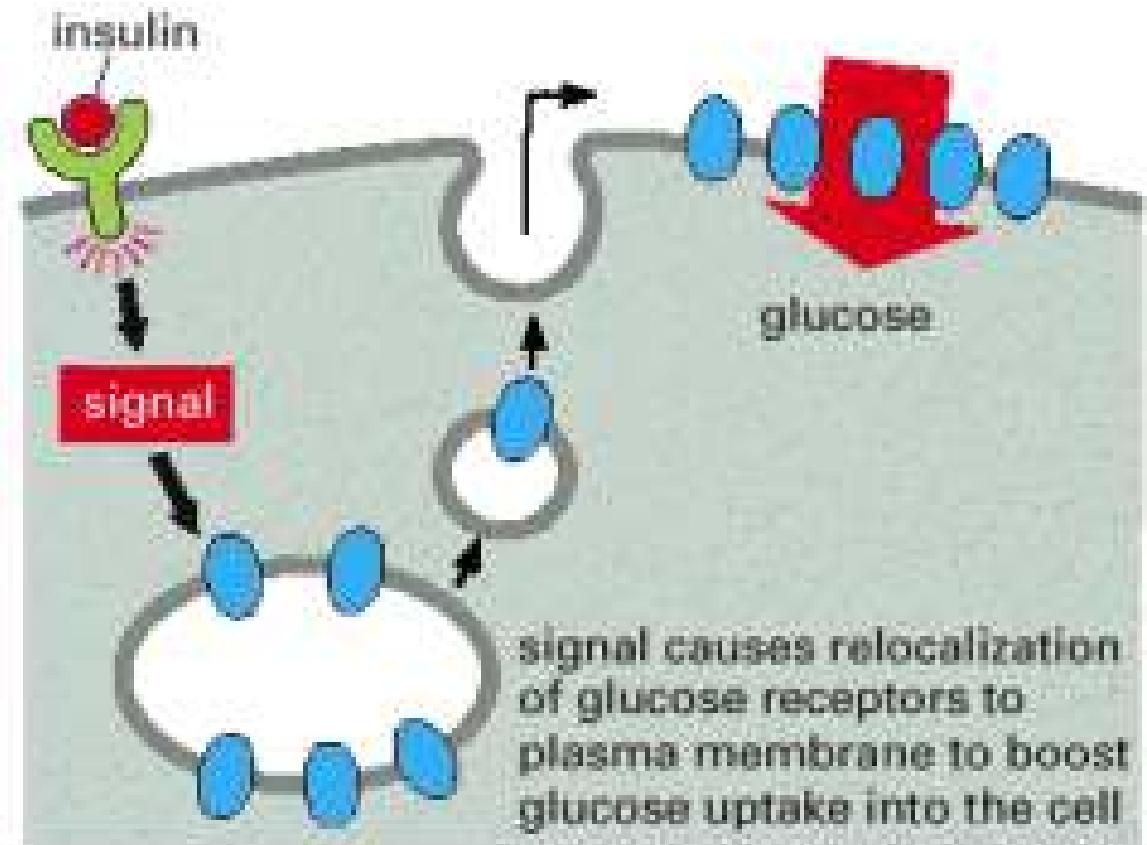


FONTE: RUTH E. CARMICHAEL, KEVIN A. WILKINSON & TIM J. CRAIG. *Scientific Reports* 9: 6477 (2019)

unstimulated cell



insulin-stimulated cell



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

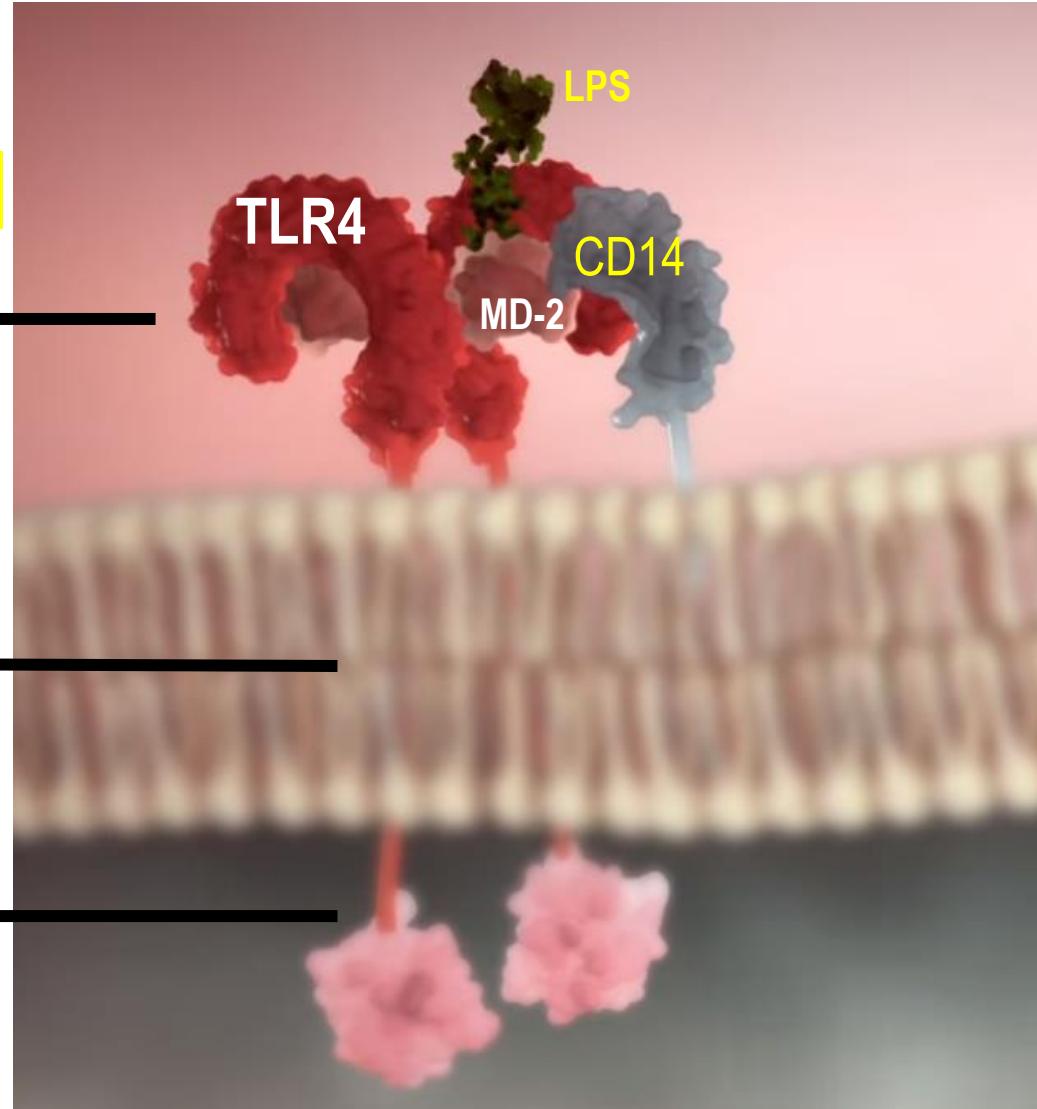
Domínio transmembrana

- aa hidrofóbicos

Domínio intracelular

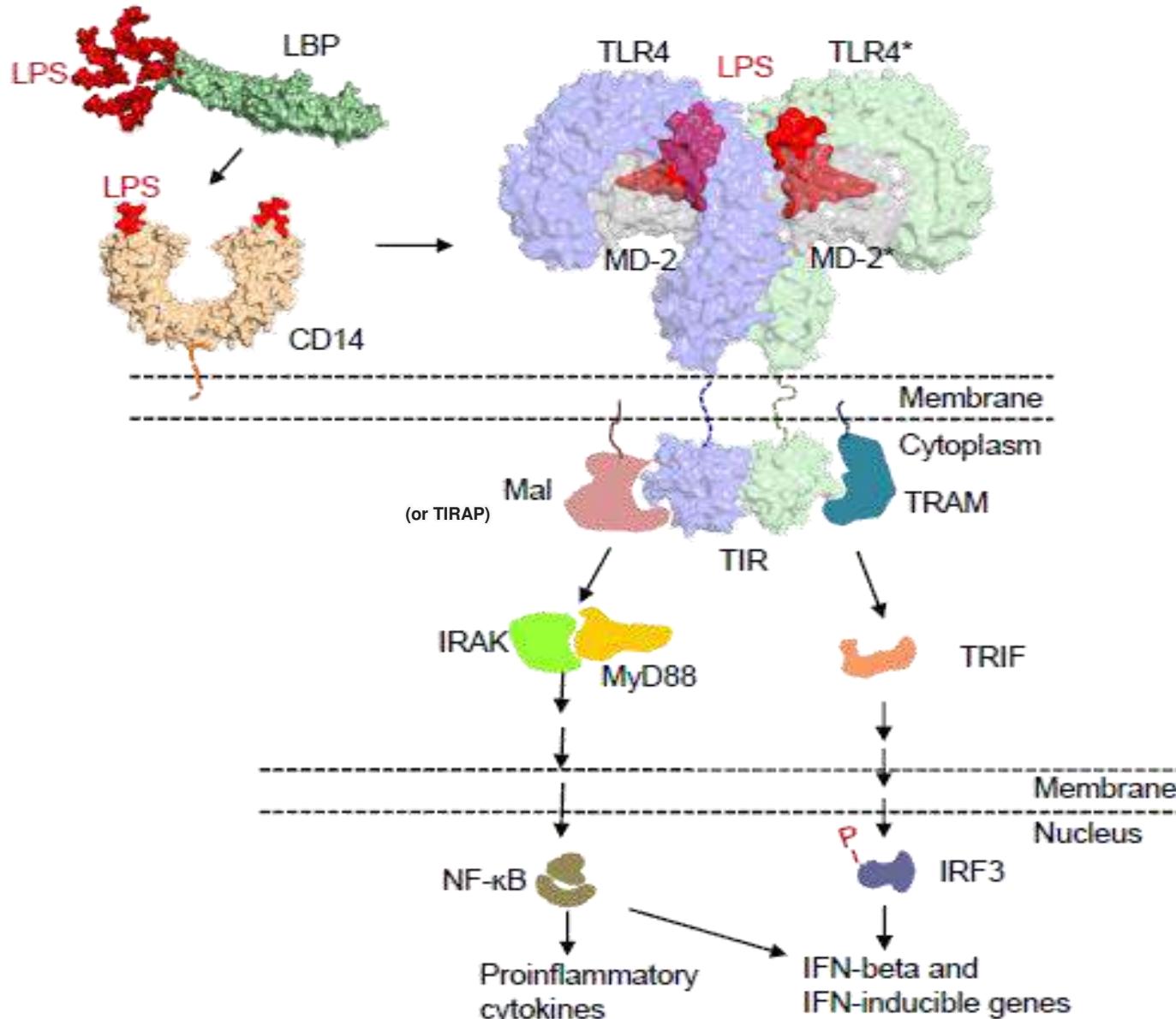
- funcional

- interação com proteínas



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

Cascata de sinalização do TLR4

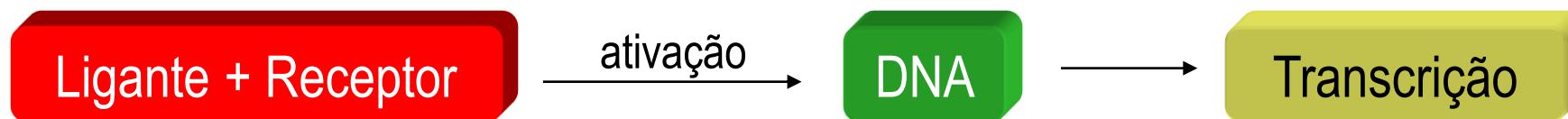


FONTE: Suppl data. PARK et al., 2009.
Nature. v. 458. doi:10.1038/nature07830

4. Receptores que regulam a transcrição

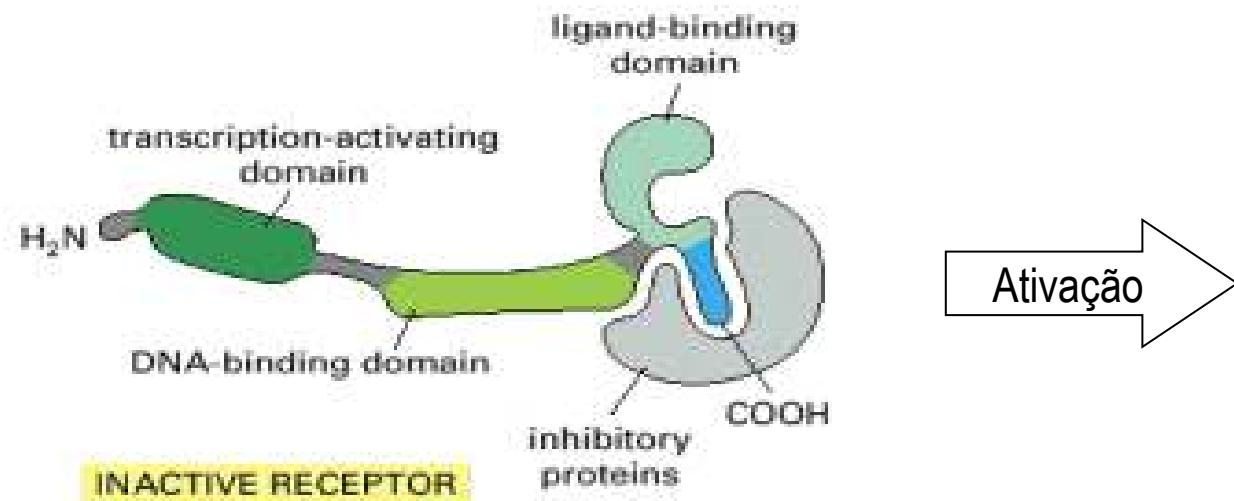
4. Receptores que regulam a transcrição

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

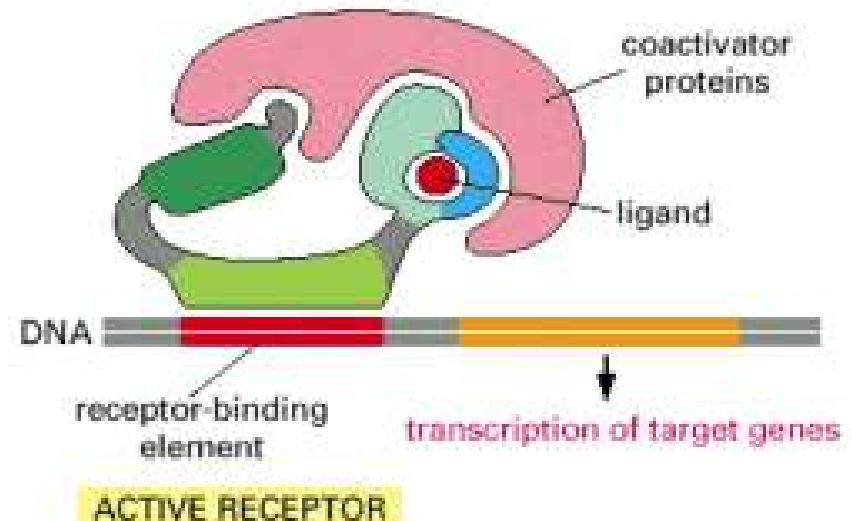


4. Receptores que regulam a transcrição nuclear

➤ Ativação do receptor



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_γ** → Tratamento do diabetes – no fígado, aumenta a lipogênese e intensifica a captação de ácidos graxos e glicose.

- Receptores para glicocorticoides (GR), estrogênio (ER α e ER β), 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
 - <https://www.ancient.eu/Asclepius>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=GXECgTLGLtl>. 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

Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE)
www.sbfte.org.br
Email: 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.