

INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

Receptores: Estrutura e Função

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 209 – Bloco K



Receptores: Estrutura e Função

Enzimas – catalisadores naturais da vida.

Receptores – sistema de comunicação natural da vida.

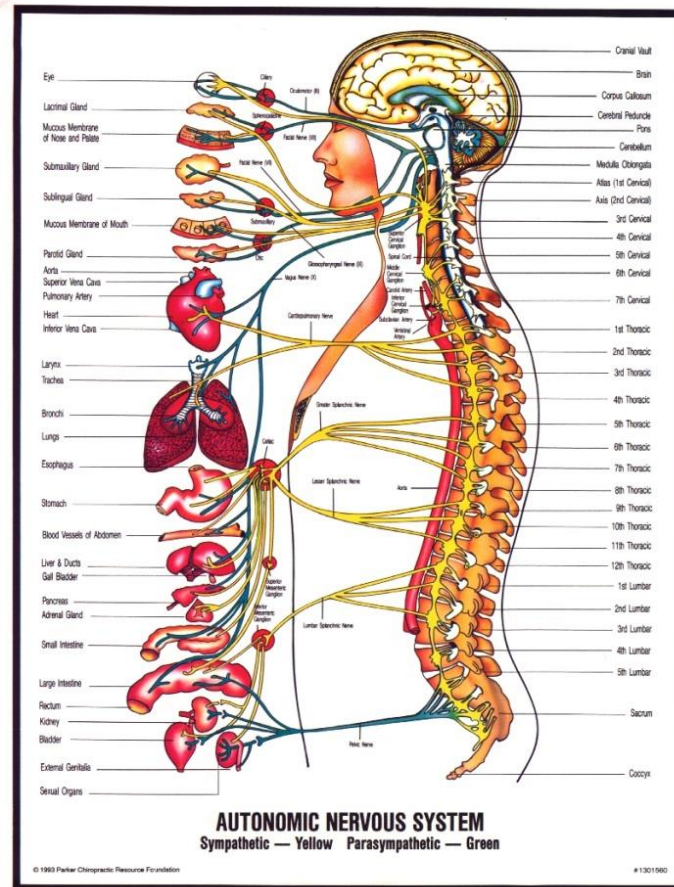
Receptores são as proteínas mais importantes a serem utilizados como alvo em Química medicinal. Em organismos complexos, receptores são o sistema de comunicação entre células. Todos os órgãos e tecidos precisam estar funcionando de forma ordenada.

Comunicação no organismo ocorre primariamente entre a coluna espinhal e o cérebro (sistema nervoso central) que recebem e enviam mensagens numa enorme rede de nervos.

Mensagens são transmitidas através de impulsos eletrônicos a partir de células nervosas até o alvo (célula muscular ou outro alvo).

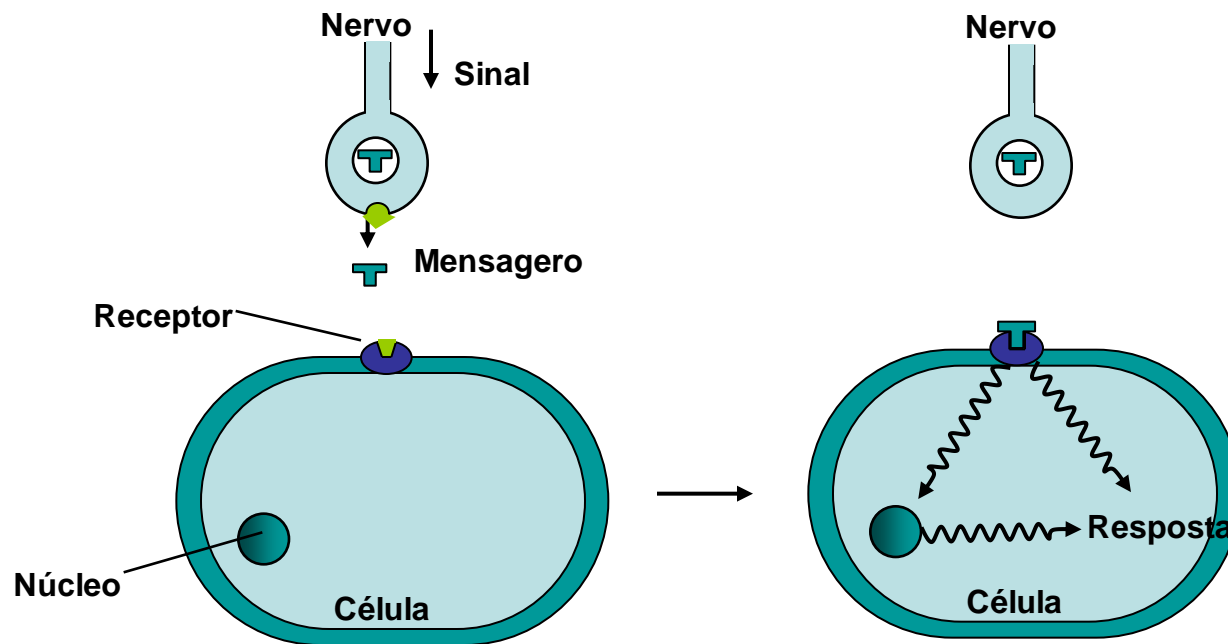
Estrutura e função de receptores

Neurônios não se conectam diretamente com as respectivas células. A comunicação é interrompida cerca de 100 Å da superfície celular. Apesar da pequena distância, elétrons não conseguem simplesmente saltar esse fenda.



Estrutura e função de receptores

Neurotransmissores fazem a ponte nesta fenda de 100 Å. Uma série de reações secundárias passam a ocorrer dentro da célula quando essas moléculas ligam-se a receptores específicos na membrana celular.



Hormônios são expelidos por glândulas. Estas moléculas circulam pelo corpo e também são capazes de ligarem-se aos receptores na superfície celular.

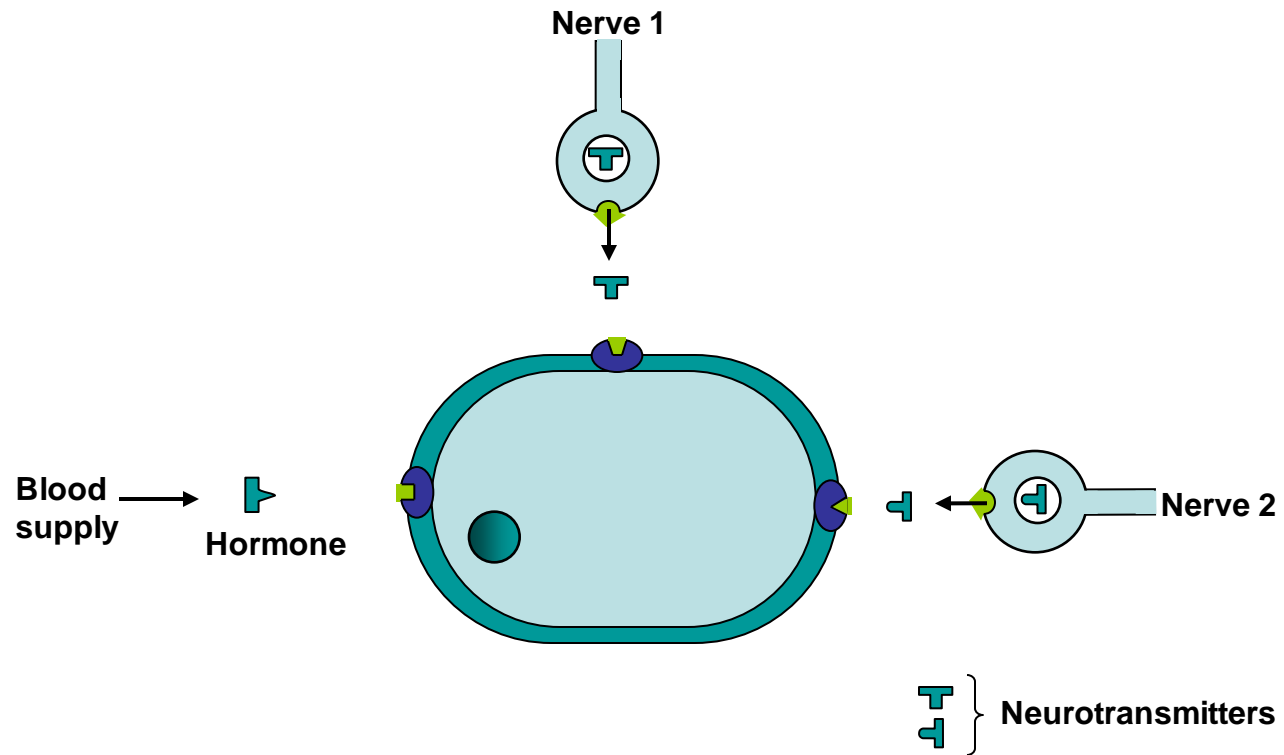
Estrutura e função de receptores

Resumo

- Proteínas globulares que funcionam como um “baú de cartas” (cada uma conta uma história) celular resultado em diferentes resultados biológicos
- Estão geralmente localizadas na membrana celular
- Recebem mensagens de mensageiros químicos vindos (moléculas específicas) de outras células
- Transmitem uma mensagem para dentro da célula resultando em efeito celular
- Cada célula possui um conjunto de receptores na membrana celular que as torna capaz de dar uma resposta diferente para cada mensageiro químico

Estrutura e função de receptores

Geralmente cada nervo expele um tipo de neurotransmissor.

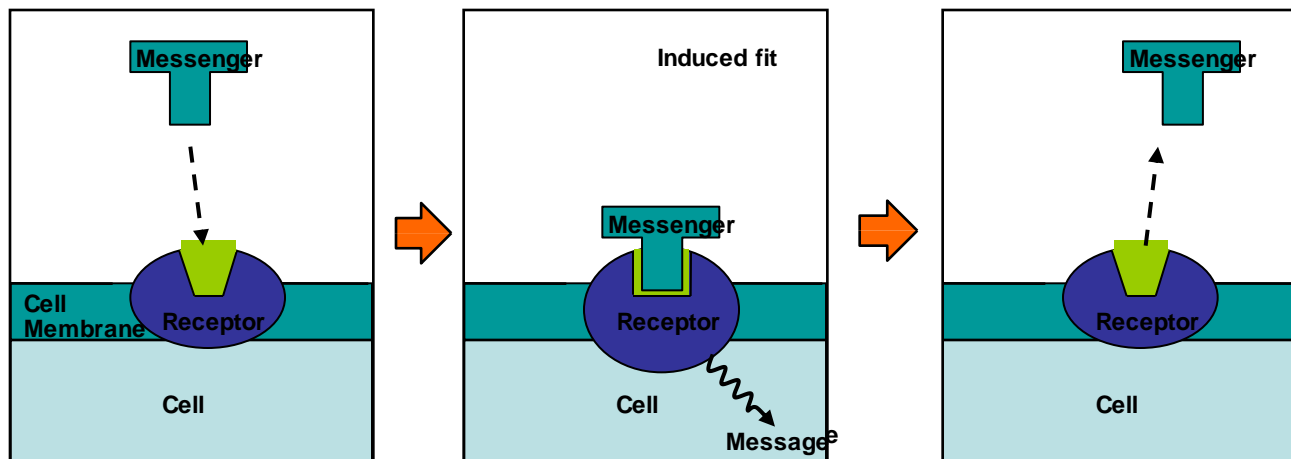


Mas isso não significa que cada célula tenha apenas um tipo de receptor.

Estrutura e função de receptores

Mecanismo

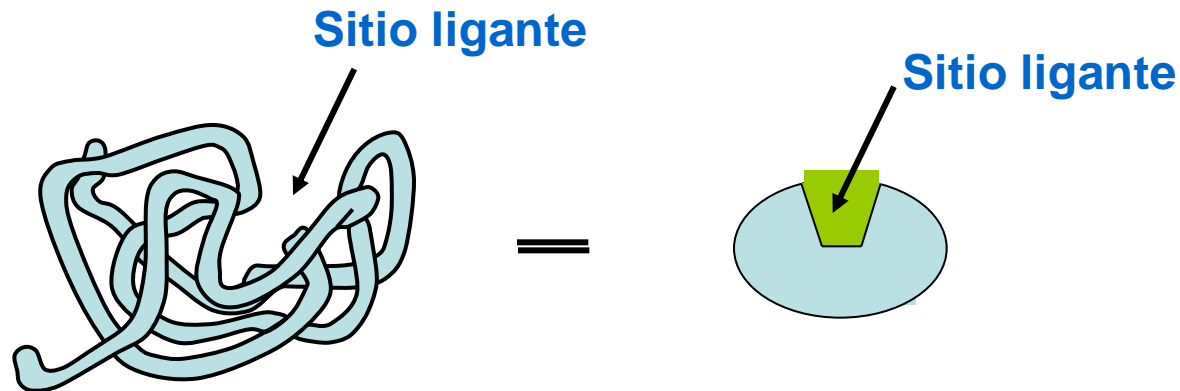
De modo semelhante ao visto para catálise enzimática, receptores respondem a forças intermoleculares causadas pela aproximação de hormônios e neurotransmissores (mensageiros químicos).



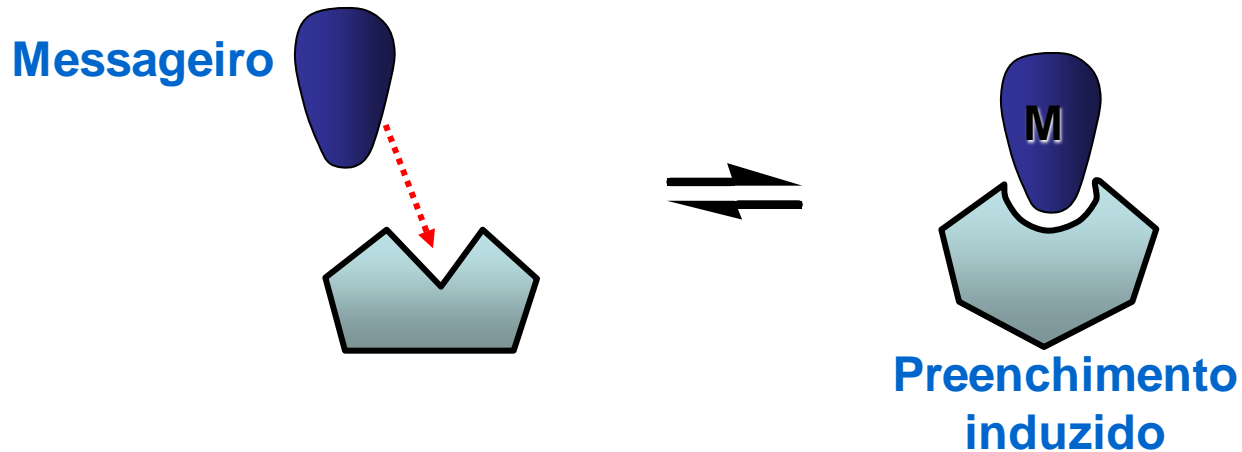
A grande diferença para catálise é que não ocorre modificação no mensageiro. Hormônios e neurotransmissores são regenerados após deixarem o **sítio ligante**.

O sítio ligante

- Cavidade presente na superfície do receptor – **equivalente ao sítio ativo de uma enzima**
- Recebe e liga o mensageiro químico
- Possui aminoácidos que ligam o mensageiro
- Não ocorre reação ou catálise



Ligante Mensageiro



- A forma do sitio ligante está próximo do formato correto para receber o mensageiro ligante
- Ligação altera o formato do receptor (preenchimento induzido)
- Modificação no formato do receptor leva a novos efeitos – transdução de sinal

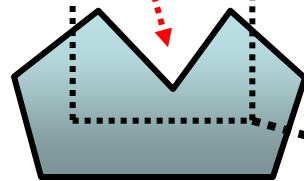
Ligante Mensageiro

Forças ligantes

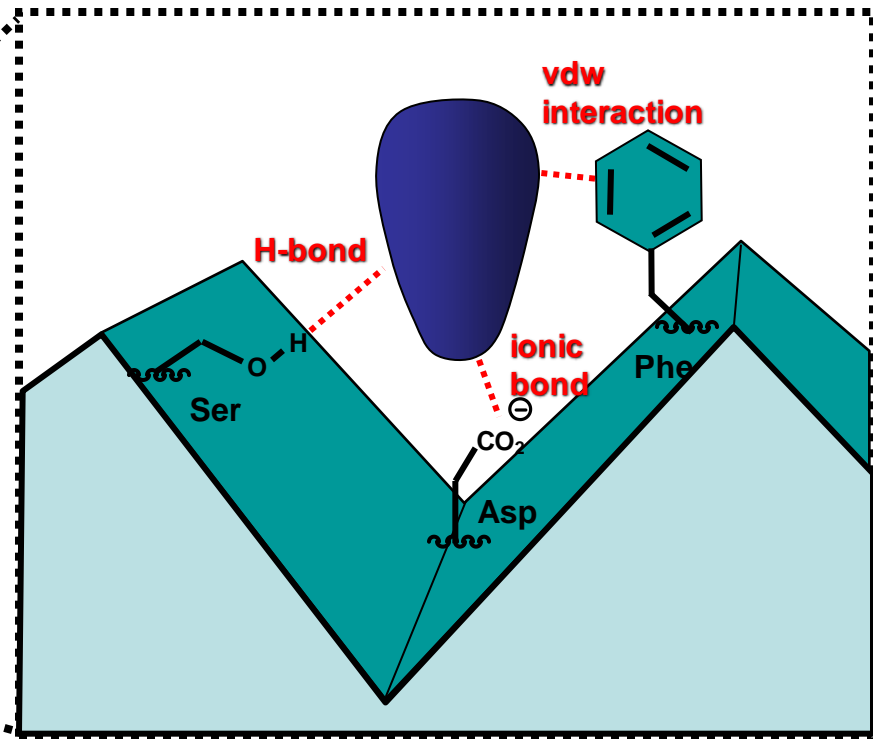
- Iônica
- ligação-H
- van der Waals

Exemplo

Sítio ligante



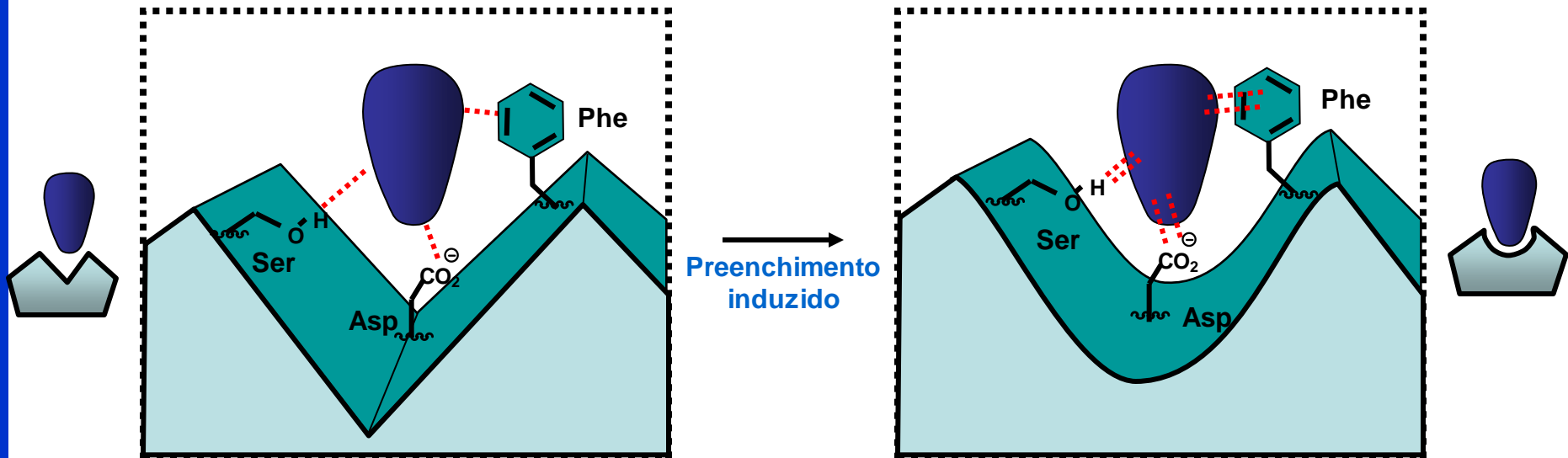
Receptor



Ligante Mensageiro

Forças intermoleculares ligantes

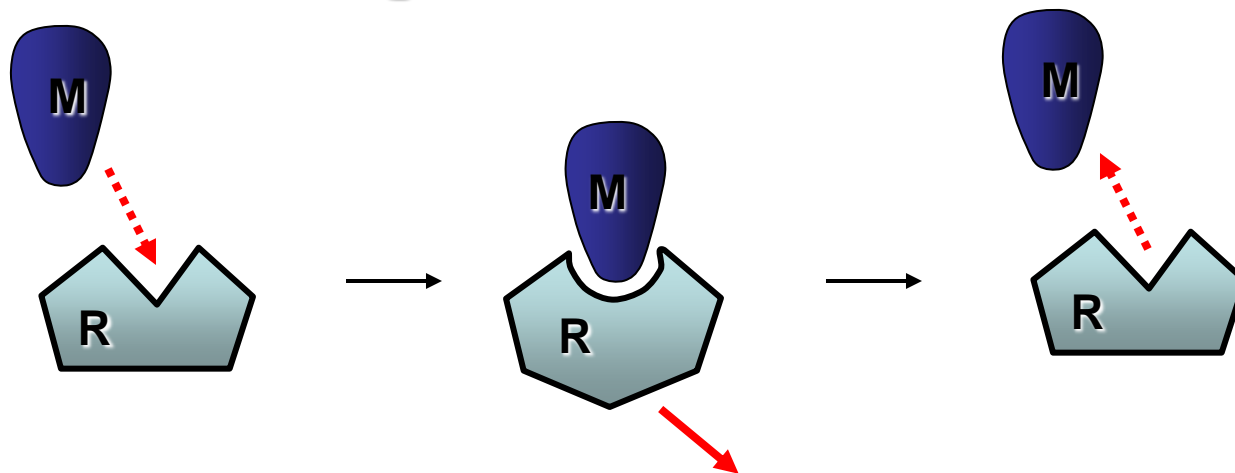
- Preenhimento induzido - Sítios de ligação alteram seu formato para maximizar ligações intermoleculares.



Ligações intermoleculares encontram-se fora do comprimento ótimo para maximizar a força ligante

Comprimento das ligações Intermoleculares otimizadas

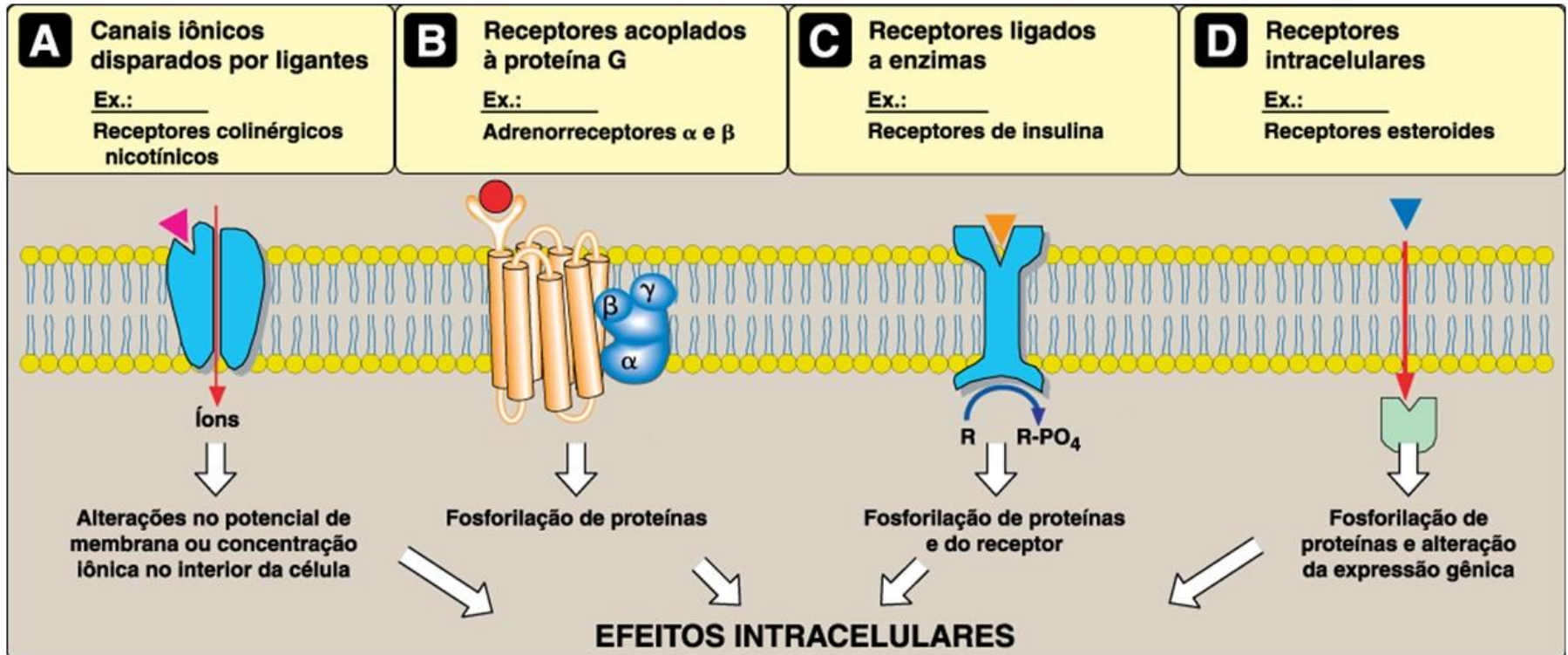
Processo Completo da Interação Receptor/Mensageiro



Transdução de sinal: produz um efeito biológico

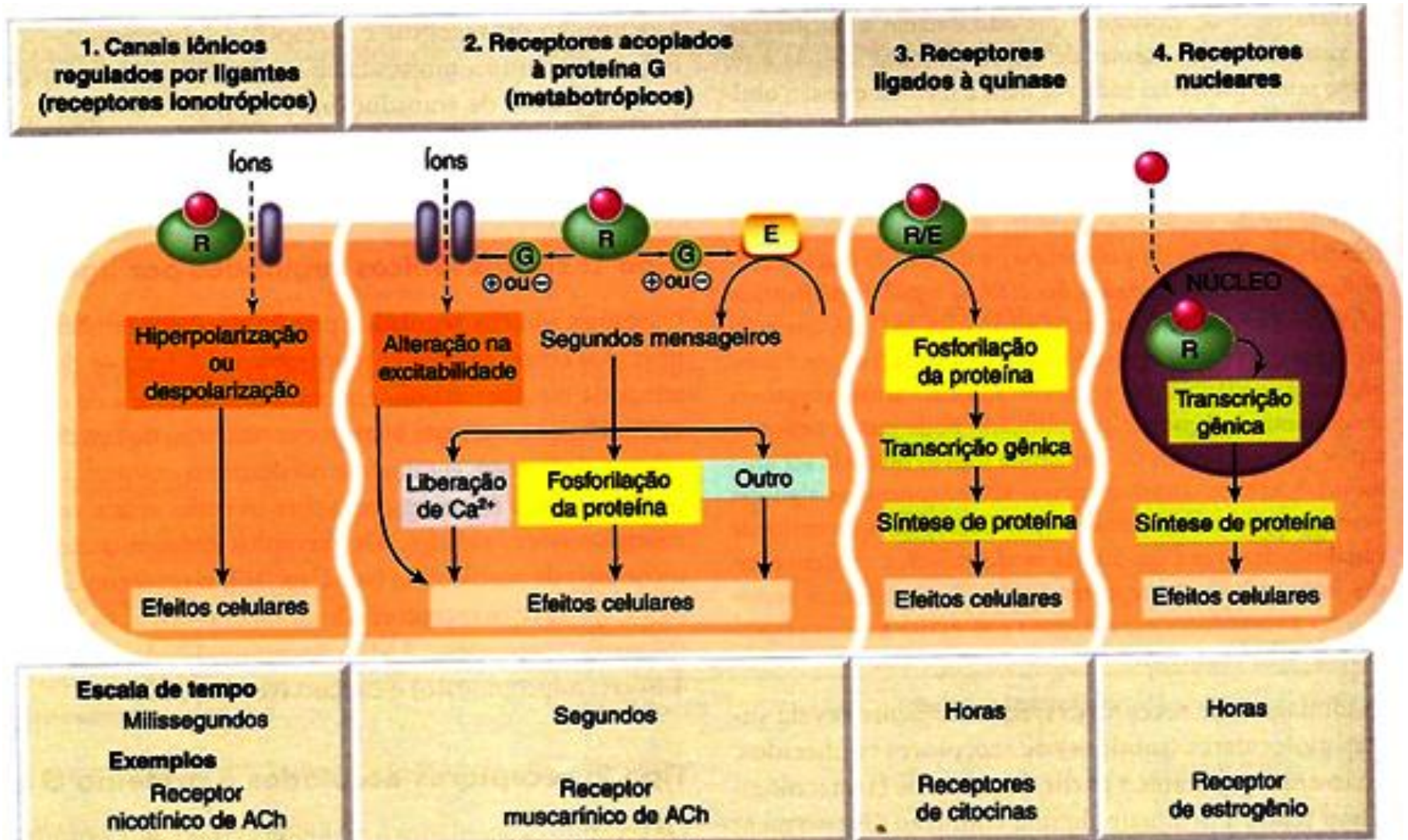
- Interações ligantes devem ser fortes o suficiente para manter o mensageiro por tempo suficiente para a transdução de sinal ocorrer
- Interações precisam ser fortes o suficiente para permitirem a partida do mensageiro
- Portanto, isto implica num balanço fino
- Planejamento de moléculas capazes de promover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

Tipos de receptores



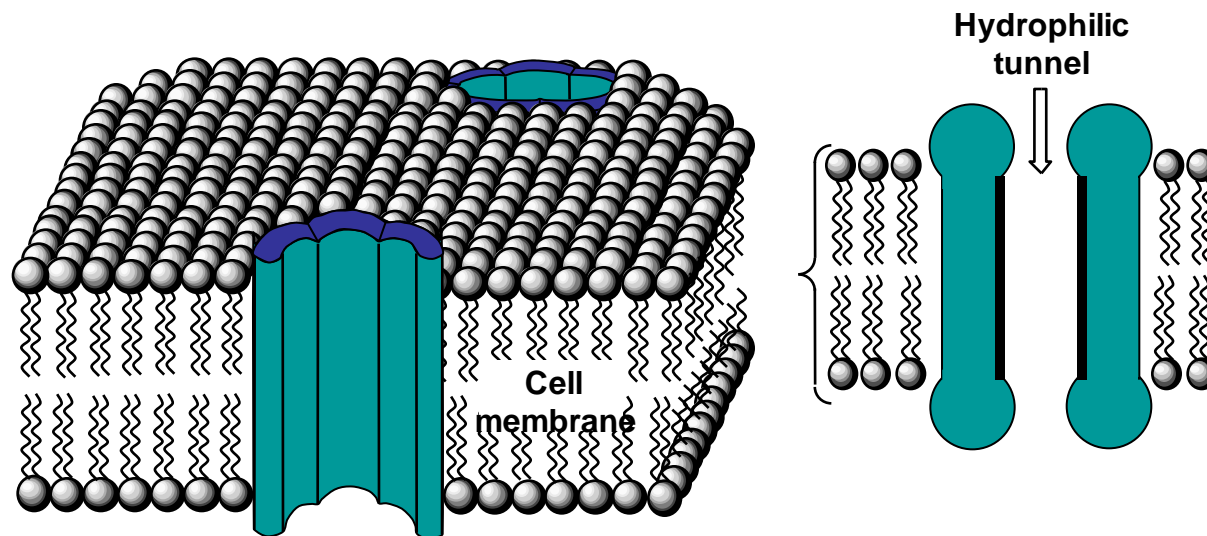
Tipos de receptores e tempo de resposta

Existem 3 tipos de receptores de membranas



Receptores – Canais iônicos

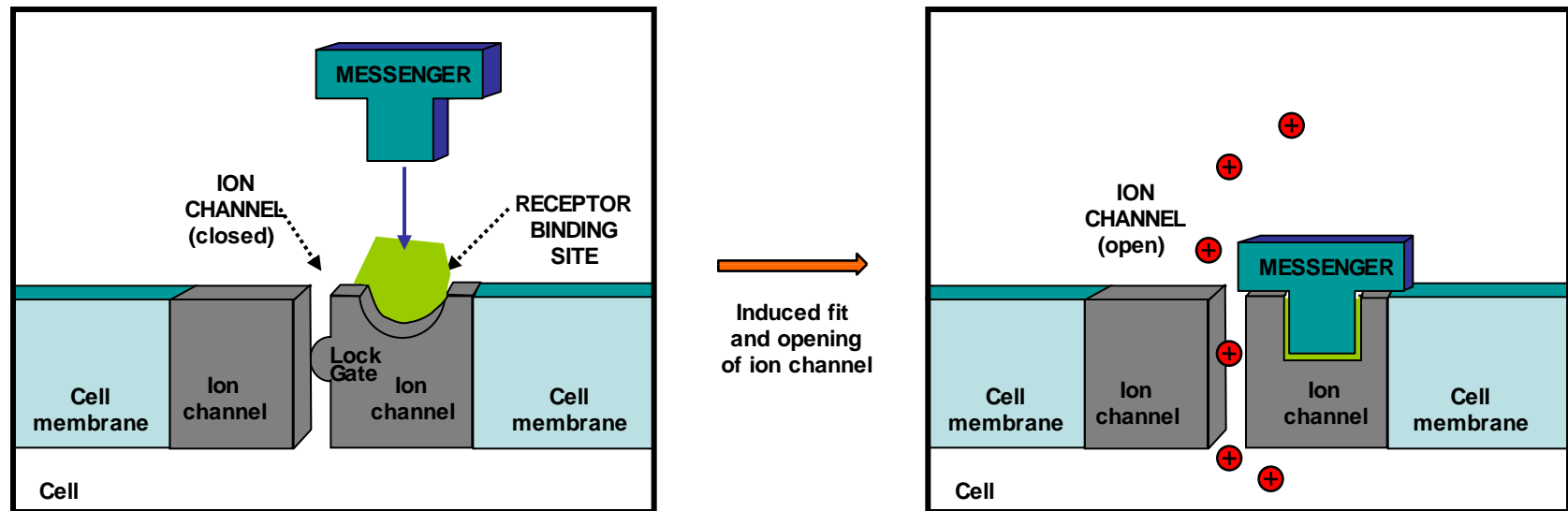
A célula possui uma membrana que impede a passagem de moléculas polares. Porém, muitas vezes, existe a necessidade de tais moléculas atravessarem a membrana fosfolipídica.



Essa abertura ocorre através de canais iônicos. Tais estruturas estão presentes na membrana celular e podem mudar de estrutura abrindo-se e fechando-se de acordo com a presença de um mensageiro químico.

Receptores – Canais iônicos

Mensageiro químico aproxima-se do receptor e ocorre a indução para formação da geometria correta.



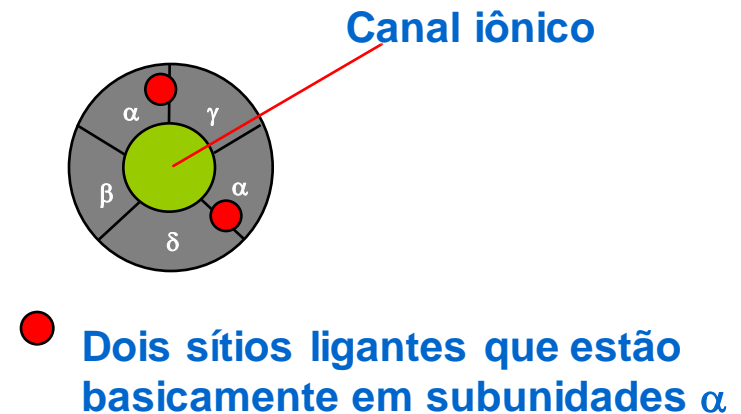
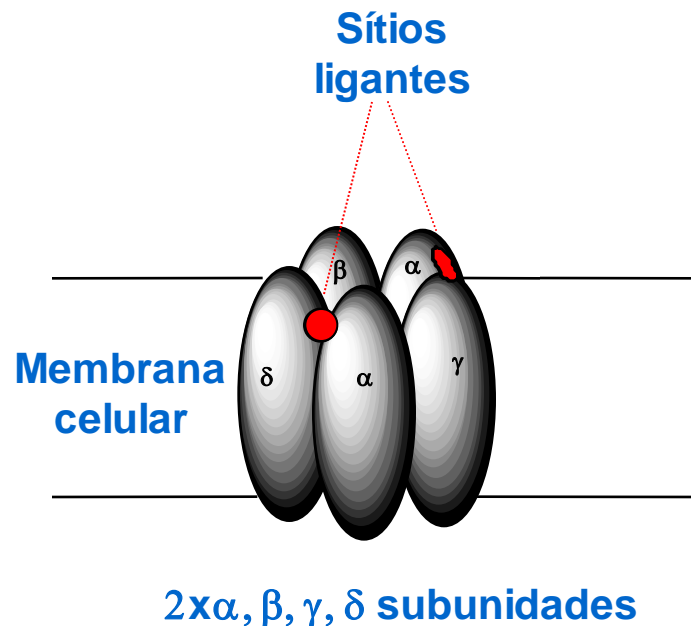
O canal iônico é aberto permitindo a passagem de milhares de íons. Portanto, ocorre amplificação do sinal. Canais iônicos são seletivos a passagem de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- . Isso explica o porquê de uma pequena quantidade de um neurotransmissor desencadear em grande efeito biológico.

Receptores – Canais iônicos

Estrutura

Canais iônicos são muitas vezes formados por diferentes glicoproteínas. Ex.: receptor de nicotina que apresenta 5 glicoproteínas diferentes. Porém, apesar de existirem vários tipos de glicoproteínas individuais, elas se doam de modo semelhante atravessando a membrana 4 vezes.

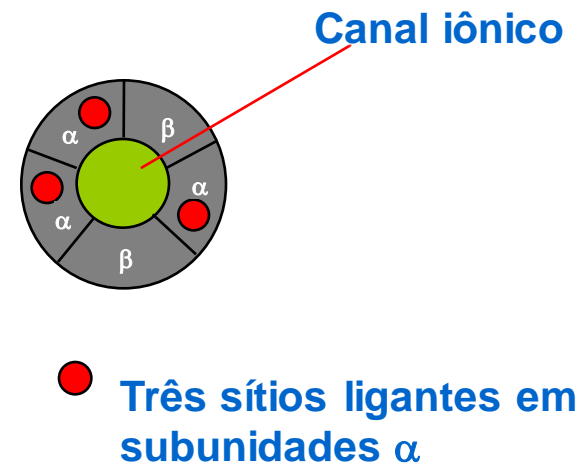
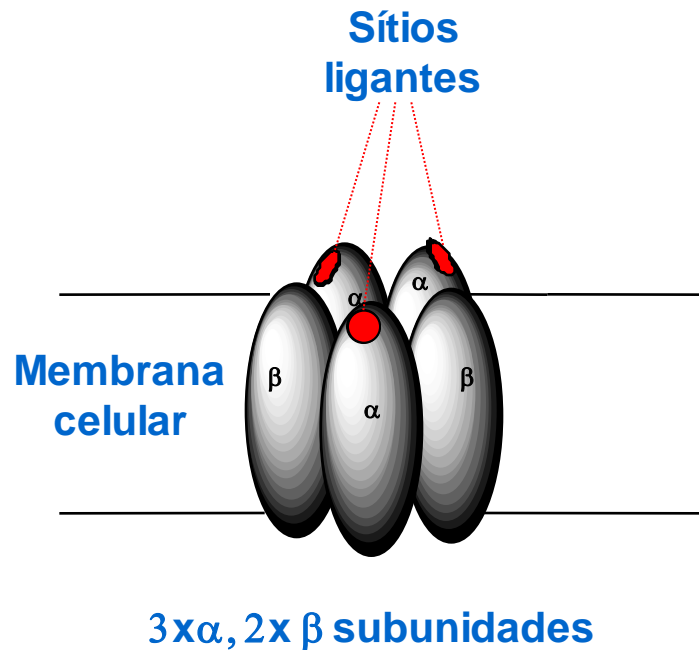
Ex.: Receptor nicotínico



Receptores – Canais iônicos

Estrutura

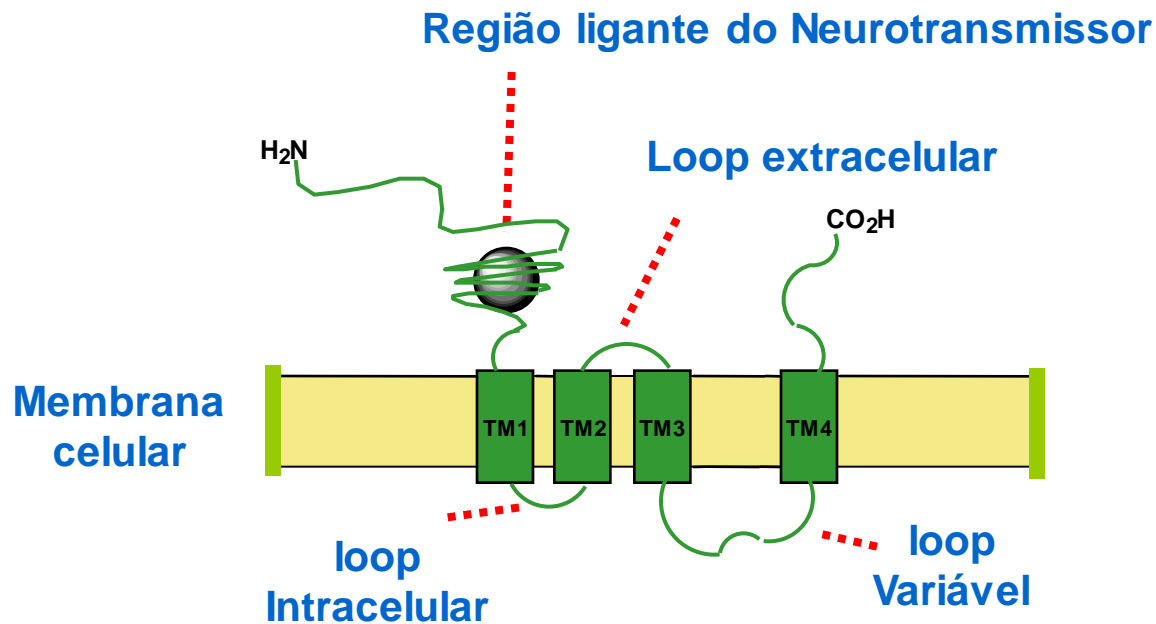
Ex.: receptor de glicina



Receptores – Canais iônicos

Estrutura

Estrutura da proteína/subunidades (Subunidades de receptores 4-TM)



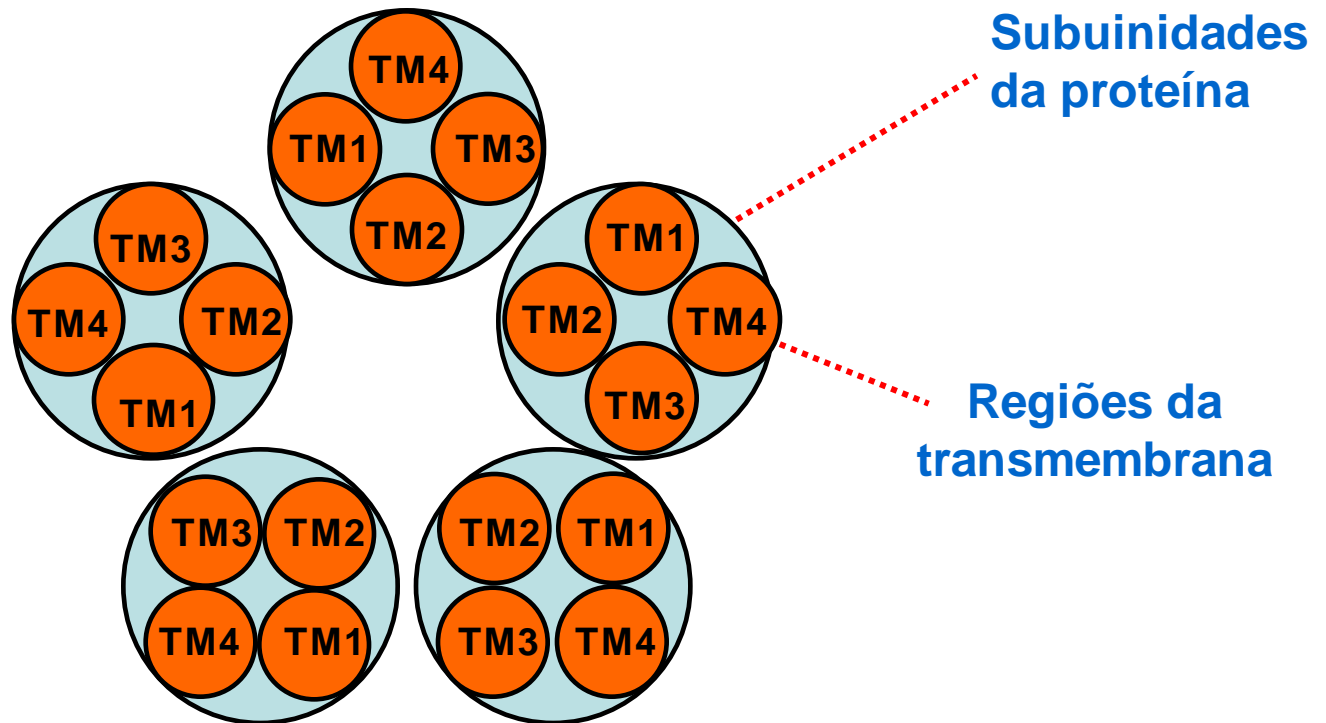
4 Regiões Transmembrana (TM)
(hidrofóbicas)

Exercício: sugira porquê as regiões TM de muitas proteínas ligadas a membrana são α -hélices.

Receptores – Canais iônicos

Estrutura

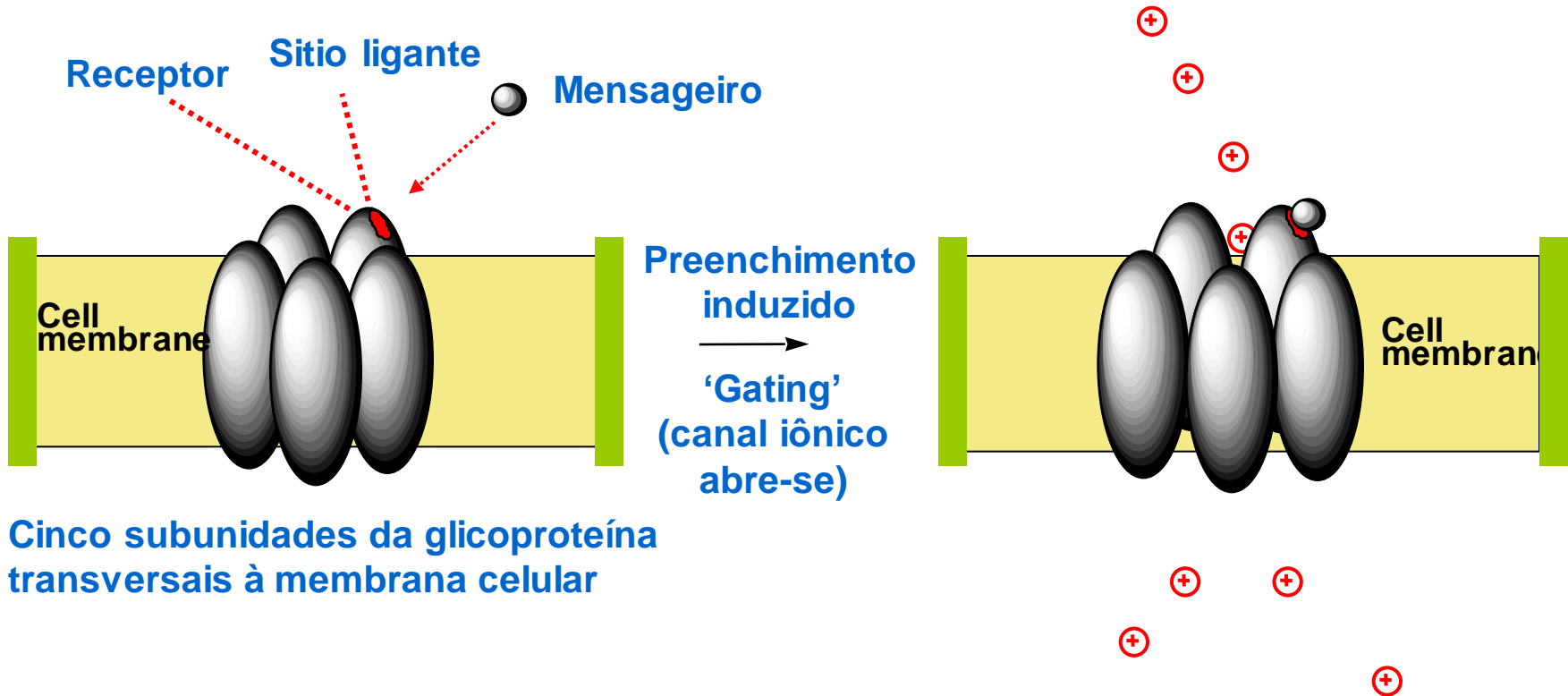
Estrutura detalhada do canal iônico



Observação: subunidade TM2 de cada proteína alinha-se ao poro central

Receptores – Canais iônicos

Gating

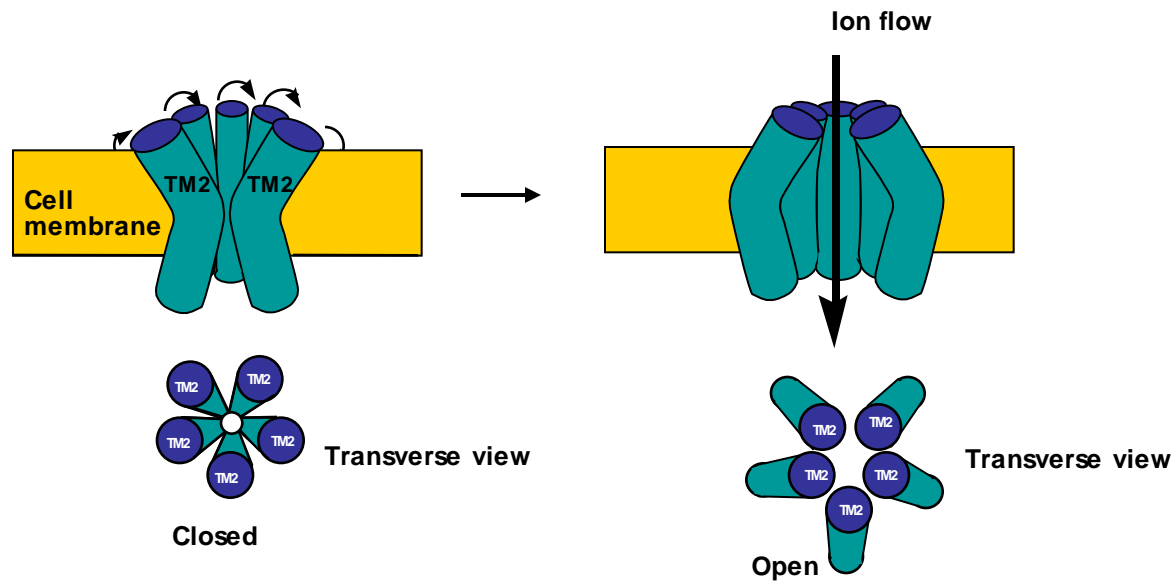


Canais iônicos catiônicos de K^+ , Na^+ , Ca^{2+} (ex. nicotínico) = excitado

Canais iônicos aniônicos de Cl^- (ex. $GABA_A$) = inibido

Receptores – Canais iônicos

Gating



- Mensageiro químico liga-se ao receptor do sítio ligante
- Preenchimento induzido resulta em mudanças conformacionais
- Segmento TM2 rotaciona para abrir o poro central

Receptores – Canais iônicos

Resumo - Gating

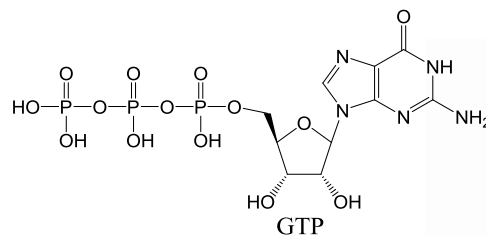
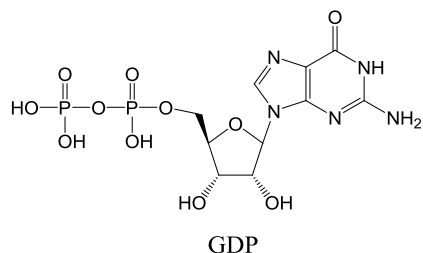
- Resposta rápida medida em msec
- Ideal para transmissão entre nervos
- Ligação do mensageiro leva diretamente ao fluxo de íons através da membrana
- Fluxo de íon = efeito secundário (transdução de sinal)
- Concentração de íons dentro da célula altera-se
- Leva a variações na Química celular

Obs.: existem outros tipos de canais iônicos que agem por diferença de potencial na membrana.

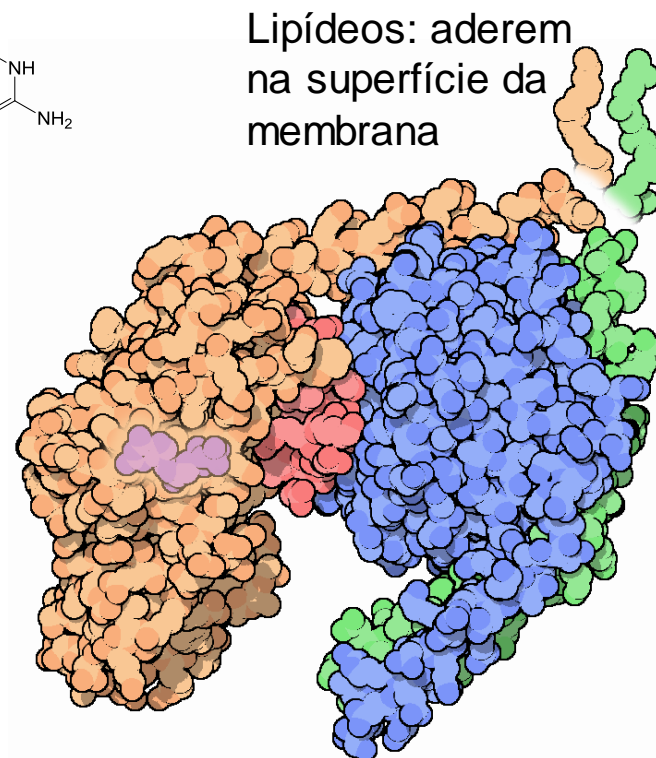
Receptores Acoplados a Proteína-G

O G na proteína-G

Proteínas-G são controladores moleculares que usam GDP (lilás) para controlar seu ciclo de sinalização. Quando GDP está ligado, a proteína-G está inativa. Para ativar esta proteína, GDP é substituído por GTP.



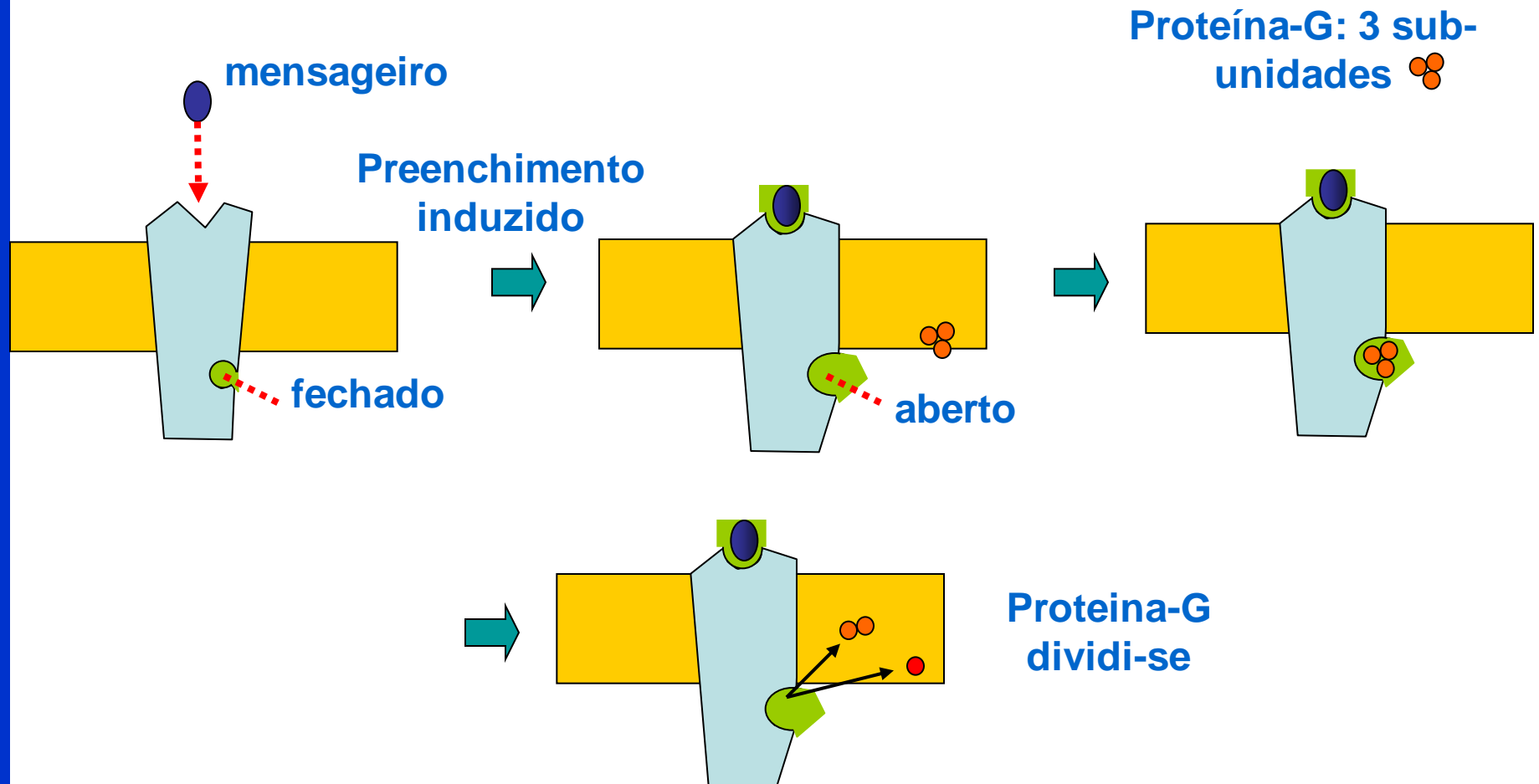
A estrutura ao lado é uma heterotrimérica proteína-G, composta por 3 cadeias diferentes: alfa (marrom claro), beta (azul) e gama (verde). A região em vermelho corresponde a um pequeno loop na superfície da subunidade alfa responsável por transmitir o sinal.



40% dos fármacos presentes no mercado agem nesses receptores! Ex.: Prozac, Claritin, heroína e manhonha.

Receptores Acoplados a Proteína-G

Receptor liga-se ao mensageiro levando ao preenchimento induzido. Em seguida, o sítio ligante abre-se para receber o sinal proteico (proteína-G). A proteína-G liga-se, estabiliza-se e divide-se



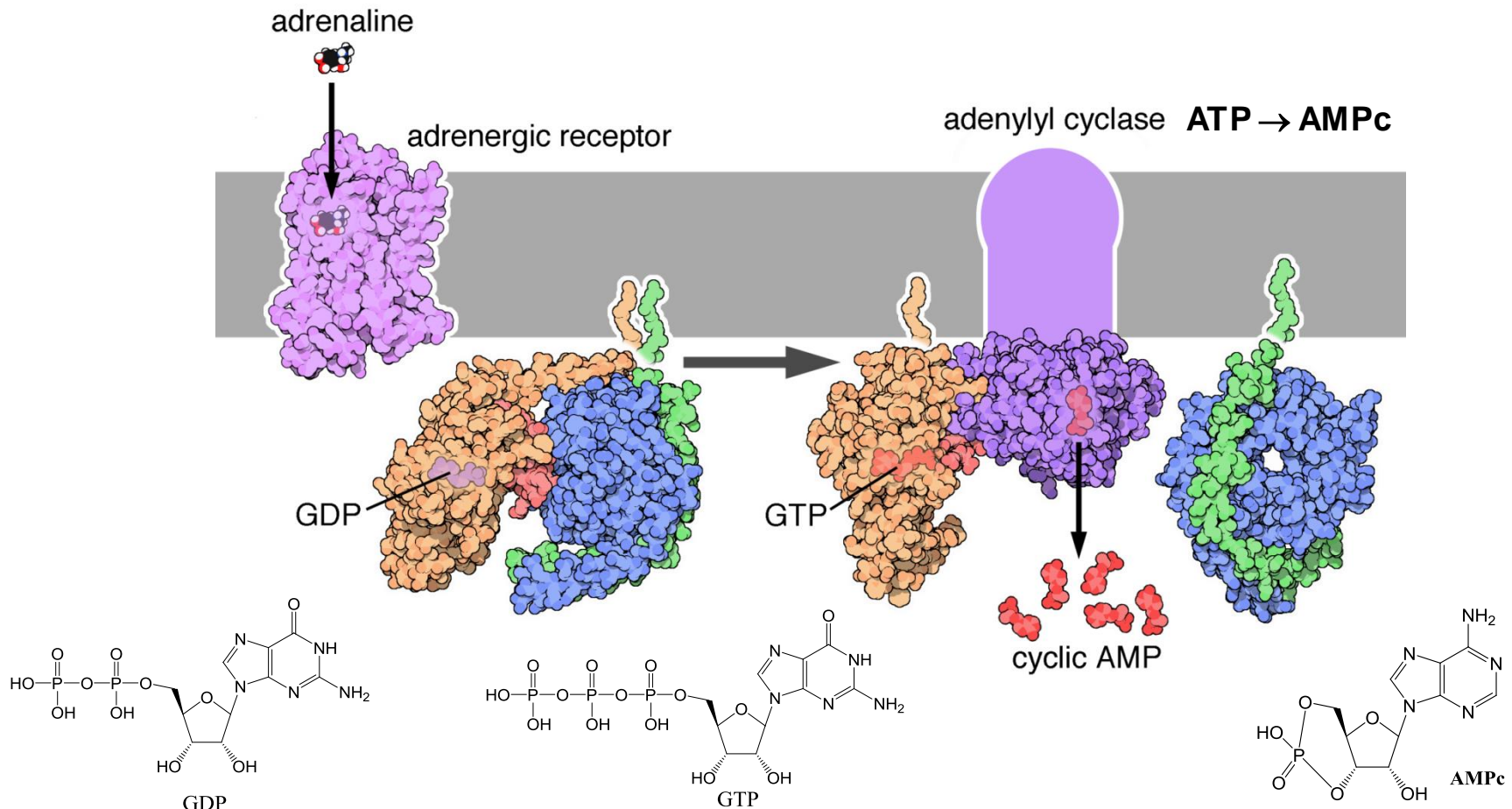
Receptores Acoplados a Proteína-G

Princípios Gerais

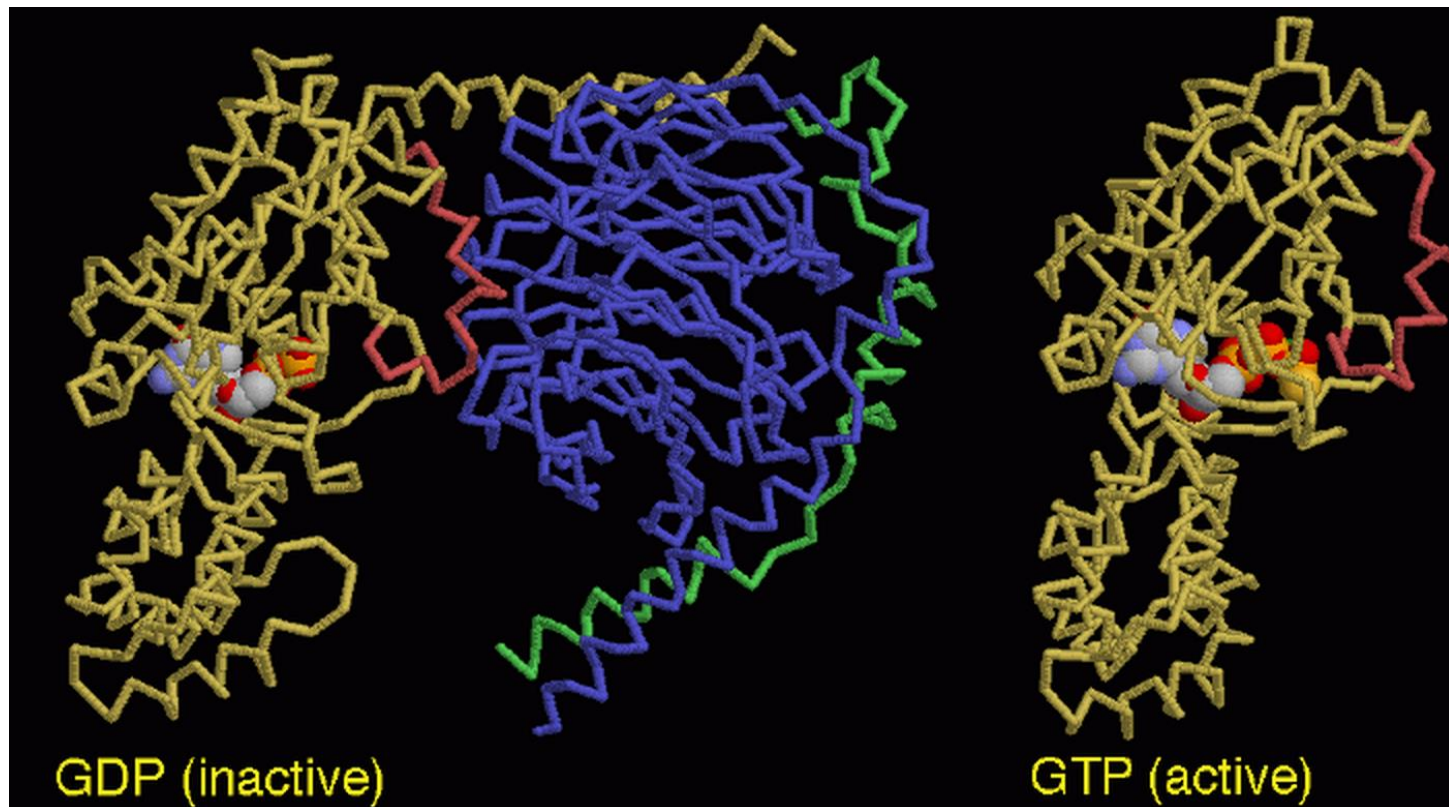
- Subunidade da proteína-G ativa enzimas ligadas a membrana
- Liga-se ao sítio ligante alostérico
- Preenchimento induzido resulta na abertura do sítio ativo
- Reação intracelular é catalisada



Adrenalina liga-se alterando a forma do receptor adrenérgico que então move-se até o heterotrímero (inativo) presente dentro da célula. Isto faz com que GDP seja substituído por GTP gerando um loop (vermelho) e mudança no formato da enzima (ativa). Proteína-G divide-se em duas partes. A subunidade alfa, que contém GTP, então move-se através da membrana até encontrar a enzima adenilil ciclase. O pequeno loop então liga-se à enzima ativando-a e conseqüentemente produzindo vários AMPs cíclicos (transformação de ATP em AMPc). AMPs espalham o sinal através da célula. Finalmente, o GTP deixa a subunidade alfa sendo que é então preenchida por GDP levando à proteína-G para sua forma inativada.



Receptores Acoplados a Proteína-G



Observe o fosfato terminal (GTP) próximo ao **loop** na forma ativa. Na forma inativa o **loop** está longe do difosfato (GDP). A forma ativa permite que a adenil ciclase possa catalisar a formação de AMPc.

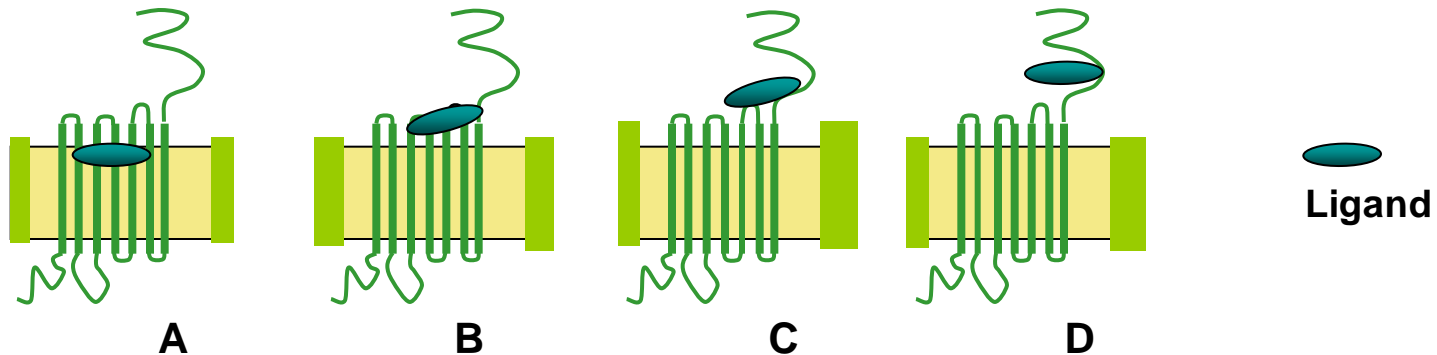
Receptores Acoplados a Proteína-G

Ligantes

- Monoamines ex.: dopamina, histamina, noradrenalina, acetilcolina (muscarínico) – neurotransmissores.
- Nucleotídeos
- Lipídios
- Hormônios
- Glutamato
- Ca^{++}

Receptores Acoplados a Proteína-G

Sítio ligante - varia dependendo do tipo de receptor



A) Monoamines: bolsões em TM hélices

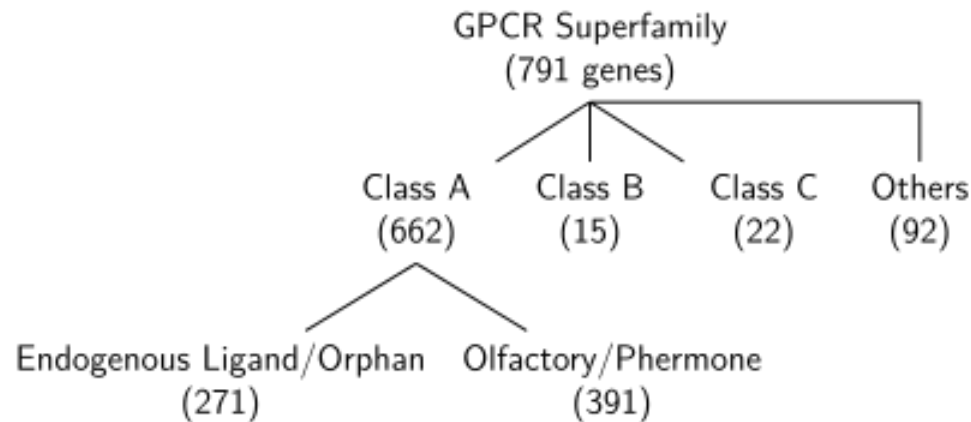
B) Hormônios peptídicos: topo da TM hélices + loops extracelulares + cadeias *N*-terminais

C) Hormônios: loops extracelulares + cadeias *N*-terminais

D) Glutamato: cadeia *N*-terminal

Receptores Acoplados a Proteína-G

Classificação (tipos)



Classe A (Rodopsina-like), Classe B (Secretina-like), Classe C (Glutamato Receptor-like), Others (Adhesion (33), Frizzled (11), Taste type-2 (25), unclassified (23))

Rodopsinas são os receptores acoplados a proteína-G mais estudados.

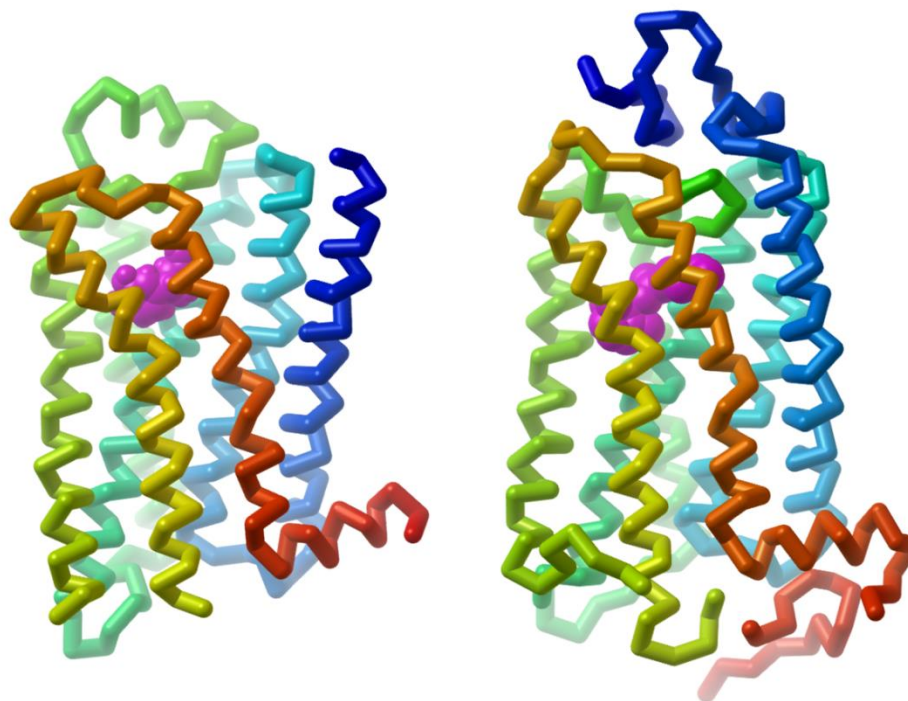
Receptores Acoplados a Proteína-G (GPCR)

Bacteriorodopsina (modelo) & Família rodopsina

- Rodopsina = receptor visual
- Muitos receptores comuns pertencem a esta mesma família
- Consequente seletividade de fármacos depende de similaridade (evolução)
- Receptores ligados a membrana são difíceis de serem cristalizados
- Estrutura de raio-X da bacteriorodopsina foi resolvida – proteína bacteriana possui similaridades a rodopsina bovina e humana.
- Estrutura da bacteriorodopsina foi utilizada como “template” para outros receptores
- Um modelo para os receptores foi contruído baseado no template e sequência de aminoácidos
- Sítios ligantes identificados pelo modelos permitem o planejamento de fármacos
- Estrutura cristalina para rodopsina e receptores β_2 -adrenergicos foram resolvidos (2007) - permitindo melhores “templates”
- Recentemente, foi criado um banco de dados GPCR-HGmod contendo a estrutura de todas as proteínas-G humanas acopladas a receptores através de modelagem por analogia ou ab initio. (ver Zong Lab – Univ. Michigan).

Receptores Acoplados a Proteína-G (GPCR)

Apesar da grande importância dessa classe de receptores, seu estudo é complexo visto que estão geralmente escondidos dentro da célula. Por muitos anos, a estrutura da rodopsina-bacteriana foi a única disponível para estudos iniciais de outros receptores.



Receptor adrenérgico
PDB: 2rh1

rodopsina
PDB: 1f88

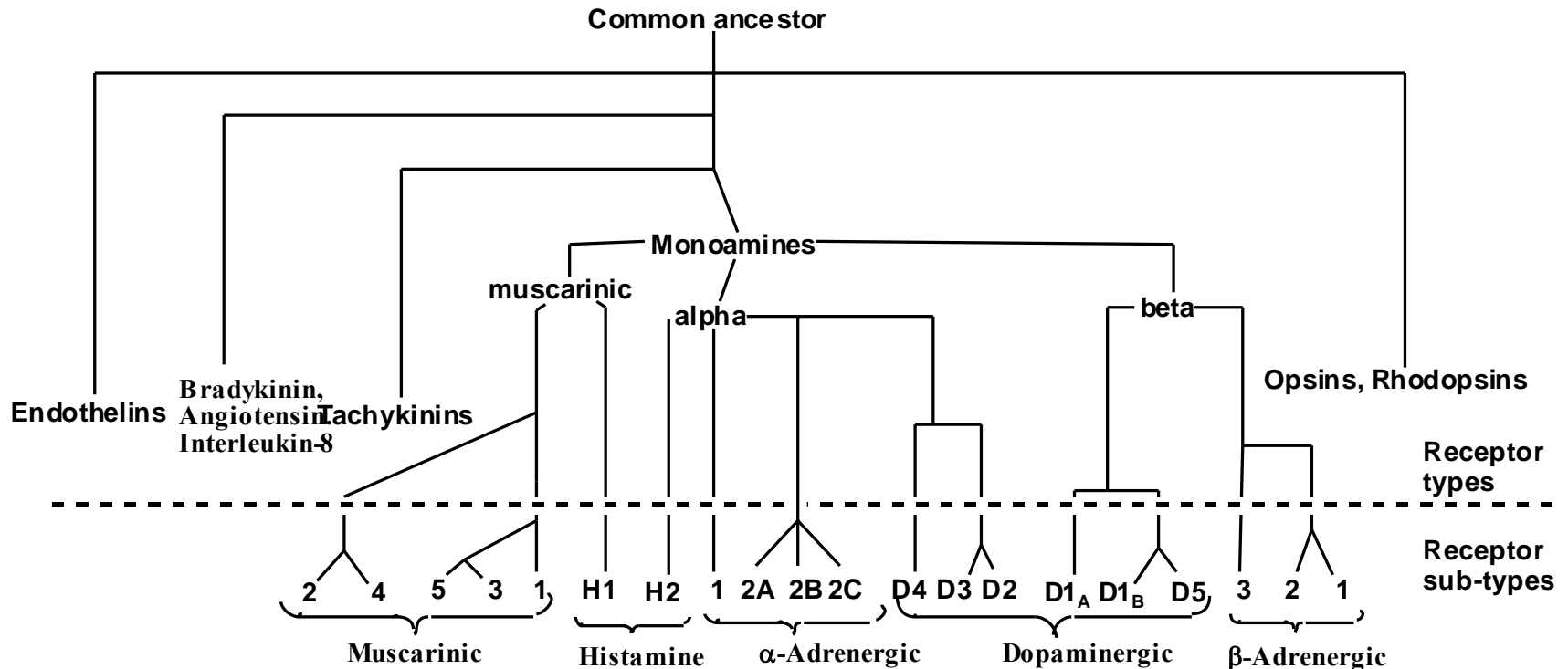
High resolution crystal structure of human B2-adrenergic G protein-coupled receptor.



O receptor adrenérgico (porção superior) foi acoplado a isozyme (porção inferior) para facilitar a cristalização e resolução por difração de raio-X.

Receptores Acoplados a Proteína-G (GPCR)

Bacteriorodopsina & Família das Rodopsinas



Estes receptores possuem grande similaridade, apesar de apresentarem cadeias de AAs diferentes. Acredita-se que essa similaridade deriva-se de um ancestral comum entre eles. O conhecimento das linhas evolucionárias de cada receptor permite o desenho específico de moléculas para cada subtipo (ex.: receptores dopaminérgicos).

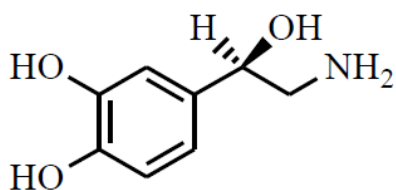
Receptores Acoplados a Proteína-G (GPCR)

Tipos e subtipos de receptores

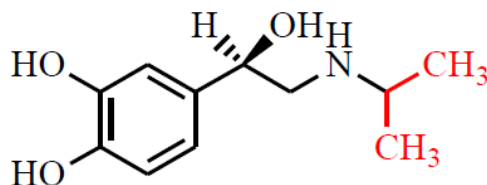
O mesmo ligante endógeno pode ligar-se a receptores diferentes resultado em diferentes respostas sistêmicas. Os subtipos estão espalhados em diferentes partes do organismo permitindo que uma molécula possa ser desenhada para interagir numa determinada região específica do corpo.



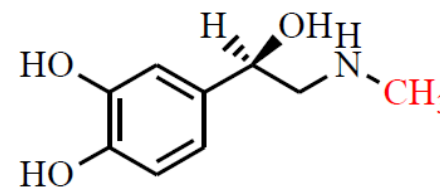
Exercício: existem dois tipos principais de receptores adrenérgicos: α - e β -adrenoceptores. Noradrenalina apresenta pequena seletividade para o α -receptor, enquanto que isoprenalina mostra seletividade pelo β -adrenoceptor. Adrenalina não apresenta nenhuma seletividade por estes receptores ligando-se igualmente a ambos. Sugira uma explicação para essas diferenças em seletividade.



Noradrenaline



Isoprenaline

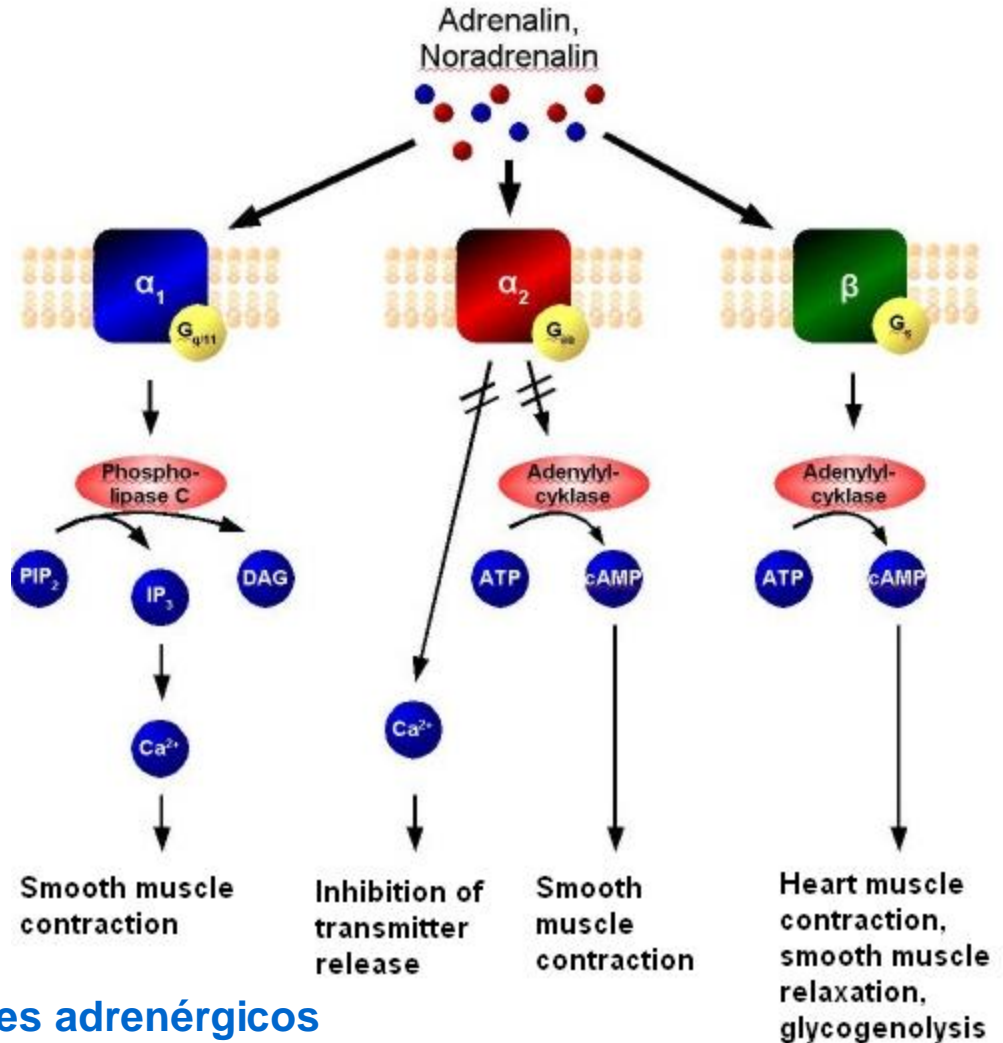


Adrenaline

Receptores Acoplados a Proteína-G

Tipos e subtipos de receptores

- Tipos e subtipos de receptores não são distribuídos uniformemente nos tecidos
- Seletividade em termos de alvo leva a seletividade tecidual



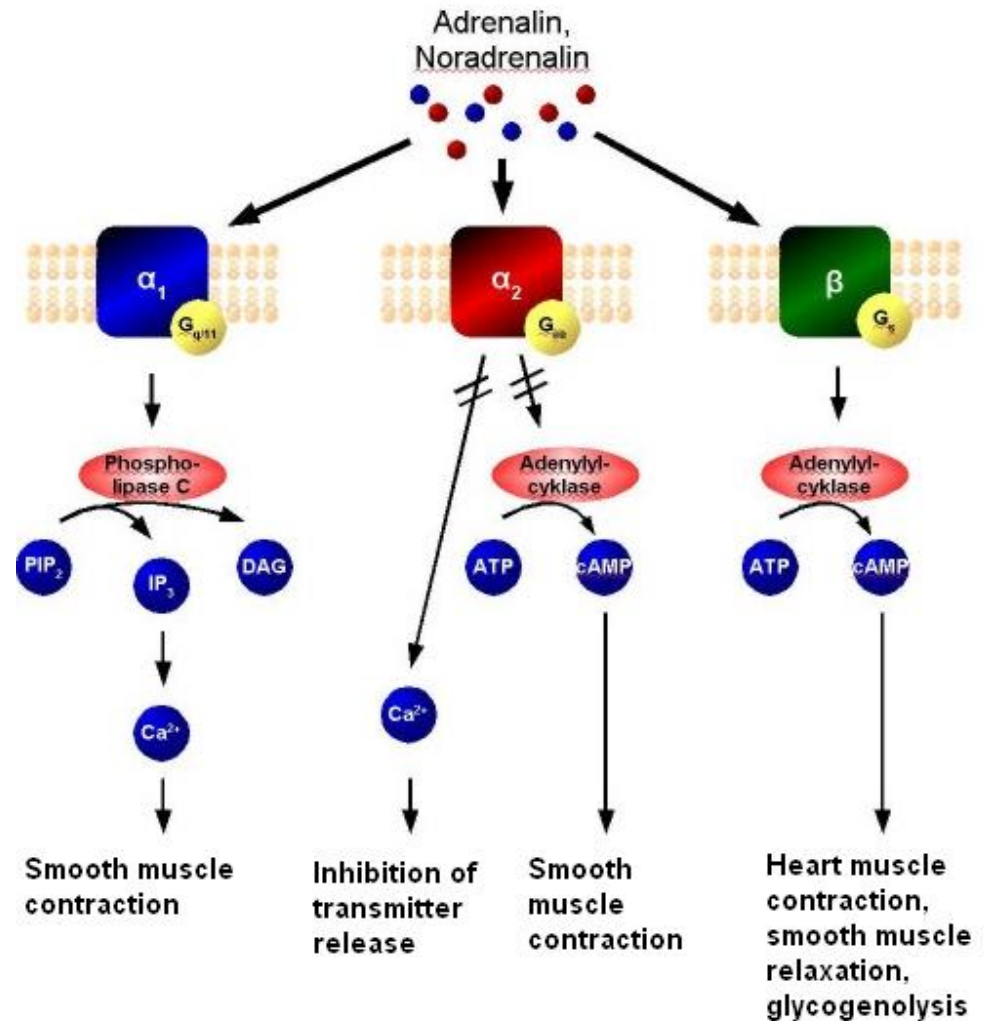
Músculo cardíaco
Células gordurosas
Músculos bronquiais
Trato GI

β_1 receptores adrenérgicos
 β_3 receptores adrenérgicos
 α_1 & β_2 receptores adrenérgicos
 α_1 α_2 & β_2 receptores adrenérgicos

Receptores Acoplados a Proteína-G

Tipos e subtipos de receptores (circulação)

Adrenalina reage tanto com α - e β -adrenoreceptores causando vasoconstrição e vasodilatação, respectivamente. Embora receptores α sejam menos sensíveis à adrenalina, sua ativação sobrepõem os efeitos da vasodilatação, pois há mais receptores α_1 periféricos do que β . Portanto, maiores níveis de adrenalina no sistema circulatório causa vasoconstrição. Em menores concentrações de adrenalina, o estímulo dos β -adrenoreceptores sobressai produzindo vasodilatação seguido de diminuição da pressão no sistema vascular periférico.



Ligação ao α_2 diminui a produção do neurotransmissor

Receptores Acoplados a Proteína-G

Tipos e subtipos de receptores (Pulmões vs Coração)

Receptores β_1 presentes sobretudo no coração, aparelho justa glomerular do rim, intestino, nas regiões oculares responsáveis pela produção de humor aquoso, tecido adiposo e em menor quantidade nos tecidos brônquicos.

Receptores β_2 existem predominantemente no tecido brônquico, no músculo liso vascular, no pâncreas endócrino (produção de insulina), trato gastrointestinal e em menor quantidade no coração e troncos principais das artérias coronárias

Efeito do bloqueio β_1

- Redução de frequência cardíaca
- Diminuição da força de contração (inotropismo negativo)
- Redução de pressão arterial
- Redução do volume sistólico

Efeito do bloqueio β_2

- Broncoconstrição
- Vasoconstrição coronária e muscular
- Inibição da liberação de insulina

Receptores ligados a tirosina quinase

Receptores quinase são uma família de receptores que ativam enzimas diretamente sem a necessidade de proteína-G.

O mensageiro interage alostericamente com o receptor liberando o sítio ativo (enzimas quinase) capaz de promover reações de fosforilação de proteínas.

ATP como cofator é necessário como fonte de fosfato.

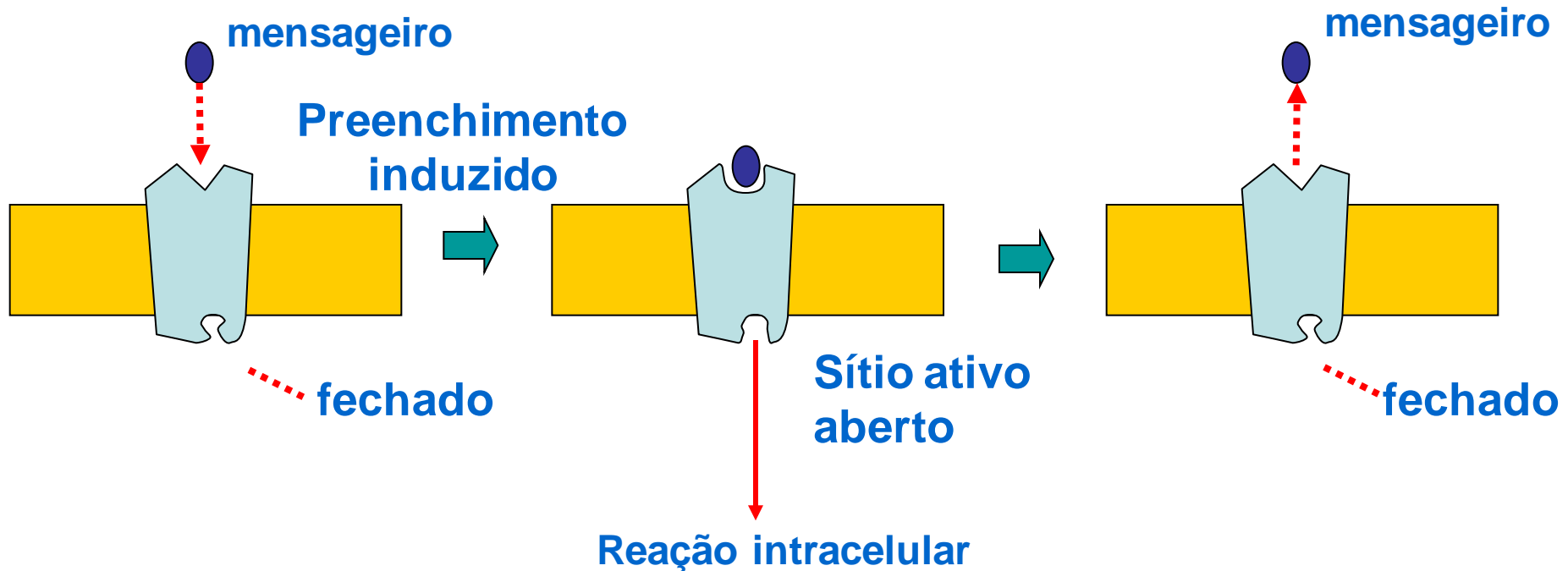
São ativados por hormônios.

Overexpressão pode resultar em câncer.

Receptores ligados a tirosina quinase

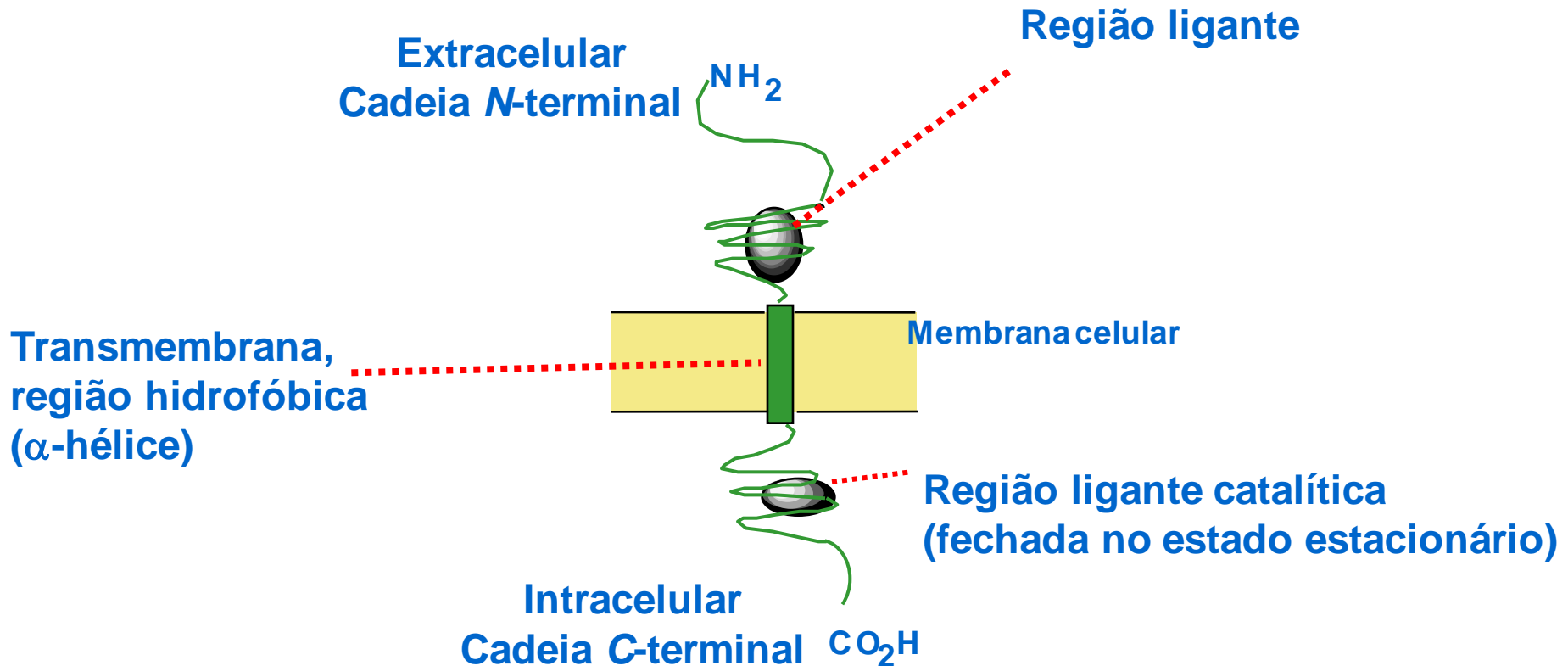
Princípios gerais

- Proteína possui dois papéis - receptor mais enzima
- Receptor liga-se ao mensageiro levando ao preenchimento induzido
- Proteína modifica seu formato e abre o sitio ativo
- Reação é catalisada dentro da célula
- Overexpressão relacionada a várias formas de cancer



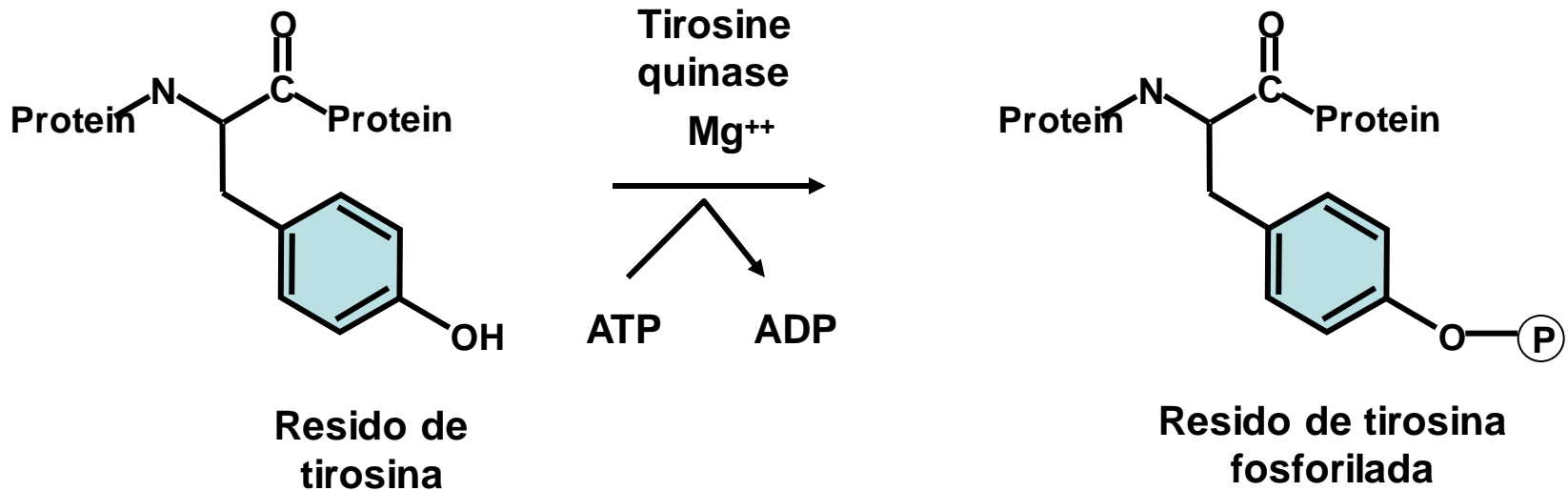
Receptores ligados a tirosina quinase

Estrutura



Receptores ligados a tirosina quinase

Reação catalisada pela tirosina quinase:

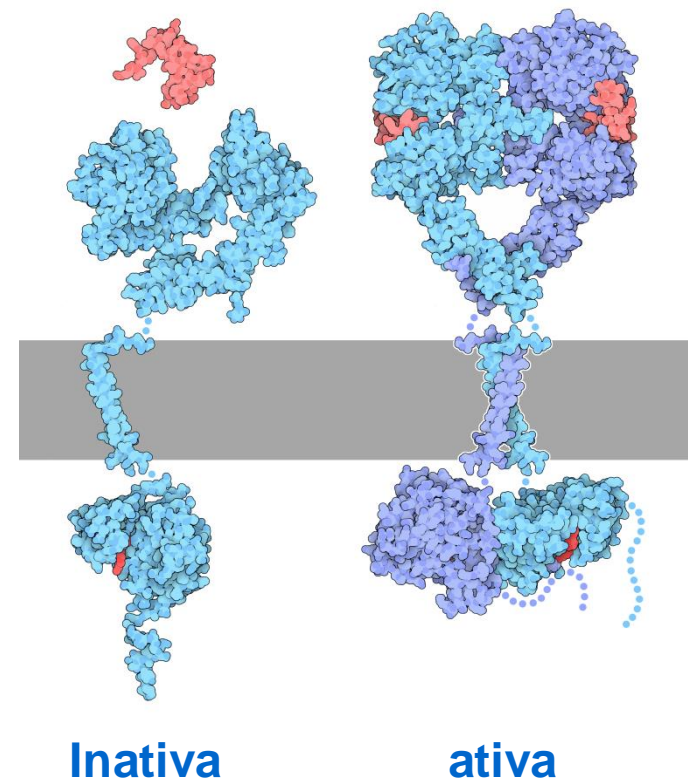


Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor do fator de crescimento epidermal (EGF- R)

As células no nosso corpo comunicam-se constantemente, negociando o transporte e o uso de suas fontes de energia, além de decidirem quando devem crescer, descansar e morrer.

Frequentemente, essas mensagens são carregadas por pequenas proteínas, como o hormônio de crescimento epitelial (EGF, **vermelho**). EGF é um mensageiro que diz a célula que elas tem a permissão para crescer. Este hormônio é liberado pelas células em áreas de crescimento ativo sendo capturados pela própria célula, ou por células vizinhas, estimulando assim sua habilidade de se dividir. A mensagem é recebida por um receptor na superfície celular que liga o EGF liberando a mensagem através da sinalização de proteínas dentro da célula. Assim, inicia-se o processo necessário de crescimento.



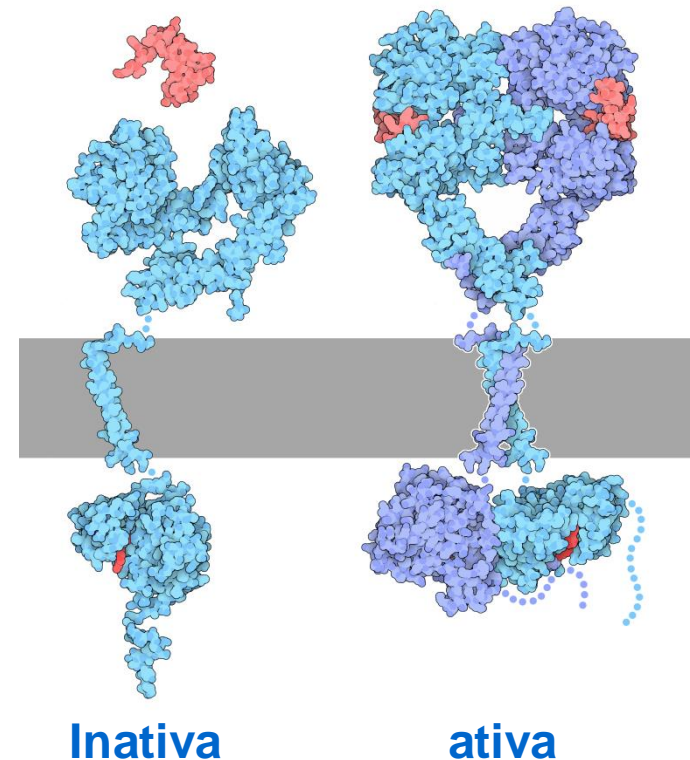
PDB:1egf

Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor do fator de crescimento epidermal (EGF- R)

EGF-R (azul) é uma proteína flexível com muitas partes móveis, incluindo: uma grande porção extracelular, uma seção que cruza a membrana, um domínio quinase e uma cadeia flexível longa. A porção fora da célula (topo da figura) é composta por quatro domínios articulados que reconhecem o EGF.

Quando EGF não está presente, a proteína dobra-se sobre si (estrutura à esquerda). Já quando EGF liga-se, o receptor abre-se e uni-se a outra cópia do receptor, formando um dímero (estrutura à direita). Através deste processo, duas cópias do domínio quinase são agrupadas (parte inferior). Quando os domínios quinase estão próximos entre si, eles podem adicionar grupos fosfato na tirosina presente nas cadeias longas e flexíveis do receptor (mostrado em pontinhos). As caudas fosforiladas então estimulam a sinalização de proteínas dentro da célula.

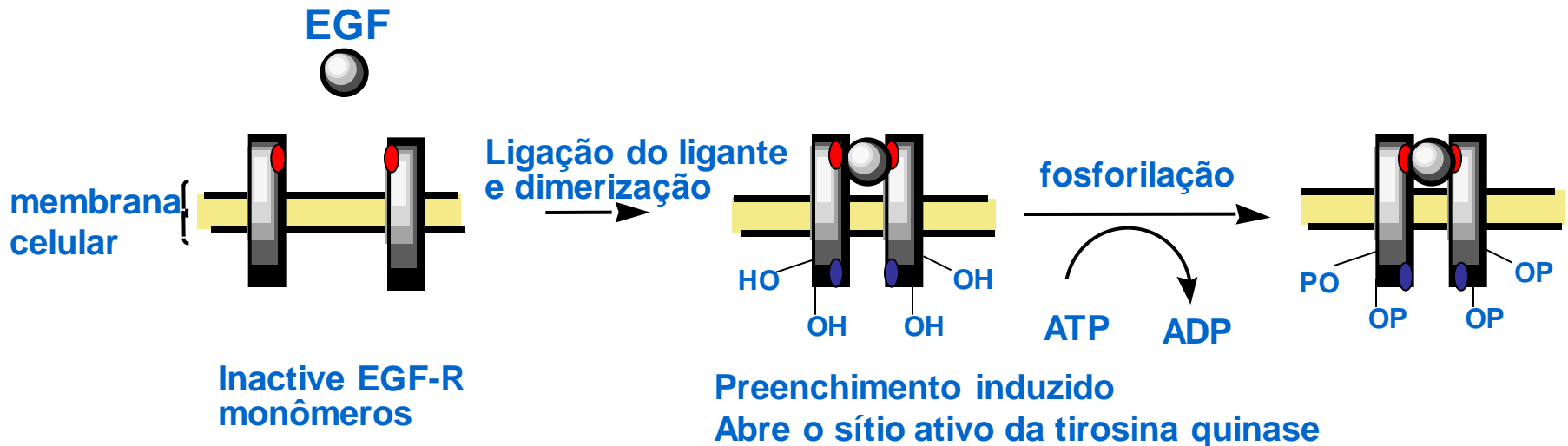


Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor do fator de crescimento epidermal (EGF- R)

(ESQUEMA)

EGF-R existe na superfície celular e é ativado pela ligação de seus ligantes específicos. Após ativação, EGF-R passa da forma monomérica (inativa) para sua forma dimérica (ativa) que estimula a atividade intracelular de tirosina quinase.



- Sítio ligante para EGF
- EGF – hormônio protéico (53 AAs) – ligante bivalente
- Sítio ativo da tirosina quinase

Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor do fator de crescimento epidermial (EGF- R)

(Resumo)

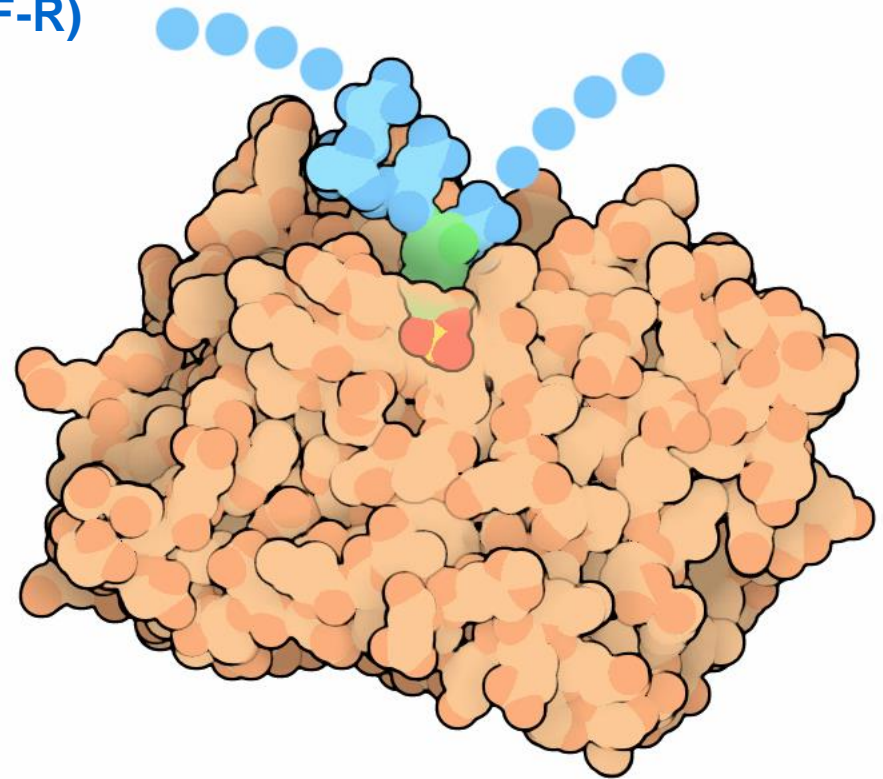
- Sítio ativo de uma das metades do dímero catalisa a fosforilação da tirosina presentes na outra metade
- Dimerização do receptor é crucial
- Regiões fosforiladas agem como sítios ligantes para outras proteínas e enzimas
- Resulta na ativação da sinalização para proteínas e enzimas
- Mensagem é carregada dentro da célula

Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor do fator de crescimento epidermal (EGF- R)

(Desligando a EGF-R)

Após enviar o sinal através do EGF-R, o receptor precisa ser desligado. Tirosina fosfatase 1B (marron claro) tem essa função de clivar os fosfatos adicionados nas caudas flexíveis do receptor durante a ativação. Proteína tirosina fosfatase 1B ao lado apresenta uma pequena porção da cadeia proteica fosforilada ligada ao sítio ativo. A tirosina fosforilada está “enterrada profundamente” no sítio ativo da enzima.



Tirosina fosfatase 1B

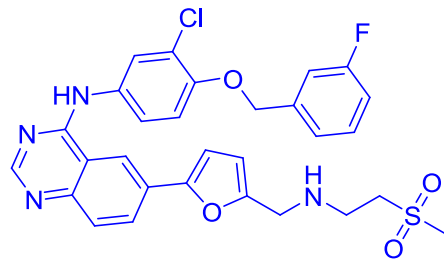
PDB: 1ptu

Receptores ligados a tirosina quinase

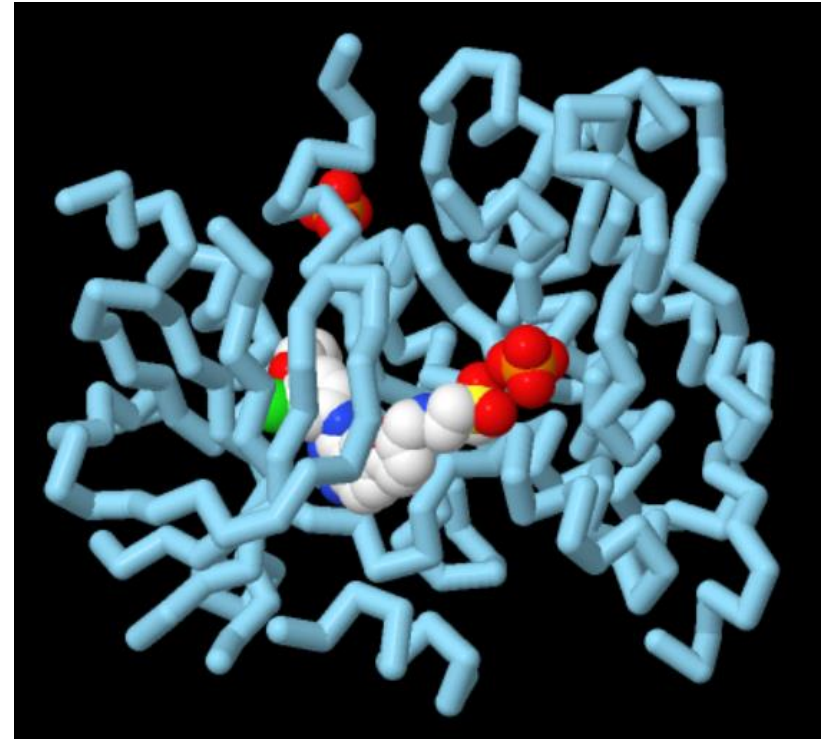
Receptor do fator de crescimento epidermal (EGF- R)

(Antineoplásicos - Lapatinib)

O sinal carregado pelo EGF pode ser muito perigoso se utilizado de forma errada. Muitas formas de câncer alteram o funcionamento normal do sinal EGF resultando em permissão para o crescimento celular descontrolado. Assim, fármacos que impeçam o sinal EGF são efetivos no tratamento de câncer. A droga lapatinib, por exemplo, liga-se ao domínio quinase do receptor impedindo que a sinalização dentro da célula ocorra.



lapatinib



Lapatinib ligado a EGF-R

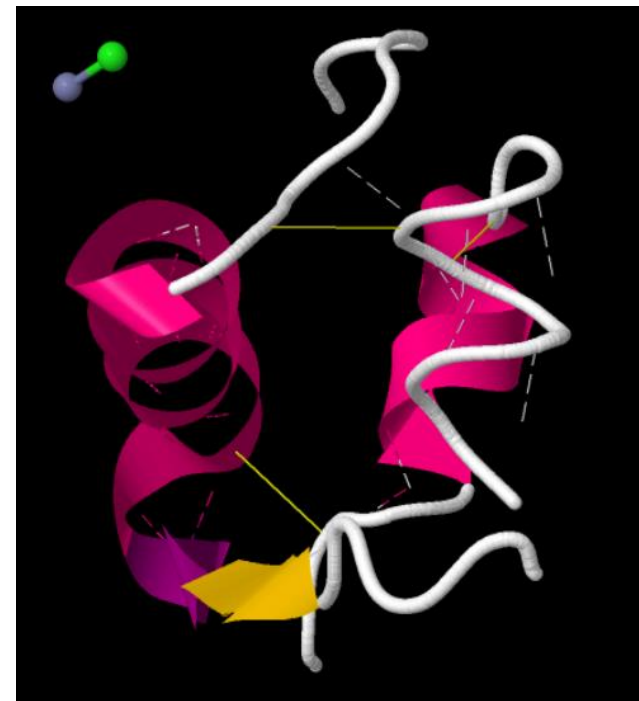
PDB: 1xkk

Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor de Insulina

Células em todo corpo são alimentadas basicamente por glicose trazidas pelo sistema sanguíneo. Um complexo sistema de sinalização é utilizado para controlar o processo assegurando que glicose seja entregue ou armazenada conforme necessário.

Dois hormônios, **insulina** e **glucagon**, são o centro desse sistema de sinalização. Quando os níveis de glicose baixam, células alfa no pâncreas liberam glucagon que então estimula células no fígado a liberar glicose na circulação. Já quando os níveis de glicose estão altos (depois da alimentação, por exemplo), células beta no pâncreas liberam insulina, que promove a captura de glicose a ser metabolizada e estocada. Ambos os hormônios são pequenas proteínas que reconhecem seus receptores presentes nas superfícies celulares.



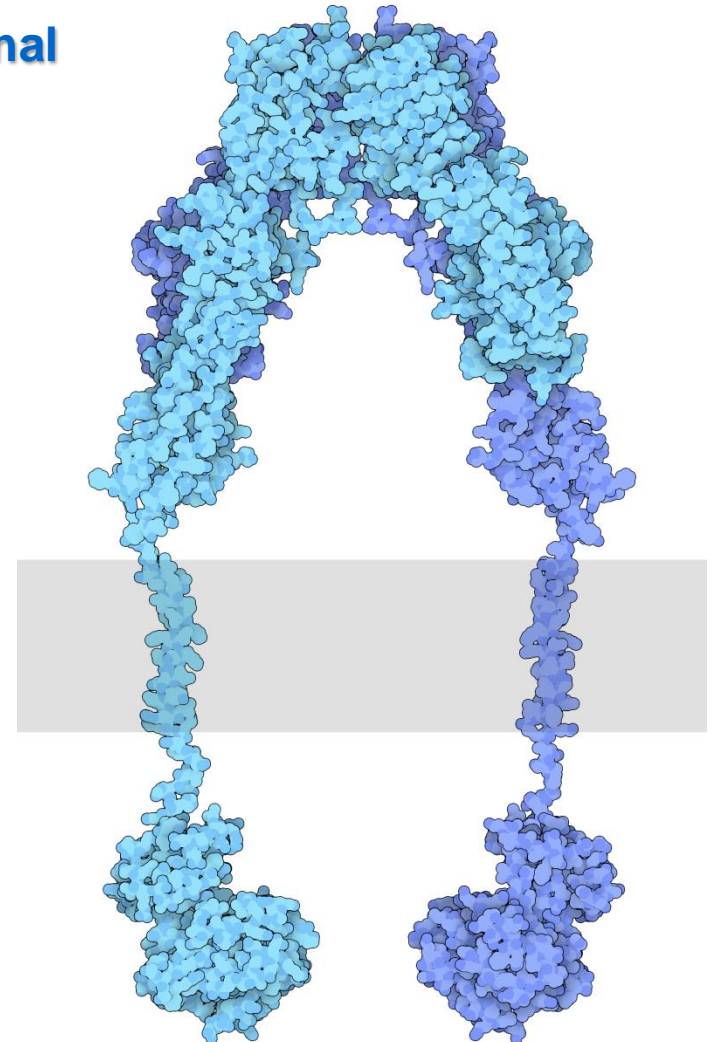
Insulina complexada com Zn^{2+} . Pontes de S (amarelo e H tracejado cinza). PDB 1TRZ

Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor de Insulina

Transdução de sinal

O receptor de insulina é uma proteína grande que liga a insulina e passa a sua mensagem para dentro da célula. Este receptor possui várias partes funcionais. Duas cópias das cadeias proteicas aparecem juntas fora da célula para formar sítios receptores que ligam a insulina. Este sistema atravessa a membrana e conecta-se a duas tirosinas quinase (mostradas na parte de baixo da figura ao lado). Quando a insulina não está presente, as unidades da proteína ficam tensionadas, mas quando a insulina liga-se ao receptor a tensão é liberada. Primeiramente, ocorre a fosforilação com consequente ativação de ambos, e então outras proteínas da rede responsável pela sinalização dentro da célula são fosforiladas.

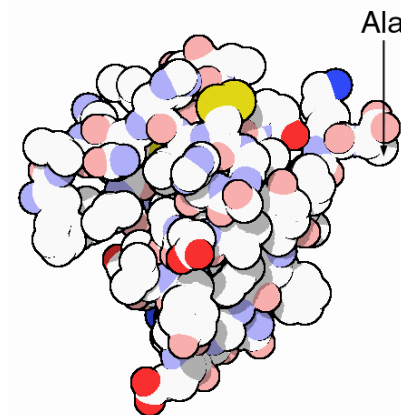


Receptores ligados a tirosina quinase

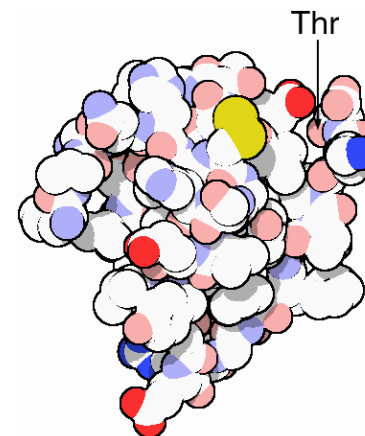
Diabetes tipo I e II

Problemas com a sinalização causada pela insulina podem desencadear na administração errônea de níveis de glicose no sangue levando a diabetes mellitis.

Diabetes do tipo I ocorre quando células do pâncreas que produzem insulina são destruídas por autoimunidade. Insulina pode também sofrer mutação sendo inativada. Isto geralmente ocorre em jovens e requer tratamento com insulina (p.ex. de porcos) para repor a insulina perdida. **Diabetes do tipo II** geralmente ocorre em pacientes idosos e é causada pela resistência adquirida à ação de insulina no seu receptor. Os detalhes são complexos e estão relacionados à fosforilação do receptor e seus substratos que modificam a sua ação na sinalização da insulina.



Insulina porcina

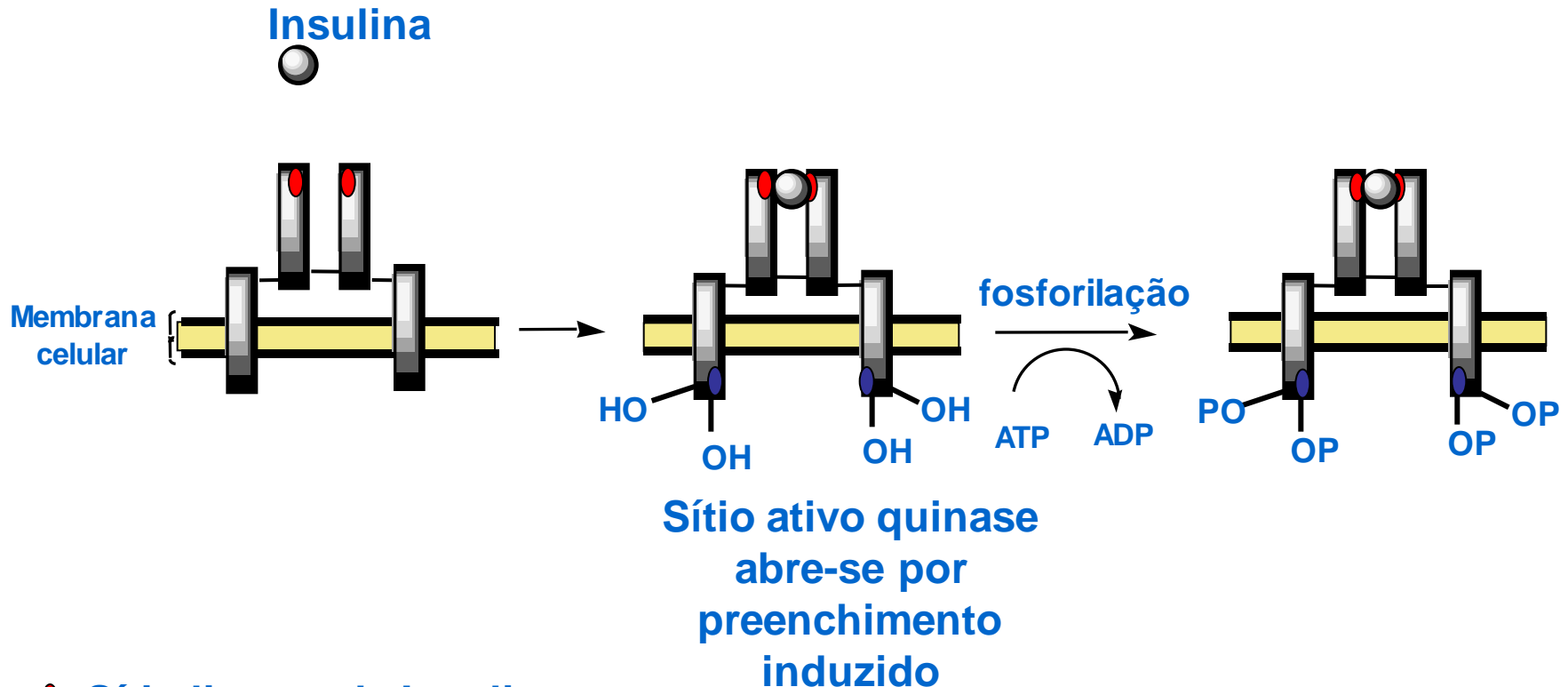


Insulina humana

Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor de Insulina (complexo tetramérico)

(Esquema)

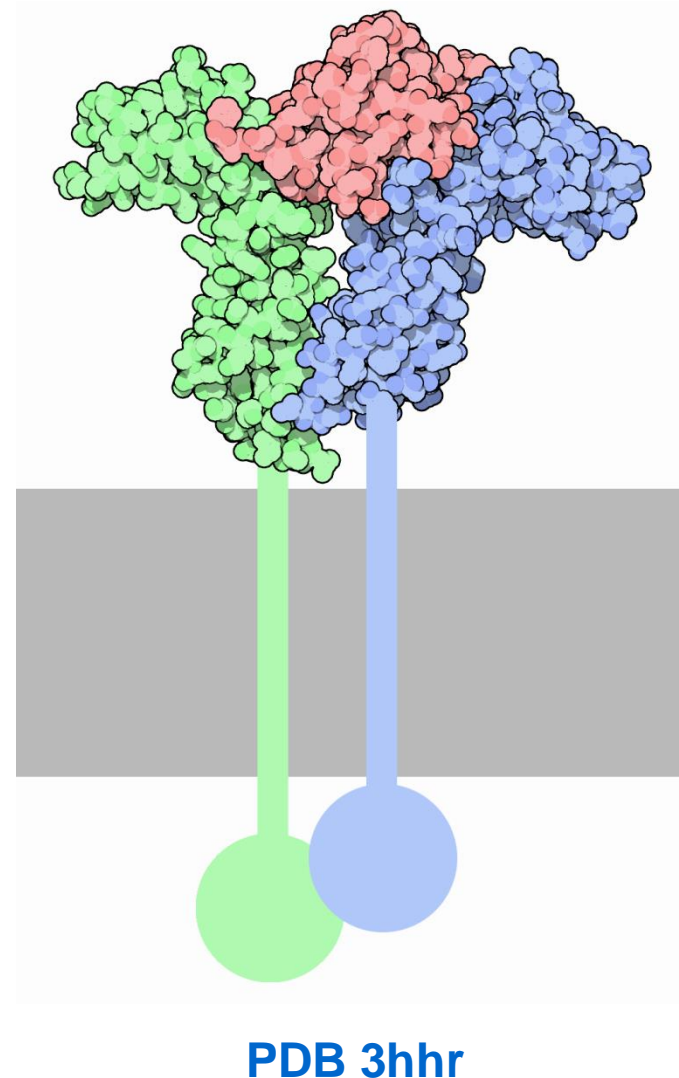


- Sítio ligante de Insulina
- Sítio ativo quinase

Receptores ligados a Tirosina Quinase

Hormônio de Crescimento

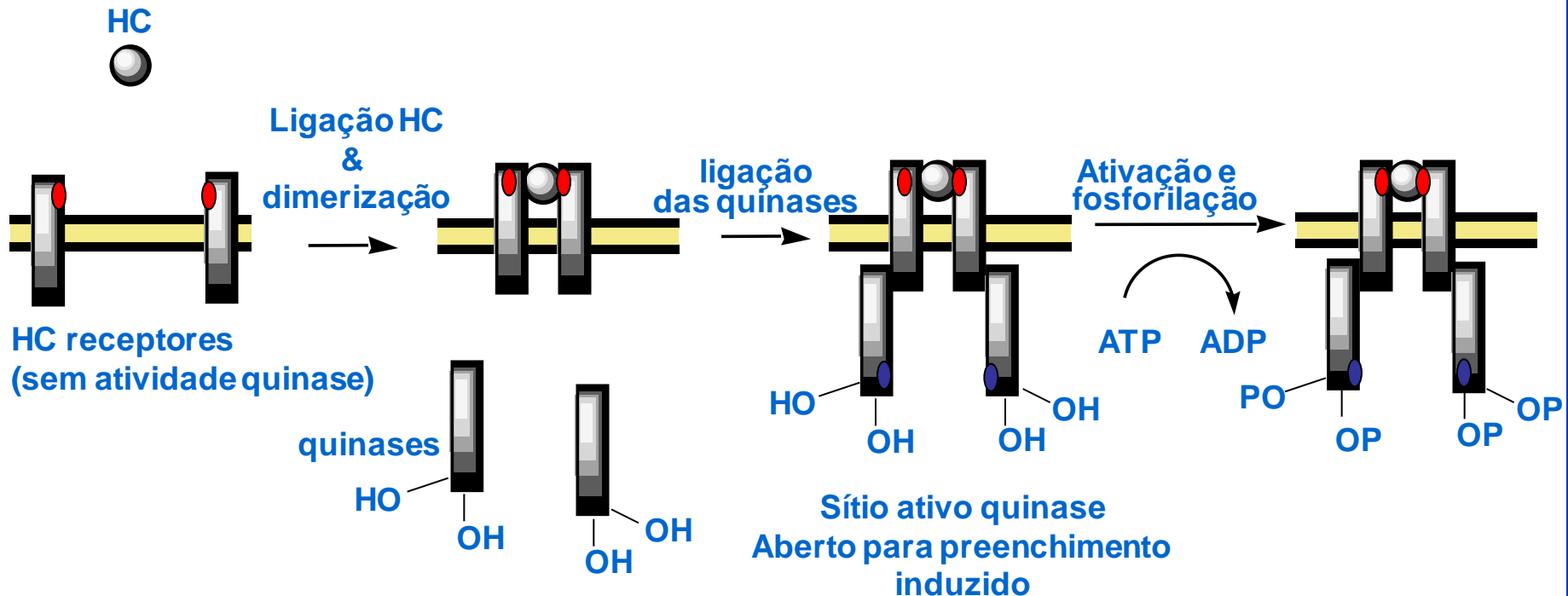
Hormônio do crescimento (vermelho) liga-se ao seu receptor (azul e verde) nas células para desempenhar suas funções. Estes receptores possuem duas porções separadas: fora e dentro da célula conectadas por uma hélice esticada que cruza a membrana celular. O hormônio do crescimento precisa ligar duas moléculas ao receptor simultaneamente para promover sua função. Este hormônio liga-se na parte exterior da célula fazendo com que dois receptores fiquem juntos (figura). Quando dois receptores se encontram, interações entre as porções dentro da célula disparam várias reações enzimáticas e processos de sinalização que estimulam o crescimento. Apesar das moléculas do hormônio serem estruturalmente idênticas, seus dois sítios ligantes são distintos.



Receptores ligados a tirosina quinase

Receptor de Hormônio de Crescimento

Complexo tetramérico gerado na presença de hormônio de crescimento.



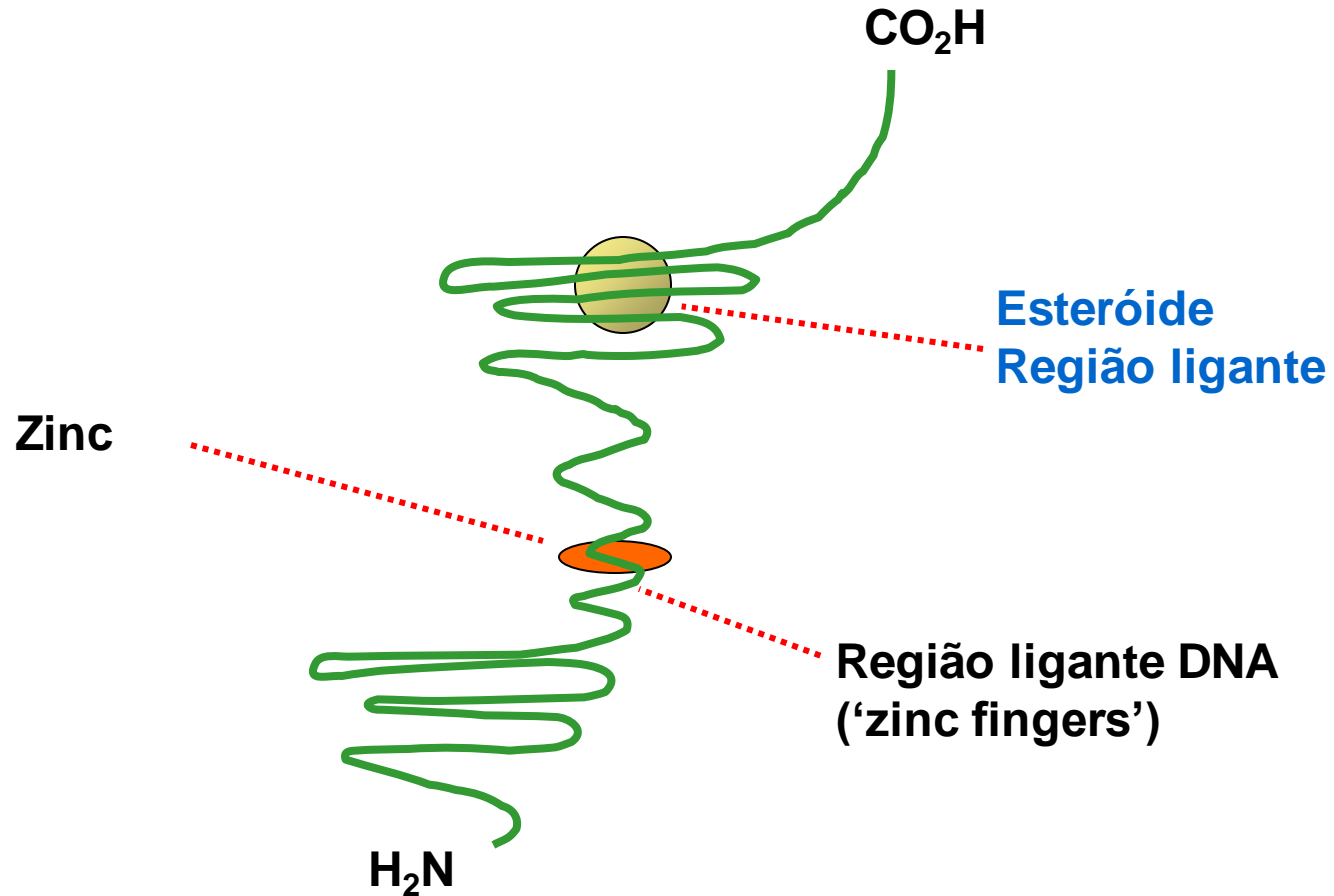
- Sítio ligante de hormônio de crescimento
- Sítio ativo quinase

Receptores Intracelulares

- Mensageiro químico necessita atravessar a membrana celular
- Mensageiros químicos necessitam ser hidrofóbicos
- Exemplo: esteróides e receptores de esteróides

Receptores Intracelulares

Estrutura

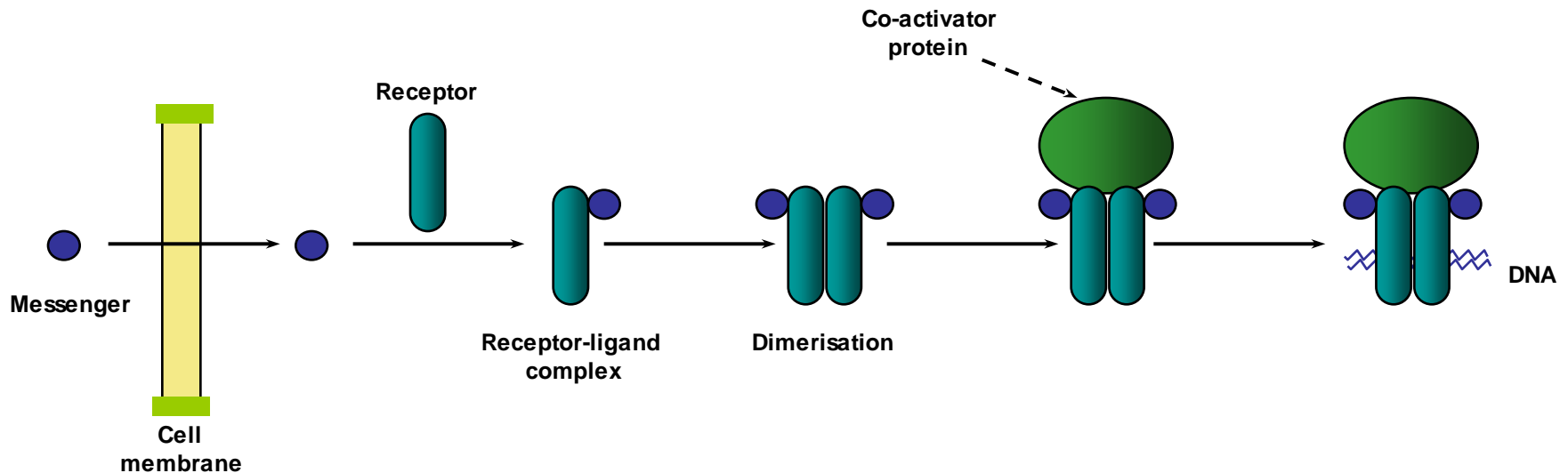


Zinc fingers possuem resíduos Cis (SH)
Permite interações S-Zn

Receptores Intracelulares

Mecanismo

(Esquema)

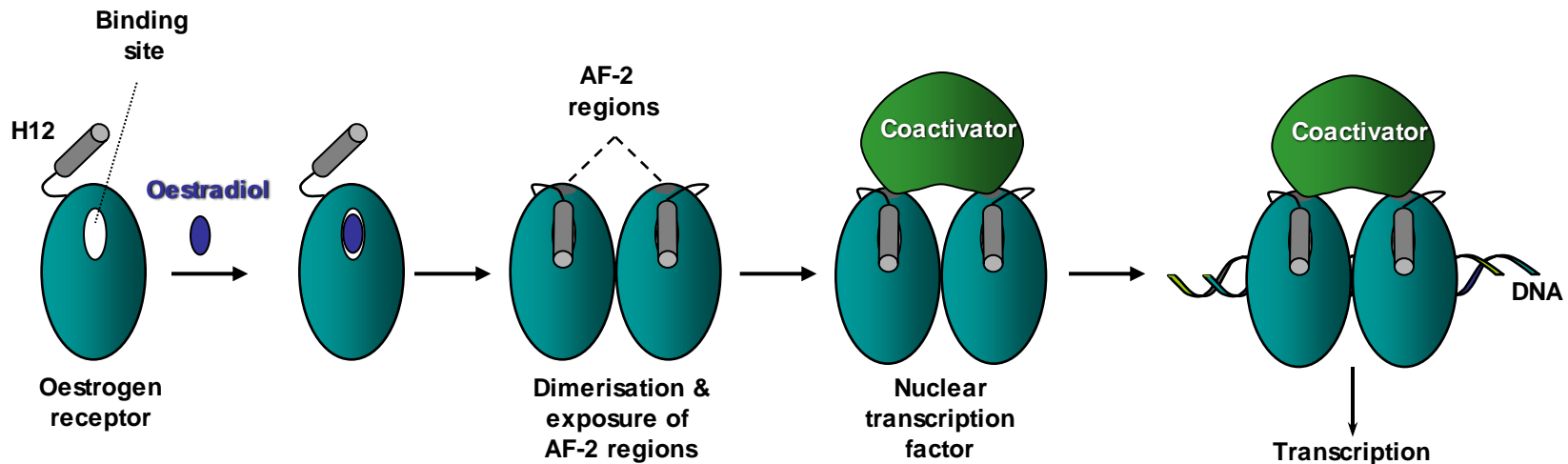


1. Mensageiro atravessa membrana
2. Liga-se ao receptor
3. Receptor dimeriza
4. Proteína co-ativadora liga-se
5. Complexo liga-se ao DNA
6. Transcription ligada ou desligada
7. Síntese proteica é ativada ou inibida

Receptores Intracelulares

Ex.: estrogênio

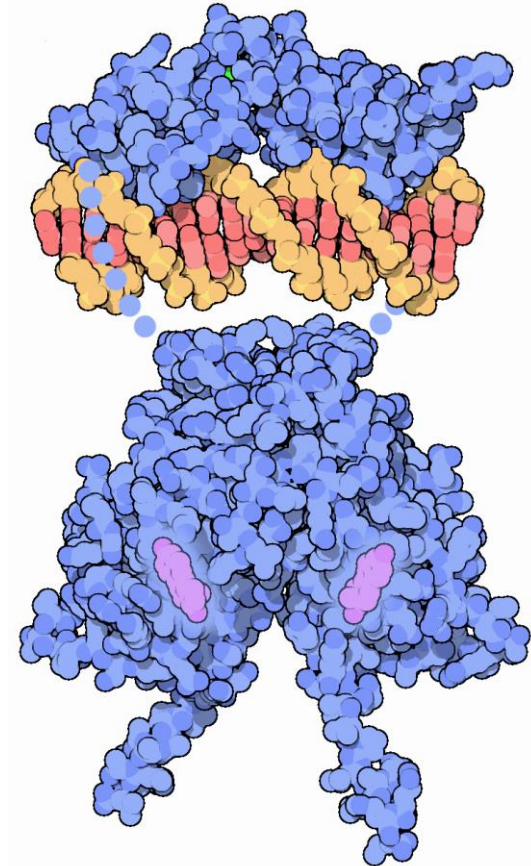
Estrogênio é um conjunto de hormônios derivados do colesterol que são lançadas no corpo, atravessam a membrana celular, chegando ao núcleo para interagir diretamente com o DNA. Quando estrogênio entra no núcleo, liga-se ao seu receptor, emparelhando-se para formar um dímero. Este dímero liga-se a vários sítios específicos no DNA posicionados próximos a genes que necessitam estar ativados. Então, o receptor ligado ao DNA ativa o maquinário de leitura de DNA e começa a produzir RNA mensageiro.



Receptores Intracelulares

Receptor de Estrogênio

O receptor de estrogênio, assim como outros receptores nucleares, são compostos por várias partes conectadas numa cadeia longa. Na estrutura ao lado, uma das partes apresenta a porção que liga-se ao hormônio (parte de baixo da figura - PDB 1a52). Esta estrutura apresenta **estradiol** ligado (lilás) que está conectado ao domínio ligante de DNA o qual reconhece sequências específicas do DNA (parte superior da figura - PDB 1hcq). Existe ainda um domínio de transativação ligado a porção final do domínio ligante de DNA (não apresentado) que é responsável pela ativação da RNA polimerase quando o receptor liga-se ao DNA.



Receptores Intracelulares

Receptor de Estrogênio: mal funcionamento - Câncer

Estrogênio envia o sinal a células permitindo crescimento. Isso é essencial durante a puberdade, e também necessário na vida adulta (crescimento ósseo, baixos níveis levam a osteoporose). Durante o câncer, estrogênio pode intensificar o crescimento não natural tornando a doença ainda mais grave. Tamoxifen é utilizado como antineoplásico ligando-se ao receptor de estrogênio. Ao ligar-se, o formato do loop sinalizador na superfície do receptor (**verde**) é alterado (parte superior da figura - estradiol ligado que não é mostrado, pois está de baixo do loop). A conformação compacta deste loop é em parte responsável pela ativação do sinal que estimulará o crescimento normal. Devido ao tamoxifen ser maior que o hormônio, ao ligar-se ao receptor, o loop de ativação é forçado a uma conformação inativada bloqueando o sinal de crescimento (figura abaixo).

